UNIVERZITET U BEOGRADU

HEMIJSKI FAKULTET

Tatjana J. Kop

SINTEZA I ISPITIVANJE MORFOLOŠKIH, ELEKTROHEMIJSKIH I ANTIOKSIDATIVNIH OSOBINA PREMOŠĆENIH BIS-PIROLIDINSKIH DERIVATA FULERENA C_{60}

Doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF CHEMISTRY

Tatjana J. Kop

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF MORPHOLOGICAL, ELECTROCHEMICAL, AND ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF TETHERED BIS-PYRROLIDINO DERIVATIVES OF FULLERENE C_{60}

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

KOMISIJA:

Mentori:

Dr Dragana R. Milić,
vanredni profesor Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Dr Željko Tomović,
šef laboratorije i rukovodilac istraživačkih projekata,
hemijska kompanija BASF, Nemačka,
profesor po pozivu Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi
komisije:

Akademik dr Bogdan A. Šolaja,
redovni profesor Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Dr Mira S. Bjelaković,
naučni savetnik IHTM-CH
Univerziteta u Beogradu

Dr Veselin R. Maslak,
docent Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu

Datum odbrane

Zahvalnica

Ova doktorska disertacija izrađena je pri Katedri za organsku hemiju Hemijskog fakulteta i Centru za hemiju IHTM Univerziteta u Beogradu, u okviru projekta finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Vlade Republike Srbije pod nazivom „Dizajn, sinteza i ispitivanje nanomolekulskih mašina na bazi fulerena“ (172002).

Tezu je predložila i rukovodila njenom izradom dr Dragana Milić, vanredni profesor Hemijskog fakuteta Univerziteta u Beogradu, kojoj se zahvaljujem na nesebičnoj stručnoj i prijateljskoj podršci i prenetom znanju. Izradom disertacije rukovodio je i dr Željko Tomović, profesor po pozivu Hemijskog fakulteta BU, kome se zahvaljujem na interesovanju, podršci i sugestijama.

Zahvaljujem se dr Miri Bjelaković na brojnim savetima tokom eksperimentalnog rada, velikom doprinosu pri tumačenju i prezentaciji postignutih rezultata.

Akademik dr Bogdan Šolaja uputio mi je niz korisnih sugestija u toku ovog i ranijeg istraživačkog rada, na čemu sam mu iskreno zahvalna.

Zahvaljujem se dr Veselinu Maslaku na interesovanju i savetima tokom pisanja ovog rada, kao i na uspešnoj saradnji u okviru zajedničkog istraživačkog projekta.

Zahvaljujem se kolegama iz odeljenja za instrumentalnu analizu Hemijskog fakulteta i Centra za hemiju IHTM-a, na obavljenim spektroskopskim merenjima, dr Radi Baošić, vanrednom profesoru Hemijskog fakulteta BU, na urađenim eksperimentima ciklične voltametrije i dr Andrijani Žekić, docentu Fizičkog fakulteta u Beogradu, na eksperimentalnoj pomoći pri ispitivanju morfoloških osobina jedinjenja skenirajućom elektronskom mikroskopijom.

Izrazitu zahvalnost dugujem kolegama iz laboratorije, pre svega dr Vladimiru Pavloviću, redovnom profesoru u penziji i dr Nataliji Krstić, naučnom savetniku IHTM, na kolegijalnom odnosu i brojnim savetima u toku rada, kao i mlađim kolegama (Marijani, Rejhani, Radetu, Neveni, Dženeti, Jovani, Miljanu, Zlatku i ostalima) koji su svojim entuzijazmom doprineli radnoj atmosferi u laboratoriji. Posebno bih istakla veliki doprinos koleginica Jelene Đorđević i Dragane Marijanović pri ispitivanju morfoloških i elektrohemijskih osobina sintetisanih jedinjenja.

Beskrajnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima za sve što su mi pružili u životu, bratu, sestri i porodici Kop na bezrezervnoj ljubavi i podršci.

Posebno hvala Dejani, Nataši, Katarini i Nebojši na ljubavi, strpljenju i razumevanju.
Njima posvećujem i ovaj rad.

Sinteza i ispitivanje morfoloških, elektrohemijskih i antioksidativnih osobina premošćenih bis-pirolidinskih derivata fulerena C_{60}

Tatjana J. Kop

Doktorska disertacija

Rezime:

Derivati fulerena C_{60}, zahvaljujući svojim jedinstvenim fizičkohemijskim i elektronskim svojstvima, koja proističu iz visoko konjugovanog π-sistema, čine zanimljive gradivne elemente u sintezama složenijih ciljnih molekula. Različitim derivatizacijama hidrofobne ugljenične sfere dobija se niz proizvoda primenljivih u hemiji materijala, supramolekulskoj i medicinskoj hemiji. Imajući u vidu povećanje rastvorljivosti, kao i promenu stereoelektronskih osobina sa povećenjem broja adenada na fulerenskom jezgru, korisna je svaka metoda višestruke derivatizacije fulerena koja se odigrava pod kontrolisanim uslovima.

Prato-va reakcija jedan je od najzastupljenijih vidova kovalentne modifikacije fulerena. U njoj nastaju fuleropirolidini, proizvodi jasno definisane strukture i česti intermedijeri u složenim hemijskim tranformacijama fulerena. Ozbiljno ograničenje ove reakcije predstavlja lako i neselektivno građenje bis- i tris-pirolidinskih adukata, koji značajno umanjuju prinose i čistoću monoadukata. S druge strane, bisadukti su se pokazali korisnima u nekim sferama medicinske hemije i elektrohemije. Regioselektivno dobijanje bisadukata fulerena upotrebom posebno dizajniranih premošćenih supstrata bio je predmet interesovanja nekolicine istraživačkih grupa u proteklom periodu.

U toku ovog rada sintetisan je niz alkil-premošćenih diglicina, u cilju dobijanja premošćenih bis-pirolidinskih adukata fulerena u reakciji dvostruke Prato-ve cikloadicije. U prvom delu rada, na supstratu premošćenom oktametilenskim nizom, optimizovani su reakcioni uslovi za dobijanje bisadukata. Optimalnim reakcionim uslovima podvrgnuti su i ostali supstrati, premošćeni alkil-nizovima dužine od 6 do 12 C-atoma i utvrđena je zavisnost regioselektivnosti od dužine niza. Istim reakcionim uslovima podvrgnuta su i dva supstrata koji sadrže dve, odnosno tri etarske podstrukture u mostu i ispitan je uticaj kiseonikovih atoma u linkeru na selektivnost reakcije. Samo u

dve reakcije (sa supstratima premošćenim dodekametilenskim i trioksatridekametilenskim nizom) izolovani su *ekvatorijalni* izomeri, dok je *trans*-4 izomer izolovan kao glavni proizvod u slučaju dodekametilenskog niza. U reakcijama svih ostalih supstrata izolovani su isključivo *cis*-izomeri i to u većini reakcija je jedan glavni proizvod. Strukture sintetisanih proizvoda određene su UV, IR, MS i NMR spektroskopijom, kao i uporednom analizom dobijenih spektroskopskih podataka sa literaturnim podacima za poznata jedinjenja.

U daljem radu ispitane su osobine sintetisanih bisadukata i njihova zavisnost od strukture mosta i adicionog modela. Skenirajućom elektronskom mikroskopijom detaljno je ispitan uticaj strukture i spoljašnjih faktora na morfološke osobine sintetisanih jedinjenja. Cikličnom voltametrijom dobijen je uvid u elektrohemijsko ponašanje bisadukata i zavisnost redukcionih potencijala od vrste i stepena adicije na fulerenskom jezgru. Većina jedinjenja ispoljila je jak antioksidativni kapacitet u poređenju sa referentnim jedinjenjem, vitaminom C.

Malo je poznatih primera regioselektivne sinteze bisadukata fulerena. Najčešće selektivne sinteze bis-pirolidinskih derivata fulerena odvijaju se preko premošćenih dialdehida i malih aminokiselina. Smatramo da je ovaj rad posebno značajan sa aspekta daljih sinteza složenijih bisadukata, jer pruža uvid u to kako dužina mosta utiče na regioselektivnost. Iako je iz literature poznato da fulerenski molekuli sa dugim alifatičnim nizovima uglavnom samouređenjem grade globularne, pahuljaste mikrostrukture, u ovom radu male promene strukture i spoljašnjih faktora uticale su na samouređenje, u cilju dobijanja drugačijih hijerarhijski uređenih mikrostruktura. Većina premošćenih bisaduktata iskazala je značajan antioksidativni kapacitet, u odnosu na referentno jedinjenje, vitamin C.

Ključne reči: fuleren C_{60}, bis(pirolidino)fuleren, regioselektivnost biscikloadicije, ciklična voltametrija, SEM, fulerozomi, antioksidativna aktivnost, FOX
Naučna oblast: Hemija.
Uža naučna oblast: Organska hemija.
UDK broj: 547.

Synthesis and Morphological, Electrochemical and Antioxidative Properties Investigation of Tethered bis-Pyrrolidino Derivatives of the Fullerene C_{60}

Tatjana J. Kop

Doctoral Dissertation

Summary:

Due to their unique physicochemical and electronic properties, emerging from highly conjugated π-system, derivatives of the fullerene C_{60} are interesting building blocks in the synthesis of the more complex target molecules. Diverse derivatizations of hydrophobic carbone sphere provide a wide range of products for the use in matherial, supramolecular and medicinal chemistry. Since the increase of the number of addends on the carbon core improves the solubility and varies the stereoelectronic properties, each method of the controlable multiple derivatization of fullerenes is highly useful.

Prato's reaction is one of the most common methodes for the covalent modification of fullerenes. The fulleropyrrolidines, products with well defined structures, are frequently used as intermediers in further chemical transformations of fullerenes. This reaction is limited with the easy and unselective formation of bis- and tris(pyrrolidino) adducts and, hence, decrease of the yields and the purity of monoadducts. On the other hand, bisadducts are very useful in some aspects of the medicinal and electrochemistry. During the recent period, the regioselective synthesis of the fullerene bisadducts via templated supstrates has been the topic of interest of several researcher groups.

In this work, a series of alkyl-tethered diglycines were synthesized and underwent the Prato's biscycloaddition conditions in aim to obtain templated bis(pyrrolidino)fullerenes. The first part of the work refers to the optimization of the biscycloaddition conditions on the octamethylene-tethered substrate. Other diglycines, wearing from C_6 to C_{12} alkyl-linkers, were subjected to this optimal reaction conditions and the correlation between the distribution of the regioisomers and the lenght of the linker is determined. Another two diglycines, wearing two and three oxygen atoms in the tether, underwent the same reaction conditions in aim to investigate the influence of the etheric subunits on the selectivity of the reaction. Only

two reactions (with dodecamethylene- and trioxatridecamethylene-tethered substrates) yielded *equatorial* isomers, while *trans*-4 isomer, isolated as a main product, appeared only in the reaction with the dodecamethylene-tethered substrate. In all other reactions only *cis*-isomers were isolated, mainly with one major isomer. Structures were determined by UV, IR, MS and NMR spectroscopy, and by the comparative analysis of the spectroscopic data with the literature data of the known compounds.

In the further work, properties of the synthesized adducts and their dependence on the structure of the linker and the bisaddition pattern were investigated. The influence of the structure and the external conditions on the morphological properties of the synthesized compounds was investigated by the scanning electron microscopy. Cyclic voltammetry of the adducts offered an insight in their electrochemical behaviour and dependence of the half-wave potentials on the addition pattern on the carbon core. Most of the compounds exhibited strong antioxidative capacity against the referent compound, vitamine C.

A small number of regioselective synthesis of the fullerene bisadducts is known so far. Most of the selective synthesis of the bis(pirrolidino)fullerenes were achieved over templated dialdehydes and small aminoacides. We consider this work significant from the aspect of the further synthesis of the more complex bisadducts, because it offers an insight in addition patern over linker length dependence. Although literature data represent selfassembly of the fullerene adducts with the long alkyl tails in a dominant flower-like microstructures, during this work selfassembly of the bisadducts was tuned to the other types of the microstructures by the fine structure and external condition variations. Having in mind lower half-wave potentials in compare to monoadducts and fullerene C_{60} itself, tethered bisadducts have significant antioxidative capacity.

Keywords: Fullerene C_{60}, bis(pyrrolidino)fullerene, biscycloaddition regioselectivity, cyclic voltammetry, SEM, fullerosomes, antioxidant activity, FOX
Scientific field: Chemistry
Field of Academic Expertise: Organic chemistry
UDC number: 547.

LISTA SKRAĆENICA:

AMPA	2-Amino-3-(3-hydroksi-5-metil-izoksazol-4-il)propanska kiselina *(2-**A**mino-3-(3-hydroxy-5-**m**ethyl-isoxazol-4-yl)**p**ropanoic **a**cid)*
APM-CBA	4-Acetatefenil-4'-metilfenilmetano C_{60} bisadukt *(4-**A**cetatephenyl-4'-methyl**p**henyl**m**ethano C_{60} **b**is**a**dduct)*
Baa	*p*-(3,4-[C_{60}]-cikloheksil-1-amino)fenilalanin-(“***B**ucky-**a**mino**a**cid*”)
BBA	**B**enzil-**b**rom**a**cetat
BHT	2,6-Bis(1,1-dimetiletil)-4-metilfenol *(**B**utylated **h**ydroxy**t**oluene)*-
BOC	*terc*-Butoksikarbonil *(tert-**B**utyl**o**xy**c**arbonyl)*
DBU	1,8-**D**iaza**b**iciklo[5.4.0]**u**ndec-7-en
DMF	**Dim**etil**f**ormamid
DNK	**D**ezoksiribo**n**ukleinska **k**iselina
ESI-TOF-MS	**E**lektro**s**prej **j**onizujuća –“**T**ime **o**f **f**light”-**m**asena **s**pektroskopija (Time of flight-razdvajanje jona po brzini odn.vremenu leta)
Fc	**F**ero**c**en
FOX	Određivanje oksidacije Fe(II) do Fe(III) pomoću ksilenol-oranža *(**F**errous ion **o**xidation-**x**ylenol orange)*
GABA	γ-Aminobuterna kiselina *(**g**amma-**A**mino**b**utyric **a**cid)*
GI_{50}	Koncentracija pri kojoj je inhibiran rast 50% ispitivane populacije *(**50**% **G**rowth **I**nhibition concentration)*
HCV	**H**epatitis **C** **V**irus
HIV	Virus humane imunodeficijencije (*Human Immunodeficiency Virus)*
HOMO	najviša zauzeta molekulska orbitala *(Highest Ocuppied Molecular Orbital)*
ICBA	**i**nden−**C**$_{60}$ **b**isadukt
IPR	Pravilo izolovanih petočlanih prstenova *(**I**solated **P**entagon **R**ule)*
LUMO	Najniža slobodna molekulska orbitala *(**L**owest **U**nocuppied **M**olecular **O**rbital)*
MDMO-PPV	Poli[2-metoksi-5-(3′,7′-dimetiloktiloksi)-*p*-fenilenvinilen] *Poly[2-**m**ethoxy-5-(3',7'-**dim**ethyl**o**ctyloxy)-**p**-**p**henylene**v**inylene]*

MEH-PPV	Poli[2-metoksi-5-(2-etilheksiloksi)-*p*-fenilenvinilen] *Poly[2-**m**ethoxy-5-(2-**e**thyl**h**exyloxy)-**p**-**p**henylene**v**inylene]*
MRI	Magnetno-rezonantno snimanje ***(M**agnetic **r**esonance **i**maging)*
m-TEG	**M**etoksi**t**ri**e**tilen-**g**likol
NMDA	***N*-m**etil-**D**-**a**spartat
NMR	**N**uklearna **m**agnetna **r**ezonanca
ODCB	*orto*-Dihlorbenzen ***(o**rto-**D**i**c**hloro**b**enzene)*
P3HT	**p**oli(**3**-**h**eksil**t**iofen)
PBMC	Mononukleusne ćelije periferne krvi ***(P**eriferal **B**lood **M**ononuclear **C**ell)*
PCBM	Metil-estar fenil-C_{61}-buterne kiseline ***(P**henyl-**C**$_{61}$-**b**utyric acid **m**ethyl ester)*
pDNK	**DNK p**lazmida
PS	**P**oli**s**tiren
RNK	**R**ibo**n**ukleinska **k**iselina
SAR	Odnos strukture i aktivnosti ***(S**tructure **A**ctivity **R**elationship)*
SEM	**S**kenirajuća **e**lektronska **m**ikroskopija
TBAP	**T**etra**b**util**a**monijum-**p**erhlorat
TEA	**T**ri**e**til-**a**min
TEM	**T**ransmisiona (prenosna) **e**lektronska **m**ikroskopija
THF	**T**etra**h**idro**f**uran
TNF-α	Faktor nekroze tumora α ***(T**umor **n**ecrosis **f**actor **a**lpha)*
UV	Ultraljubučasto ***(U**ltra**V**iolet)*
VCM	Vankomicin *(**Vanco**mycin*)

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. OPŠTI DEO 3

2.1. Strukturne osobine fulerena 3

2.2. Reaktivnost fulerena C_{60} 5

2.2.1. Adicione reakcije C_{60} 5

2.2.2. Cikloadicione reakcije C_{60} 6

2.2.3. Dvostruke cikloadicije na C_{60} 8

2.2.4. Usmerene dvostruke cikloadicije na fuleren C_{60} 14

2.3. Primena fulerena C_{60} i njegovih derivata u medicini i tehnici 21

2.3.1. Biološka aktivnost derivata C_{60} 22

2.3.2. Morfološke osobine fulerena 33

2.3.3. Tehnička primena derivata fulerena 39

3. REZULTATI I DISKUSIJA 47

3.1. Sinteza premošćenih diglicina 48

3.2. Sinteze premošćenih bisadukata fulerena C_{60} 50

3.2.1.Optimizacija reakcionih uslova Pratove [3+2]-cikloadicije 51

3.2.2. Sinteza alkil-premošćenih bisadukata 53

3.2.3. Sinteza dioksa- i trioksaalkil-premošćenih bisadukata 54

3.3. Analiza spektralnih podataka sintetisanih derivata fulerena C_{60} 56

3.4. Ciklična voltametrija sintetisanih fuleropirolidina 67

3.5. Morfološke osobine premošćenih bis-pirolidinskih adukata C_{60} 75

3.5.1. Uticaj uslova pripreme uzoraka na samoorganizaciju bisadukta **164** 76

3.5.2. Uticaj strukture alkil-premošćenih bisadukata na njihovu samoorganizaciju 78

3.5.3. Morfološke osobine bis-pirolidinskih derivata fulerena premošćenih dioksaoktanskim i trioksatridekanskim nizom 81

3.6. Ispitivanje antioksidativnog dejstva sintetisanih jedinjenja 86

4. EKSPERIMENTALNI DEO 90

4.1. Sinteze mono-*terc*-butoksikarbonil-derivata polaznih diaminoalkana 92

4.1.1. *terc*-Butil-(8-aminooktil)karbamat (**146c**) 92

4.1.2. *terc*-Butil-(9-aminononil)karbamat (**146d**) 93

4.2. Alkilovanja primarnih amina pomoću benzil-bromacetata (BBA) 93

4.2.1. Benzil-*N*-(8-((*terc*-butoksikarbonil)amino)oktil)glicinat (**148c**) 94
4.2.2. Benzil-*N*-(9-((*terc*-butoksikarbonil)amino)nonil)glicinat (**148d**) 94
4.2.3. Dibenzil-*N*-((benziloksi)karbonil)-*N*,*N'*-(oktan-1,8-diil)diglicinat (**151c**) 95
4.2.4. Dibenzil-*N*-((benziloksi)karbonil)-*N*,*N'*-(nonan-1,9-diil)diglicinat (**151d**) 95
4.3. Direktna sinteza dibenzil-diglicinata iz odgovarajućih diamina 96
4.3.1. Dibenzil-*N*,*N*'-(heksan-1,6-diil)diglicinat (**153a**) 96
4.3.2. Dibenzil-*N*,*N*'-(heptan-1,7-diil)diglicinat (**153b**) 97
4.3.3. Dibenzil *N*,*N*'-(oktan-1,8-diil)diglicinat (**153c**) 97
4.3.4. Dibenzil *N*,*N*'-(nonan-1,9-diil)diglicinat (**153d**) 98
4.3.5. Dibenzil-*N*,*N*'-(dekan-1,10-diil)diglicinat (**153e**) 98
4.3.6. Dibenzil-*N*,*N*'-(dodekan-1,12-diil)diglicinat (**153f**) 99
4.3.7. Dibenzil-*N*,*N*'-(3,6-dioksaoktan-1,8-diil)diglicinat (**154**) 99
4.3.8. Dibenzil-*N*,*N'*-(4,7,10-trioksatridekan-1,13-diil)diglicinat (**156**) 100
4.4. Zaštita sekundarnih amina benziloksi-karbonil grupom (Z) 100
4.4.1. Benzil-*N*-((benziloksi)karbonil)-*N*-(8-((terc-butooksikarbonil)amino)oktil)--glicinat (**149c**) 101
4.4.2. Benzil-*N*-((benziloksi)karbonil)-*N*-(9-((*terc*-butooksikarbonil)amino)nonil)--glicinat (**149d**) 101
4.5. Deprotekcija primarnih amina zaštićenih *terc*-butoksikarbonil-grupom (BOC) 102
4.5.1.Benzil-*N*-(8-aminooktil)-*N*-(benziloksikarbonil)glicinat (**150c**) 102
4.5.2. Benzil-*N*-(9-aminononil)-*N*-(benziloksikarbonil)glicinat (**150d**) 103
4.6. Hidrogenolize dibenzil-estara diglicinskih derivate 103
4.6.1. *N*,*N*'-(1,6-heksandiil)diglicin (**152a**) 104
4.6.2. *N*,*N*'-(1,7-heptandiil)diglicin (**152b**) 104
4.6.3. *N*,*N*'-(1,8-oktandiil)diglicin (**152c**) 104
4.6.4. *N*,*N*'-(1,9-nonandiil)diglicin (**152d**) 105
4.6.5. *N*,*N*'-(1,10-dekandiil)diglicin (**152e**) 105
4.6.6. *N*,*N*'-(1,12-dodekandiil)diglicin (**152f**) 105
4.6.7. *N*,*N*'-(3,6-dioksaoktan-1,8-diil)diglicin (**155**) 106
4.6.8. *N*,*N*'-(4,7,10-trioksatridekan-1,13-diil)diglicin (**157**) 106
4.7. Sinteze premošćenih bis-pirolidinskih adukata fulerena C_{60} 107
4.7.1. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih heksametilenskim nizom 107

4.7.2.Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih heptametilenskim nizom 108
4.7.3. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih oktametilenskim nizom 110
4.7.4. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih nonametilenskim nizom 111
4.7.5. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih dekametilenskim nizom 113
4.7.6. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih dodekametilenskim nizom 114
4.7.7. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih 3,6-dioksaoktametilenskim nizom 116
4.7.8. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih 4,7,10-trioksatridekametilenskim nizom 119
4.8. Priprema uzoraka za skenirajuću elektronsku mikroskopiju (SEM) 124
4.8.1. Priprema uzoraka bisadukata fulerena sa ugljovodoničnim mostovima 124
4.8.2. Priprema uzoraka polioksa-premošćenih bisadukata fulerena 125
4.9. Određivanje antioksidativnog kapaciteta sintetisanih fulero-derivata FOX metodom 125
4.9.1. Priprema reagenasa 125
4.9.2. Priprema standardnih rastvora 126
4.9.3. Priprema rastvora fulerozoma 126
4.9.4. Određivanje antioksidativnog kapaciteta uzoraka fulerozoma 127
4.10. Ispitivanje elektrohemijskih osobina sintetisanih fulero-derivata cikličnom voltametrijom 128
5. ZAKLJUČAK 129
6. CONCLUSION 131
7. LITERATURA 133
SPISAK PRILOGA SA PRILOZIMA 145
BIOGRAFIJA 186

1. UVOD

Derivati fulerena nalaze široku medicinsku i tehnološku primenu zahvaljujući jedinstvenim strukturnim, elektrohemijskim i morfološkim osobinama. Problemi u primeni fulerenskih derivata u medicini uglavnom su vezani za slabu rastvorljivost i mobilnost u biološkim sistemima. Imajući u vidu da je rastvorljivost funkcionalizovanih fulerena značajno poboljšana, od važnosti je svaki vid derivatizacije kojim se kontrolisano povećava broj adenada na jezgru.

Cilj ovog rada bio je ispitivanje regioselektivnosti dvostruke Prato-ve adicije u zavisnosti od dužine i prirode mosta koji povezuje dve ilidne podjedinice supstrata. Planirano je i ispitivanje uticaja prirode mosta koji povezuje dva pirolidinska prstena, kao i međusobne orijentacije adenada na fizičkohemijske osobine dobijenih bis-pirolidinskih adukata. Sintetisan je niz bis-pirolidinskih adukata premošćenih alkilenskim (dužine 6 do 12 metilenskih jedinica), dioksaoktametilenskim i trioksatridekametilenskim nizovima, kojima su ispitane elektrohemijske osobine, sposobnost samouređenja i određeno im je *in vitro* antioksidativno dejstvo. Disertacija se sastoji iz tri dela:

- U *Opštem delu*, date su strukture najstabilnijih fulerena, sa posebnim osvrtom na strukturne i hemijske osobine fulerena C_{60}. Ukratko su opisane osnove reaktivnosti C_{60} i mehanizmi najzastupljenijih cikloadicionih reakcija. Detaljno su opisane reakcije dobijanja bisadukata sa prikazom postignute regioselektivnosti u okviru tri vrste cikloadicija, kao i značaj korišćenja premošćenih supstrata u sintezi u cilju povećenja regioselektivnosti dvostruke adicije. Na kraju opšteg dela opisana je biološka aktivnost i tehnička primena fulerena sa osvrtom na elektrohemijske osobine, supramolekulsko uređenje i faktore koji na njih utiču.
- Deo *Rezultati i diskusija* sadrži opis sintetičkih puteva korišćenih u sintezi premošćenih bis-pirolidinskih derivata fulerena. Detaljno je opisana zavisnost regioselektivnosti reakcije od dužine i prirode mosta. Data je analiza spektroskopskih podataka koji su korišćeni pri određivanju strukture dobijenih jedinjenja, kao i analiza elektrohemijskih

i morfoloških osobina jedinjenja na osnovu podataka dobijenih cikličnom voltametrijom i skenirajućom elektronskom mikroskopijom. Na kraju odeljka date su vrednosti *in vitro* antioksidativnog dejstva derivata određene FOX metodom.

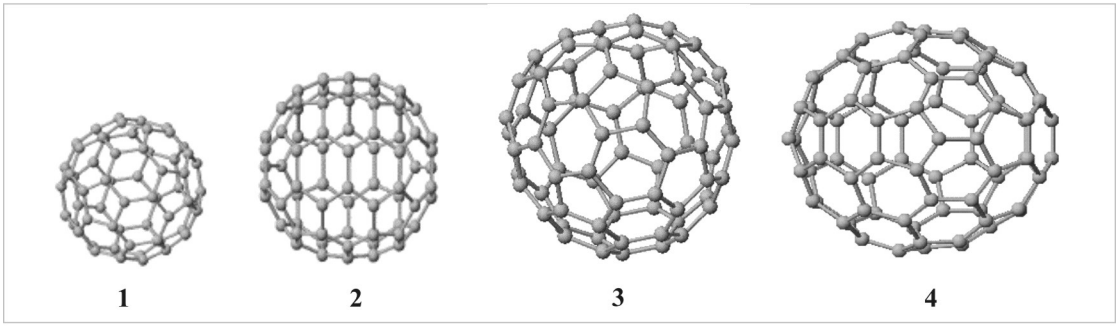
- U *Eksperimentalnom delu* detaljno su opisane sintetičke i analitičke procedure i nabrojane su fizičke karakteristike sintetisanih jedinjenja.

Sledi *Zaključak* na srpskom i engleskom jeziku i spisak korišćene *literature*. Na kraju su dati *Spisak priloga* , *Prilozi* i *Biografija*.

2. OPŠTI DEO

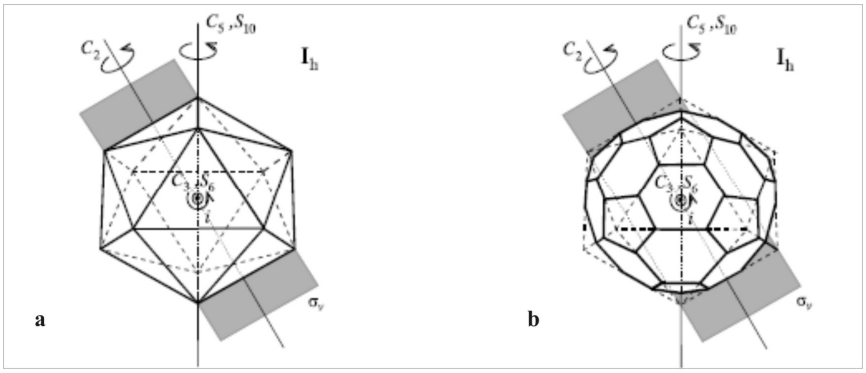
2.1. Strukturne osobine fulerena

Fulereni su kavezasti sferni molekuli sastavljeni od atoma ugljenika, otkriveni u drugoj polovini 20-tog veka. Najmanji stabilan molekul iz serije fulerena (ujedno i najrasprostranjeniji) sastoji se od 60 atoma ugljenika (**1**), ali poznati su i viši članovi ove grupe molekula, od kojih se najčešće javljaju C_{70} (**2**), C_{76} (**3**) i C_{84} (**4**) (**Slika 1**)[1,2].



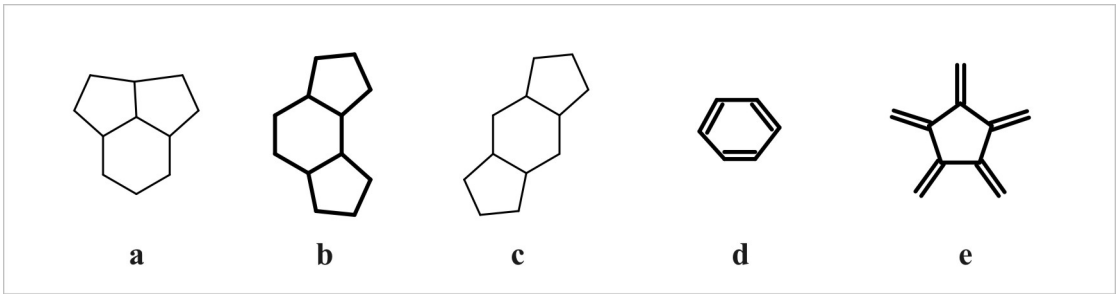
Slika 1: Strukture najzastupljenijih fulerena: C_{60} (**1**), C_{70} (**2**), C_{76} (**3**) i C_{84} (**4**).

Fuleren C_{60} je poznat i kao (C_{60}-I_h)[5,6]fuleren, jer 60 atoma ugljenika formira pravilan zarubljeni ikosaedar (I_h je oznaka ikosaedarske simetrijske grupe), koji je sačinjen od 60 temena (C atomi), 90 ivica (C-C veze), 12 petougaonih i 20 šestougaonih strana (prstenova) (**Slika 2**). Oznaka [5,6] upućuje na činjenicu da je molekul sastavljen isključivo iz petočlanih i šestočlanih prstenova. Svi ugljenikovi atomi u molekulu C_{60} su hemijski ekvivalentni i sp^2-hibridizovani, što se ogleda u ^{13}C NMR spektru, koji sadrži samo jedan signal na 143,2 ppm. Raspoređeni su u 12 petočlanih prstenova okruženih sa po pet šestočlanih prstenova, što obezbeđuje idealan međusobni raspored prstenova, bez dodatnog napona ("pravilo izolovanih petočlanih prstenova"- *IPR-Isolated Pentagon Rule*-**Slika 3-b**).[1]



Slika 2: Operacije simetrije tačkaste grupe I_h (**a**) pravilnog ikosaedra i (**b**) pravilnog zarubljenog ikosaedra.[3]

Prečnik molekula je oko 0,7 nm, odnosno 1,035 nm ako se uzme u obzir debljina π-elektronskog omotača molekula. Jednostruke veze, srednje dužine 0,146 nm, čine petočlane prstenove, dok nešto kraće dvostruke veze (srednja dužina 0,140 nm) dele susedni šestočlani prstenovi. Ovi podaci nam govore o znatnoj lokalizaciji π-elektrona unutar šestočlanih prstenova. Najstabilnija Kekulé-ova struktura sastoji se iz cikloheksatrienskih i [5]radialenskih podstruktura (**Slika 3-d,e**).

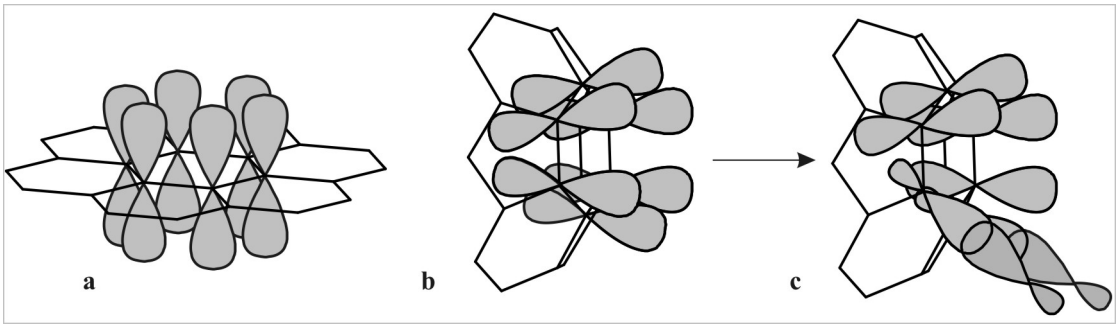


Slika 3: (**b**) Dozvoljeni i (**a** i **c**) nedozvoljeni rasporedi prstenova u fulerenima (po IPR pravilu)[1]; (**d**) cikloheksatrienska i (**e**) [5]radialenska podstruktura najstabilnije Kekulé-ove strukture fulerena C_{60}.

Smatra se da 80% energije nastajanja C_{60} (koja iznosi 10,16 kcal/mol u odnosu na grafit) čini energija napona koja se javlja usled devijacije strukture zbog odsustva planarnosti. To molekul C_{60} čini znatno nestabilnijim u odnosu na grafit i druga planarna aromatična jedinjenja.[4,5]

2.2. Reaktivnost fulerena C_{60}

Reaktivnost fulerena C_{60} je različita od reaktivnosti aromatičnih jedinjenja. Sferni raspored atoma ugljenika dovodi do slabijeg preklapanja *p*-orbitala, umanjene delokalizacije π-elektrona i delimične promene hibridizacije (**Slika 4-b**). Parcijalni sp^3-karakter molekulskih orbitala i njihova težnja ka promeni hibridizacije olakšava napad nukleofila, pri kojem se sp^2-orbitale potpuno prevode u sp^3 i tetraedarski prostorni raspored, gradeći σ-vezu (**Slika 4-c**). Molekul se ponaša više kao elektron-deficitarni poliolefin, nego kao aromatično jedinjenje.

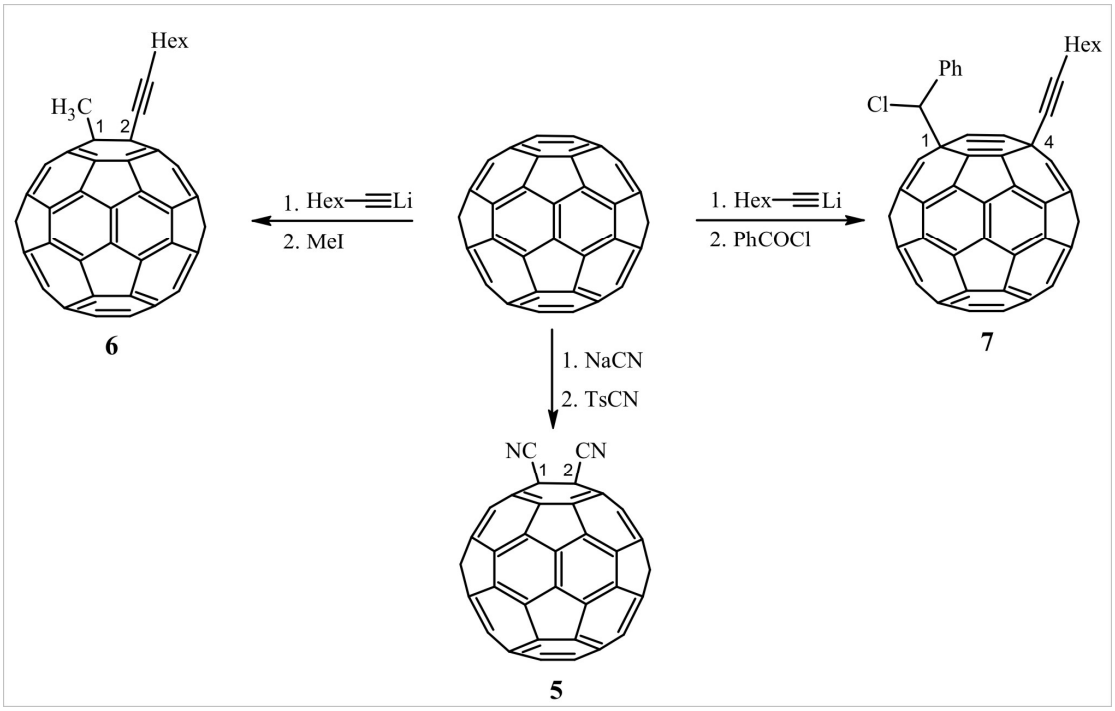


Slika 4: Shematski prikaz preklapanja *p*-orbitala jednog šestočlanog prstena kod (**a**) planarnih poliaromatičnih jedinjenja i (**b**) fulerena C_{60} i (**c**) promene hibridizacije orbitala iz sp^2 u sp^3 prilikom 1,2-adicije.

Postoji mnoštvo reakcija kojima podleže C_{60}, dajući različite tipove derivata: **a)** soli fulerena[6]; **b)** egzoedarske adukte[7]; **c)** fulerene sa otvorenim kavezom[8]; **d)** kvazifulerene[9]; **e)** heterofulerene[10]; **f)** endoedarske fulerene[11]. Najzastupljenije su adicione i cikloadicione reakcije.

2.2.1. Adicione reakcije C_{60}

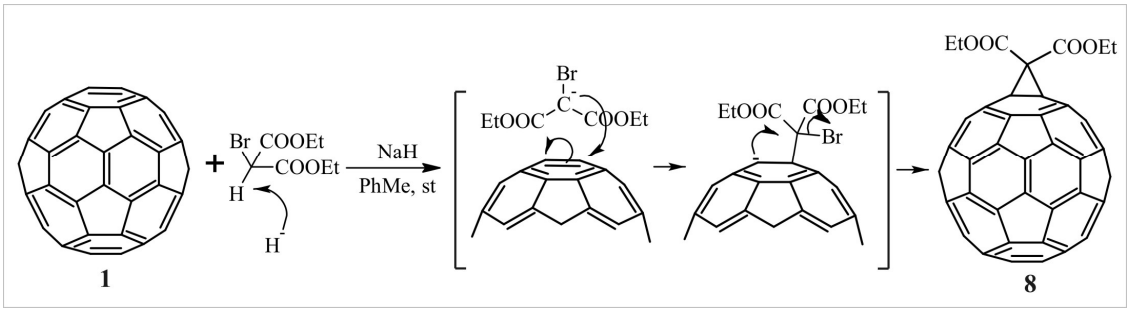
U adicionim reakcijama fulerena najčešće dolazi do adicije na jednu ili više dvostrukih [6,6]- veza (**Shema 1**). C_{60} lako reaguje sa nukleofilima najčešće dajući 1,2-adukte (**Shema 1**-adukti **5** i **6**). U slučaju sterno zahtevnijih adenada, moguće su i 1,4-(jedinjenje **7**) ili čak 1,6-adicije[12]. Bitno ograničenje ovih reakcija je lako i neselektivno građenje poliadukata, što za posledicu ima veliki broj proizvoda.



Shema 1: Primeri reakcije adicije na [6,6]- veze C_{60}[1].

2.2.2. Cikloadicione reakcije C_{60}

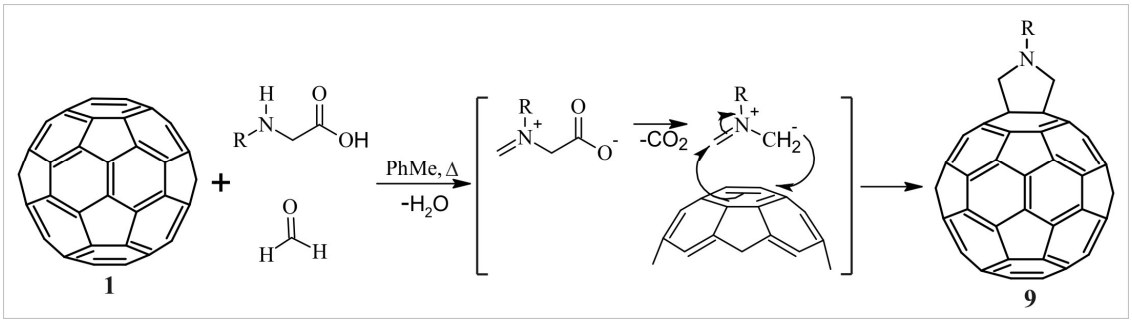
Daleko najzastupljenije sintetičke transformacije fulerena C_{60} predstavljaju cikloadicione reakcije, i to reakcije ciklopropanovanja [2+1], Diels-Alder-ove [4+2] i Prato-ve [3+2]-cikloadicije[2].



Shema 2: Ciklopropanovanje fulerena[13a].

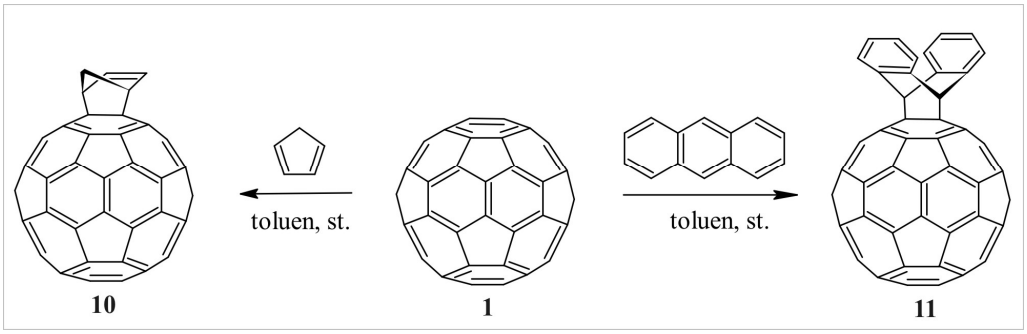
Bingel-ova reakcija predstavlja reakciju ciklopropanovanja fulerena, pri kojoj se grade metanofulereni[13]. U pitanju je [2+1]-cikloadicija, pri kojoj bromovani dietil-malonat u baznoj sredini lako gradi karbanjon, koji se adira na 6,6-vezu fulerena

(**Shema 2**). Intermedijerni anjon dalje podleže ciklizaciji, pri čemu se iz molekula eliminiše bromidni jon kao dobra odlazeća grupa. Česta je primena reakcija ciklopropanovanja u kojima se α-halogeni derivat gradi iz nesupstituisanog malonata *in situ*, primenom baze (najčešće DBU) i izvora halogenidnog jona (jod ili tetrabrommetan)[14].



Shema 3: Prato-ova reakcija, [3+2]-cikloadicija[15a].

Prato-ova [3+2]-cikloadicija u kojoj nastaju fuleropirolidini jedna je od najzastupljenijih reakcija funkcionalizacije fulerena (**Shema 3**)[15a]. U ovoj reakciji dolazi do formiranja azometinilida iz aminokiseline i aldehida, koji dalje podleže cikloadiciji na fuleren. Na ovaj način sintetisan je niz različito supstituisanih fuleropirolidina, koji nalaze široku primenu u tehnici, medicini i u sintezi složenijih molekula[15b-d].



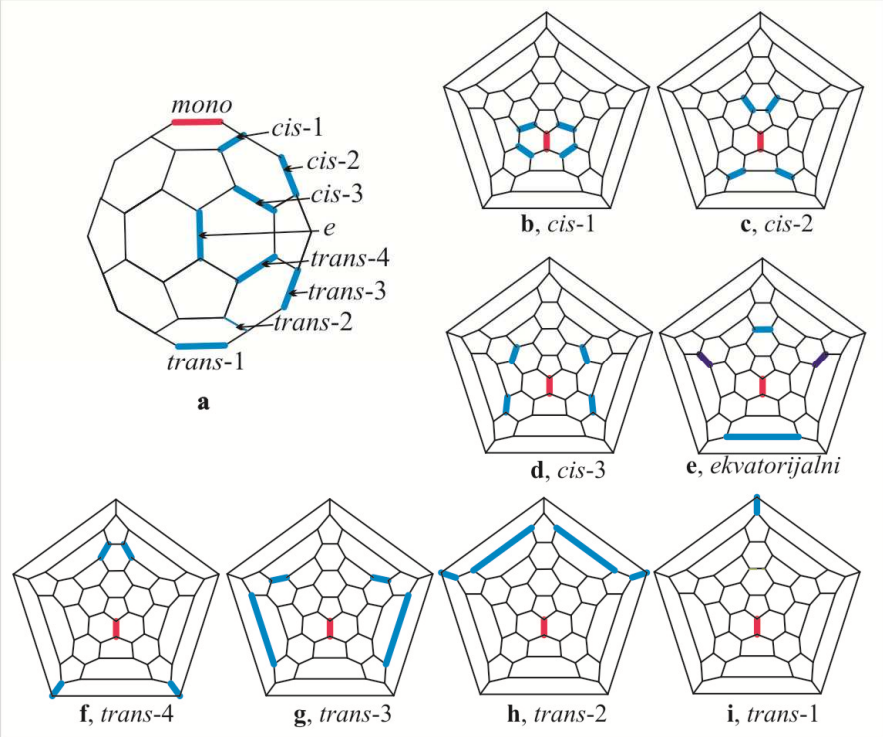
Shema 4: Primeri Diels-Alder-ove cikloadicije fulerena[16].

Kao što je već pomenuto, [6,6]-dvostruke veze fulerena iskazuju dienofilni karakter i, između ostalih, podležu Diels-Alderovoj reakciji sa nizom diena ([4+2]-cikloadicija; **Shema 4**)[16].

Iako svi cikloadicioni proizvodi podležu retro-cikloadiciji, najmanje stabilni su proizvodi Diels-Alder-ove cikloadicije, pa se ova reakcija retko koristi u složenijim sintezama.

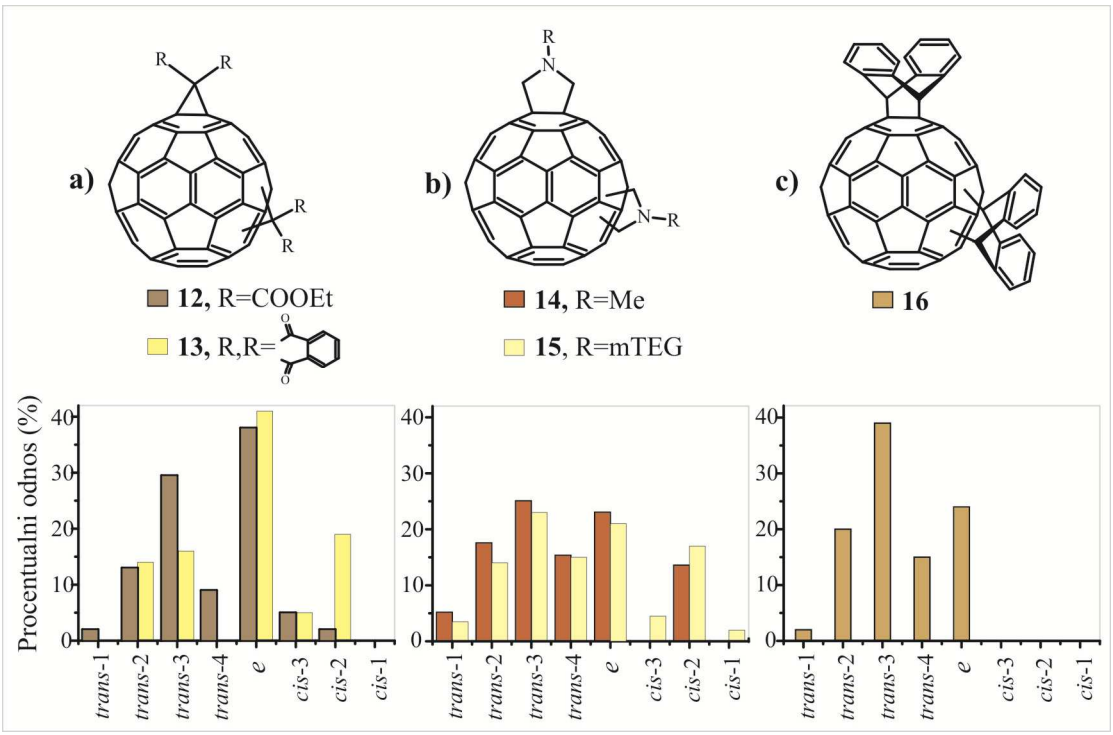
2.2.3. Dvostruke cikloadicije na C_{60}

Izučavanje reaktivnosti i primene fulerena i njegovih derivata često su limitirane nemogućnošću dobijanja čistih proizvoda višestrukih adicija. To ne čudi, imajući u vidu mogući broj regioizomera kod bis-, tris- i tetrakis-adicija (redom, 8, 46, i 262 u slučaju simetričnih adenada). Postoje primeri bisadicija u kojima nisu izolovani pojedinačni proizvodi, već su bisadukti okarakterisani i proučavani kao smeša regioizomera[17]. U svega nekoliko primera u literaturi regioizomerni bisadukti uspešno su sintetisani, razdvojeni i potpuno okarakterisani[18].



Slika 5: (a) Međusobna orijentacija adenada na fulerenskom jezgru kod različitih adicionih modela. **(b-i)** Svi mogući položaji adiranja drugog adenda (plavo) kod različitih izomera (crvenim je obeležen položaj adiranja prvog adenda), prikazani pomoću Schlegel-ovih dijagrama.

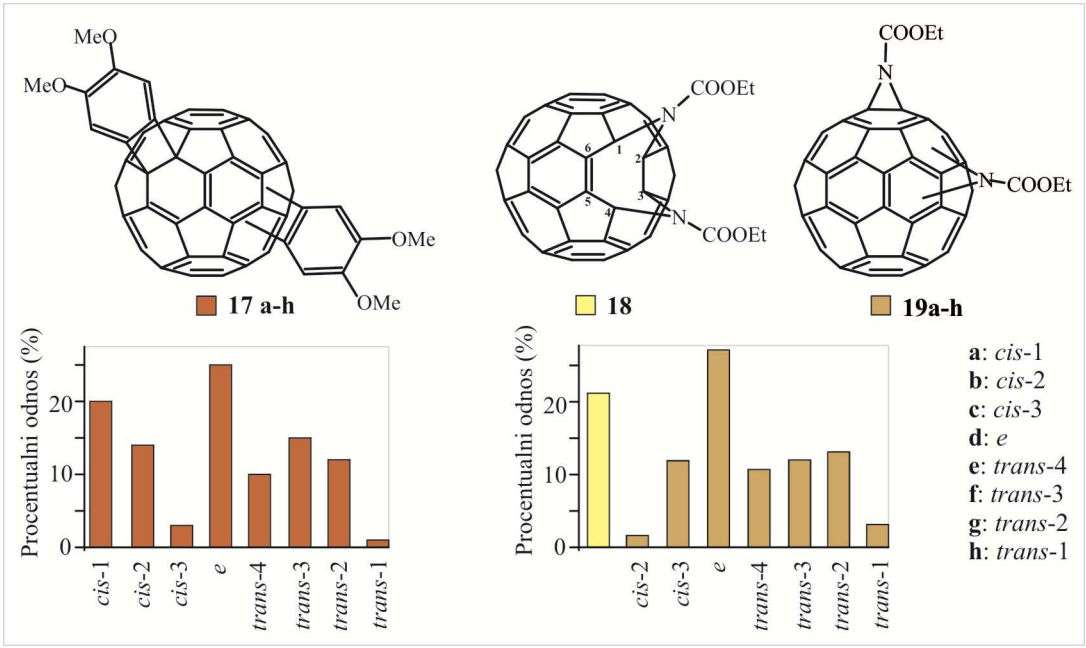
Kao što je već rečeno, kada se na fulerensko jezgro uvode isti, simetrični adendi, postoji osam mogućih položaja druge adicije (**Slika 5 - levo gore**), koji nisu jednako favorizovani zbog energetskih, sternih i statističkih faktora. Za većinu regioizomera postoje ukupno četiri moguća mesta napada koja su po svom položaju potpuno ekvivalentna (**Slika 5**), osim kod *ekvatorijalnih* izomera sa različitim adendima, gde postoje dva para ekvivalentnih položaja. Jedini izuzetak je *trans*-1 izomer, kod koga postoji samo jedno moguće mesto adiranja drugog adenda. To znači, statistički gledano, da je verovatnoća nastanka *trans*-1 izomera četvorostruko manja u odnosu na sve ostale izomere, a da su ostali izomeri podjednako favorizovani. Međutim, pošto raspodelu proizvoda ne određuju samo statistički faktori, ona varira u zavisnosti od osobina cikloadicinog proizvoda koji se gradi, kao i od voluminoznosti adenada (**Slika 6**)[18,19].



Slika 6: Prikaz regioselektivnosti biscikloadicija na C_{60} pod: (**a**) Bingel-ovim[18a,b]; (**b**) Prato-vim[18c,d] i (**c**) Diels-Alder-ovim[18e] uslovima.

U većini reakcija dvostruke adicije na C_{60} prikazanih **Slikom 6** prinosi *cis*-1 i *trans*-1 adukata su neznatni. Mali udeo *trans*-1 proizvoda već je objašnjen statističkim faktorima, dok su za mali udeo *cis*-1 proizvoda u najvećoj meri odgovorni sterni faktori. Dok kod Diels-Alder-ove reakcije nema izolovanih *cis*-proizvoda, dotle kod Bingel-ove

i Prato-ve reakcije variraju njihovi međusobni odnosi, kao i udeo u odnosu na ostatak sintetisanih bisadukata. Najveću selektivnost pokazuje Bingel-ova reakcija u kojoj dva proizvoda, *ekvatorijalni* i *trans*-3 čine gotovo 70% ukupne količine sintetisanih bisadukata (od čega *ekvatorijalni* oko 40%; **Slika 6-a**). Ista dva proizvoda čine oko 65% ukupne količine bisadukata i kod Diels-Alderove reakcije antracena na C_{60}, ali u ovom slučaju dominantan proizvod je *trans*-3 (39%; **Slika 6-c**).



Slika 7: Primeri biscikloadicija sa povećanim udelom *cis*-adukata[21,22].

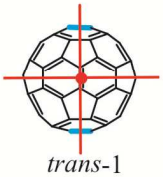
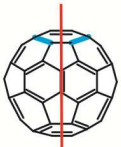
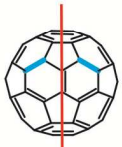
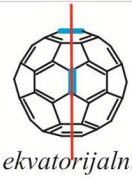
Veoma slična raspodela regioizomera dobija se i u Diels-Alder-ovoj bisadiciji *o*-hinodimetanskih derivata na C_{60}, s tim što nešto povoljnija stereohemija dozvoljava građenje *cis*-2 i *cis*-3 proizvoda u malim količinama (redom 8% i 1%), dok *cis*-1 izomer nije izolovan[20]. [2+2]-cikloadicijom *in situ* generisanog 5,6-dimetoksibenzina na C_{60} dobija se značajno veći udeo *cis*-izomera u smeši (37%), od čega najviše *cis*-1, što je u potpunoj suprotnosti sa većinom prethodno navedenih primera biscikloadicija (**Slika 7-levo,** jedinjenja **17a-h**)[21]. Smatra se da planarna geometrija adenada dozvoljava dodatnu stabilizaciju *cis*-1 izomera π-interakcijama benzenovih prstenova. Drugi primer povećanog udela *cis*-izomera u odnosu na ostale reakcije tog tipa, jeste [2+1]-cikloadicija nitrena (*in situ* generisan iz etil-azidoformijata), u kojoj je ukupan udeo sintetisanih *cis*-izomera 34,5%, od čega je udeo *cis*-1 izomera 21% (**Slika 7-desno**)[22].

Međutim, u ovom slučaju povećani udeo *cis*-1 izomera posledica je stabilizacije molekula stvaranjem proizvoda **18** sa otvorenim kavezom (napon prstena smanjen je raskidanjem veza 1,2 i 3,4) umesto jedinjenja **19a** sa očuvanom strukturom fulerenskog jezgra.

Prato-va reakcija odlikuje se manjom selektivnošću i većim udelom *cis*-proizvoda, od kojih je *cis*-2 dominantan. Prilikom prve značajne Prato-ve biscikloadicije izolovano je i okarakterisano šest izomernih bis-*N*-metilpirolidinskih derivata C_{60}[18c]. Usledila je sinteza bis(*N*-mTEG-pirolidino)fulerena u okviru koje je sintetisana i okarakterisana cela serija regioizomernih pirolidinskih bisadukata[18d]. S obzirom da su maseni spektri svih izomera isti, dokazi o tipu izomera dobijaju se iz vidljivog dela apsorpcionog spektra, koji je karakterističan za svaki tip bisadukta (detaljnija diskusija izgleda apsorpcionih spektara u odnosu na tip bisadukta dat je u Odeljku 3, prilikom spektralne karakterizacije naših proizvoda)[23,18b]. Uz UV spektre, podaci koji se dobijaju iz NMR spektara su presudni u karakterizaciji serije bisadukata.

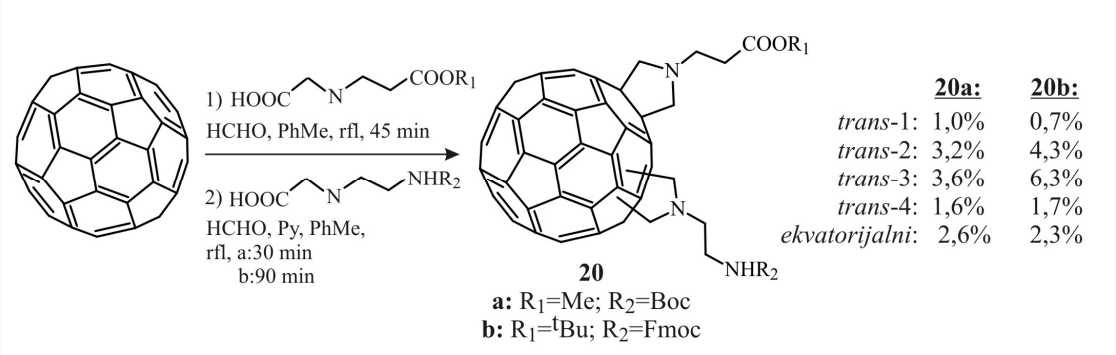
Simetrija molekula u velikoj meri određuje izgled i broj signala u NMR-spektrima ovih jedinjenja. Tako jedinjenje sa najvišim stepenom simetrije, *trans*-1 adukt, u ^{1}H NMR spektru poseduje samo jedan singlet koji potiče od metilenskih grupa pirolidinskog prstena, jer su usled simetrije molekula (simetrijska grupa D_{2h}, **Tabela 1**), svi protoni pirolidinskih prstenova ekvivalentni. ^{13}C NMR spektar ovog izomera značajno je jednostavniji u odnosu na sva ostala izomerna jedinjenja. U opsegu od 130 do 170 ppm smešteni su signali sp^2-ugljenikovih atoma fulerenskog jezgra. U slučaju *trans*-1 izomera, u ovoj oblasti spektra nalazi se samo osam signala, od čega šest intenziteta 8 i dva intenziteta 4. Ostali regioizomeri raspoređeni su u tri grupe: *trans*-2, *trans*-3 i *cis*-3 pripadaju C_2-grupi simetrije (sa naizmeničnom osom simetrije drugog reda) i poseduju 28 signala (intenziteta 2) u oblasti spektra od 130 do 170 ppm; *trans*-4, *cis*-1 i *cis*-2 pripadaju C_S-grupi simetrije (poseduju ravan simetrije) sa 26 signala intenziteta 2 i 4 signala intenziteta 1 u datoj oblasti. Metilenske grupe pirolidinskih prstenova kod svih šest izomera u ove dve grupe daju 4 dubleta intenziteta 2, jer poseduju po dva para ekvivalentnih metilenskih grupa, u okviru kojih su geminalni protoni neekvivalentni. U slučajevima kada su protoni koji se sprežu bliskih pomeranja, signali dobijaju izgled AB kvarteta.

Tabela 1: Prikaz simetrijskih grupa kojima pripadaju bis-pirolidinski adukti fulerena sa brojem i intenzitetom karakterističnih signala.[18d]

Izomer	Grupa simetrije	Broj i izgled ^{1}H NMR signala pirolidinskih metilenskih grupa (intenzitet)	Broj ^{13}C NMR signala fulerenskih sp^2 ugljenika (intenzitet)
 *trans*-1	D_{2h}	1 siglet (8)	6(8) + 2(4)
 *trans*-2		2 dubleta (2) i AB kvartet (4)	
 *trans*-3	C_2	2 AB kvarteta (4)	28(2)
 *cis*-3		4 dubleta (2)	
 *trans*-4		2 AB kvarteta (4)	
 *cis*-1	C_S	2 AB kvarteta (4)	26(2) + 4(1)
 *cis*-2		2 dubleta (2) i AB kvartet (4)	
 *ekvatorijalni*	C_S	AB kvartet (4) i 2 singleta(2)	27(2) + 2(1)

Ekvatorijalni izomeri takođe pripadaju C_S-grupi simetrije, ali predstavljaju specifičan slučaj, jer ravan simetrije prolazi kroz jedan pirolidinski prsten i seče ga na dva ekvivalentna dela, dok drugi pirolidinski prsten leži u ravni simetrije. Posledica takvog položaja u odnosu na ravan simetrije je broj i izgled signala pirolidinskih protona. Metilenske grupe koje leže u ravni simetrije neekvivalentne su međusobno, ali poseduju geminalne protone koji su potpuno ekvivalentni, pa daju dva odvojena singleta intenziteta 2. Metilenske grupe drugog prstena su ekvivalentne (nalaze se sa suprotnih strana ravni simetrije), ali geminalni protoni su neekvivalentni i međusobno se kupluju. Budući da su bliskih pomeranja, grade AB kvartet intenziteta 4. ^{13}C NMR spektri *ekvatorijalnih* adukata razlikuju se po broju i intenzitetu signala C-atoma pirolidinskih prstenova. Dok svi ostali bisadukti poseduju po dva signala intenziteta 2 sp^3-ugljenika fulerenskog jezgra i po dva signala intenziteta 2 ugljenika metilenskih grupa pirolidina (izuzev *trans*-1 izomera, koji daje jedan signal sp^3-ugljenika fulerena i jedan signal metilenskog ugljenika, oba intenziteta 4), dotle *ekvatorijalni* adukt daje dva signala intenziteta 1 i jedan signal intenziteta 2 za fulerenske sp^3- i dva signala intenziteta 1 i jedan signal intenziteta 2 za metilenske ugljenike pirolidina.

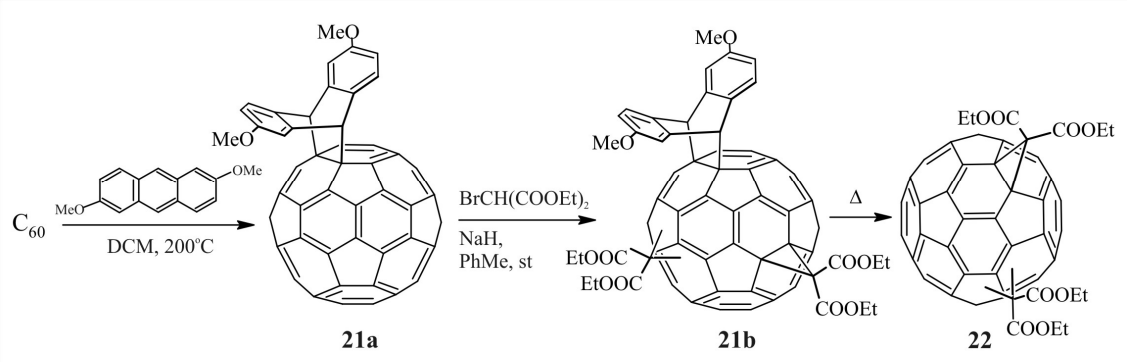
Pri sintezi asimetričnih bisadukata pomoću dve uzastopne Prato-ve cikloadicije različito supstituisanim aminokiselinama, dobijeni su niski prinosi bisadukata, sa raspodelom proizvoda sličnom *N*-metilpirolidinskim bisaduktima, ali bez izolovanih *cis*-proizvoda (**Shema 5**)[24]. Asimetričnost ovih derivata uslovljava povećanje broja signala pirolidinskih protona u ^{1}H NMR spektru i fulerenskih C-atoma u ^{13}C NMR spektru (u odnosu na simetrične bisadukte **14** i **15, Slika 6,** str.9).



Shema 5: Prinosi asimetričnih bisadukata dobijenih pomoću dve uzastopne Prato-ve cikloadicije različito supstituisanim aminokiselinama[24].

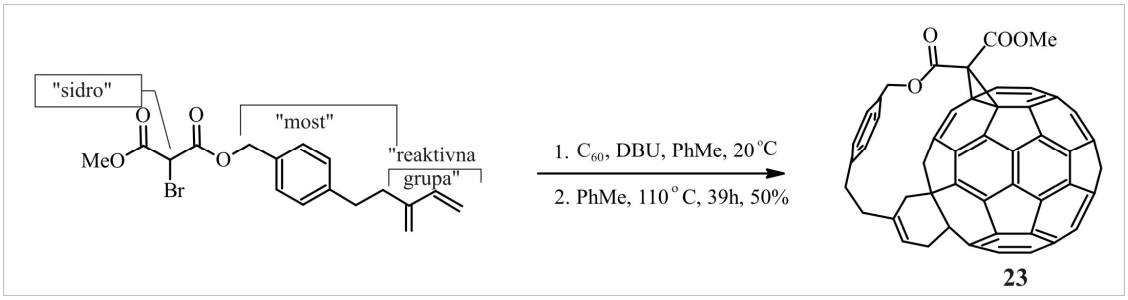
2.2.4. Usmerene dvostruke cikloadicije na fuleren C_{60}

Prvobitni pokušaji selektivne sinteze nekog od regioizomernih bisadukata svodili su se na reverzibilno uvođenje dirigujuće grupe (2,6-dimetoksiantracen) na fulerensko jezgro, nakon čega je usledila biscikloadicija brommalonatima (**Shema 6**)[25]. Međutim, iako je ovim postupkom povećan udeo *cis*-proizvoda u smeši, nije postugnuta značajnija selektivnost.



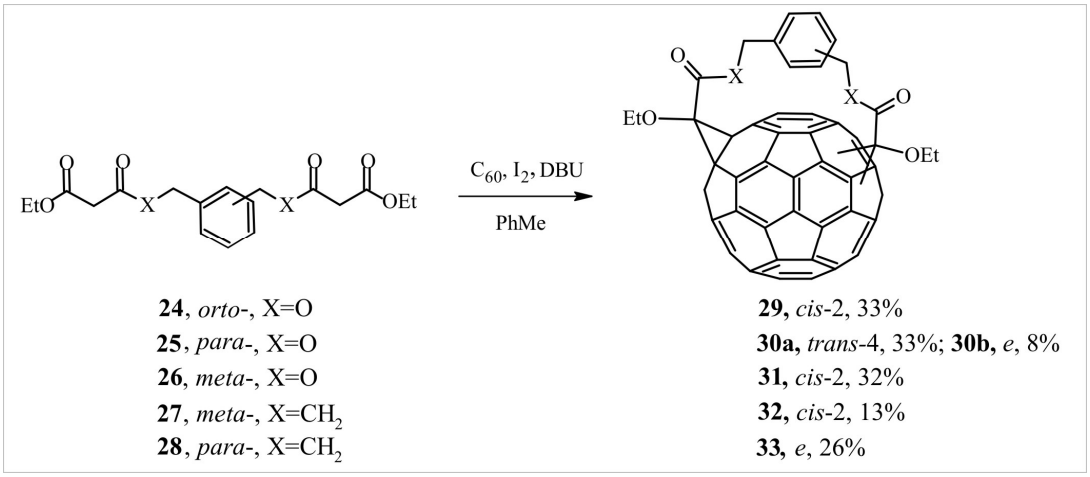
Shema 6: Pokušaj selektivne sinteze bis-ciklopropanskih adukata pomoću 2,6-dimetoksiantracena kao dirigujuće grupe[25].

Prva dvostruka cikloadicija na C_{60} dirigovana supstratom izvedena je kombinacijom dve cikloadicije, Bingel-ovom, kojom su adendi "usidreni" preko brommalonatne podjedinice na fulerensko jezgro i Diels-Alder-ovom, kojom je druga, 1,3-butadienska podstruktura vezana za fuleren. Ove dve reaktivne grupe vezane su *p*-etiltoluenskim mostom, koji je svojom geometrijom obezbedio selektivno vezivanje drugog adenda u *ekvatorijalnom* položaju, u prinosu od 50% (**Shema 7**)[26].



Shema 7: Prva biscikloadicija na C_{60} usmerena supstratom[26].

Bingel-ova reakcija sve češće se koristi u cilju istovremene dvostruke adicije[27,28]. Kao supstrati koriste se bis-malonati premošćeni različitim mostovima koji usmeravaju sintezu ka jednom određenom regioizomeru. Postoji nekoliko primera takvih sinteza, pri kojima je finim izmenama strukture mosta u supstratu izmenjena i selektivnost reakcije. Bis-malonati premošćeni ksilenskim mostovima, u zavisnosti od supstitucije aromatičnog jezgra, daju različite proizvode. Tako *orto*- i *meta*-ksilenski supstrati **24** i **26** selektivno grade *cis*-2 proizvode u približno istim prinosima (**29**, 33% i **31**, 32%), dok *para*-ksilenski supstrat **25** daje smešu *ekvatorijalnog* (**30b**, 8%) i *trans*-4 (**30a**, 33%) proizvoda (**Shema 8**)[29]. Upotrebom premošćenih bis-β-ketoestara umesto bis-malonata, promenjena je regioselektivnost kod *para*-ksilenskog supstrata (sintetisan je *ekvatorijalni* proizvod **33** u prinosu od 26%). *Meta*-ksilenski supstrat **27** dao je *cis*-2 proizvod **32** slično bis-malonatu **26**, ali u manjem prinosu (13%)[27a,30].



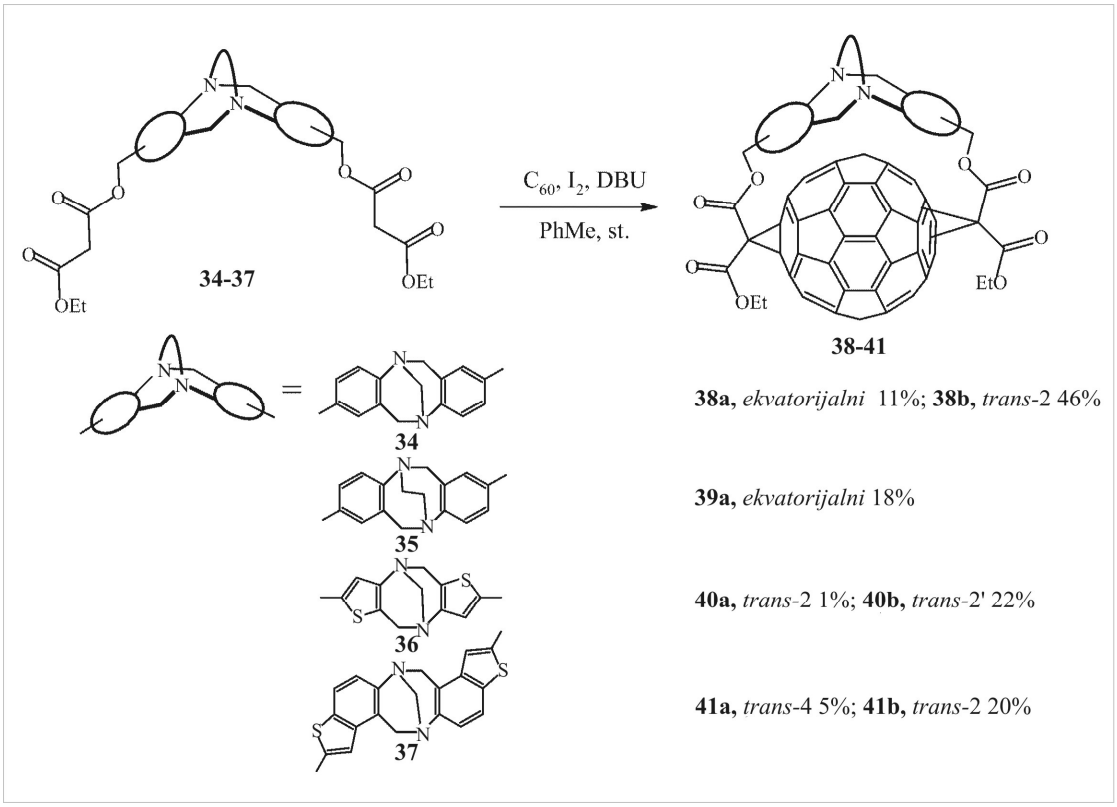
24, *orto*-, X=O
25, *para*-, X=O
26, *meta*-, X=O
27, *meta*-, X=CH_2
28, *para*-, X=CH_2

29, *cis*-2, 33%
30a, *trans*-4, 33%; **30b,** *e*, 8%
31, *cis*-2, 32%
32, *cis*-2, 13%
33, *e*, 26%

Shema 8: Istovremene Bingel-ove biscikloadicije bis-malonatima i bis-β-ketoestrima premošćenim regioizomernim ksilenima[27a,29,30].

Uspešna regioselektivna bis-ciklopropanovanja C_{60} izvedena su upotrebom bis-malonatnih derivata različitih Tröger-ovih baza (**Shema 9**)[31]. Najmanje efikasnom pokazala se reakcija u kojoj se kao supstrat koristi derivat Tröger-ove baze kod kojeg su dva azota iz ciklooktanskog prstena premošćena etilenskim mostom (bis-malonat **35**). Od metilenskih analoga, najefikasnijim se pokazao ditiofenski analog **36**, koji je reagovao regio- i stereoselektivno, dajući isključivo *trans*-2 proizvode, od kojih je jedan diastereomer u 22-strukom višku u odnosu na drugi. Dibenzenski derivat **34** reaguje

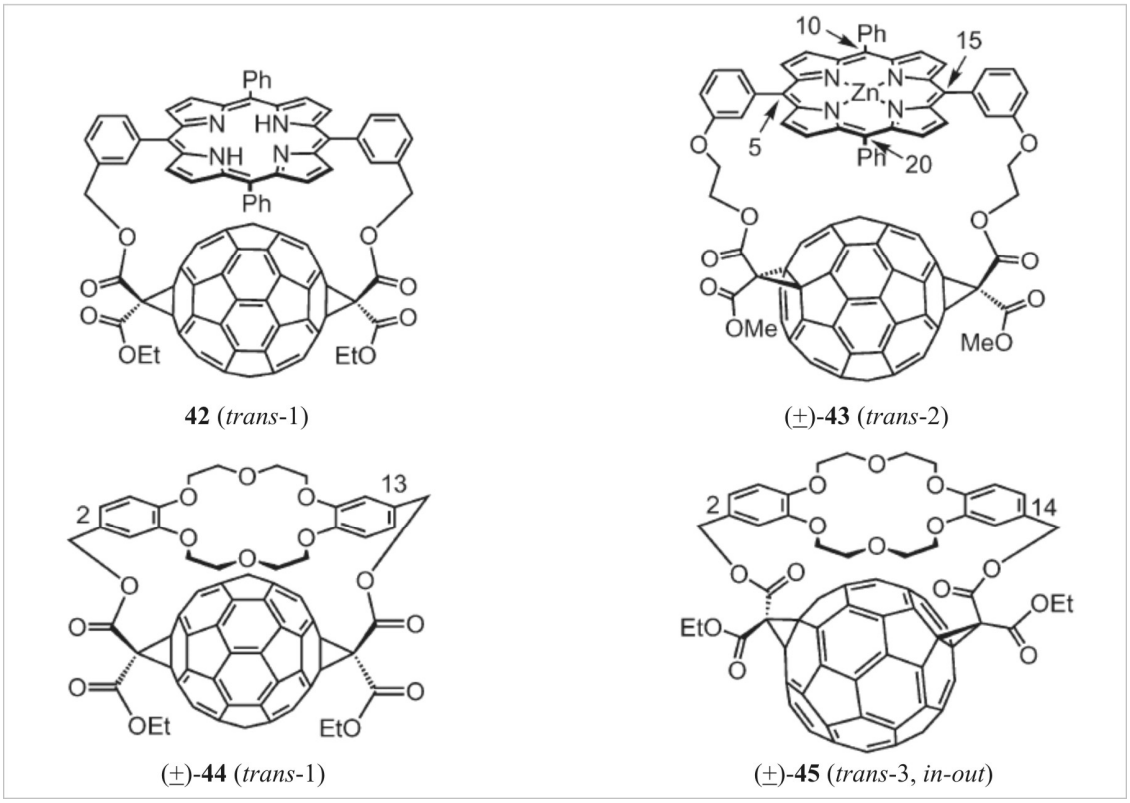
manje selektivno, ali dva nagrađena proizvoda, **38a** (*e*, 11%) i **38b** (*trans*-2, 46%) se grade u većem ukupnom prinosu. Benzotiofenski supstrat **37** daje približno isti prinos proizvoda kao tiofenski, ali sa manjom selektivnošću.



Shema 9: Dvostruka Bingel-ova cikloadicija na C_{60} pomoću bis-malonata premošćenih različitim derivatima Tröger-ovih baza[31].

Poznate su biscikloadicije u kojima su makromolekuli poput porfirina[32] i krunskih etara[33] upotrebljeni kao mostovi u bis-malonatnim supstratima, pri kojima je postignuta značajna selektivnost (**Slika 8**)[27]. Kada se u sintezi koristi *anti*-dibenzo[18]-kruna-6 kao most koji povezuje dve malonatne jedinice, kao glavni proizvod dobija se *trans*-1 adukt **44**, u prinosu od 30% (*trans*-2 regioizomer je sporedni proizvod, izolovan u prinosu od svega 2%). Kada se koristi smeša *anti*-i *syn*-supstrata u odnosu 1:1, dobija se bisadukt **44**, u prinosu od 15%, njegov *trans*-2 regioizomer u prinosu od 1,5% i *trans*-3 adukt **45**, u prinosu od 20%. Iz ovoga se može zaključiti da je *syn*-supstrat još selektivniji i efikasniji, jer gradi samo jedan izomer (40% u odnosu na količinu čistog *syn*-supstrata u smeši). Pokazalo se da kompleksiranje katjonima značajno povećava selektivnost u biscikloadicijama, tako da prisustvo K^+ jona povećava prinos *trans*-1

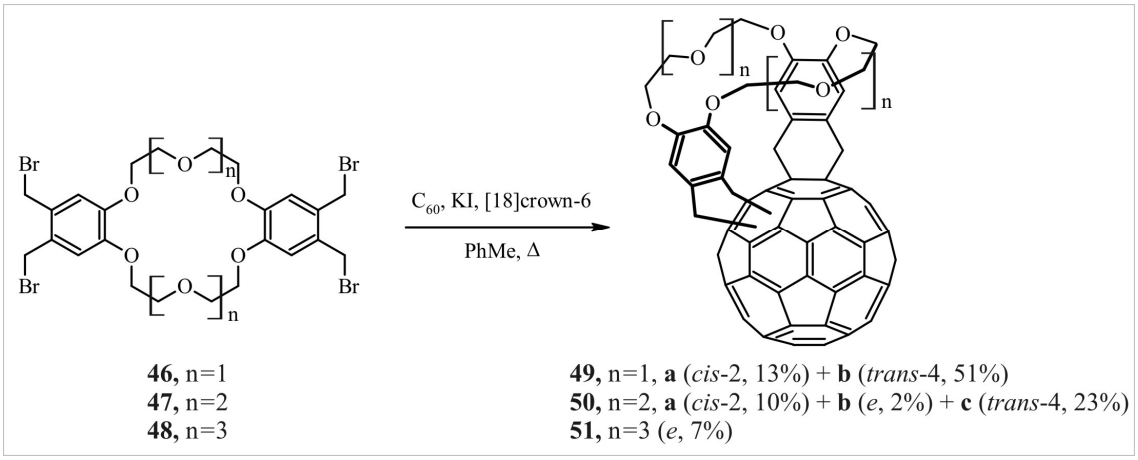
proizvoda na čak 50%[34]. Bis-malonati premošćeni porfirinskim derivatima pokazali su izrazitu težnju ka građenju *trans*-1 proizvoda (**42**, 17%, **Slika 8**). U ovom slučaju kompleksiranje Zn^{2+} jonom nije uticalo na promenu regioselektivnosti u reakciji. Jedina promena moguća je izvođenjem reakcije u velikom višku C_{60}, kada se umesto premošćenog bis-ciklopropanskog derivata C_{60}, javlja difulerenski derivat, u prinosu od 50%. Kada je porfirin vezan *m*-fenoksietil- umesto *m*-benzil-grupama za malonske podjedinice, favorizovano je građenje *trans*-2 proizvoda **43**, u prinosu od 50%.



Slika 8: Primeri bis-malonatnih adukata fulerena sintetisanih preko šablona sačinjenih od porfirina[32] i krunskog etra[33].

Krunski etri sa različitim brojem etilenglikolnih podjedinica korišćeni su i za dvostruko premošćavanje *orto*-hinodimetanskih podjedinica (generisane *in situ* iz odgovarajućih dibromida) u dvostrukoj Diels-Alder-ovoj cikloadiciji (**Shema 10**)[27a,35]. Najveću selektivnost i efikasnost pokazao je supstrat sa najmanjim, 18-kruna-6 makrocikličnim segmentom u strukturi, koji selektivno gradi *cis*-2 i *trans*-4 bisadukte u odnosu 1:4 i u ukupnom prinosu od 64%. Povećanjem broja etarskih podjedinica u

makrocikličnom mostu sa šest na osam smanjuje se ukupan prinos bisadukata na 35%, kao i selektivnost (grade se *cis*-2, *e* i *trans*-4 izomeri u odnosu 5:1:11). Daljim proširenjem prstena na 30-člani sa 10 O-atoma dobija se isključivo *ekvatorijalni* izomer, ali u prinosu od svega 7%.

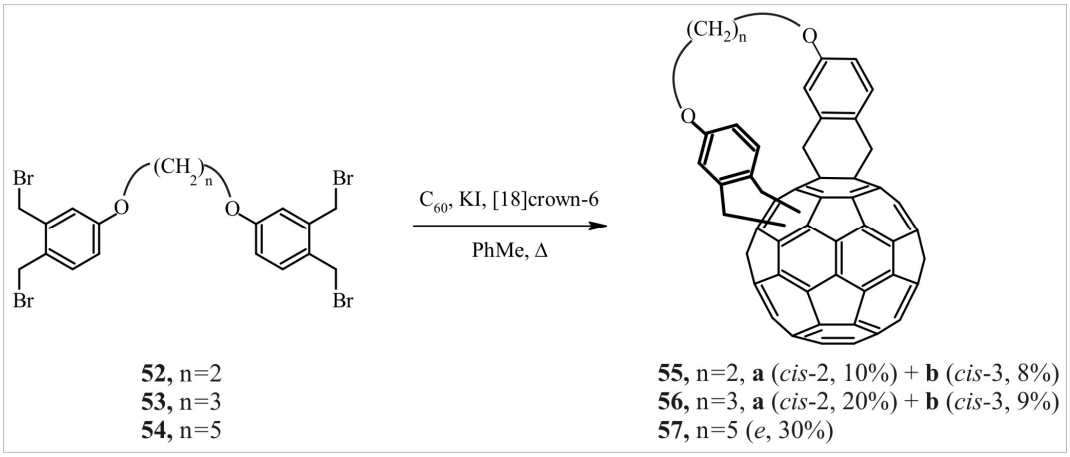


46, n=1
47, n=2
48, n=3

49, n=1, **a** (*cis*-2, 13%) + **b** (*trans*-4, 51%)
50, n=2, **a** (*cis*-2, 10%) + **b** (*e*, 2%) + **c** (*trans*-4, 23%)
51, n=3 (*e*, 7%)

Shema 10: Regioselektivna Diels-Alder-ova biscikloadicija dvostruko premošćenih *o*-hinodimetanskih podjedinica na fuleren C_{60}[27a,35].

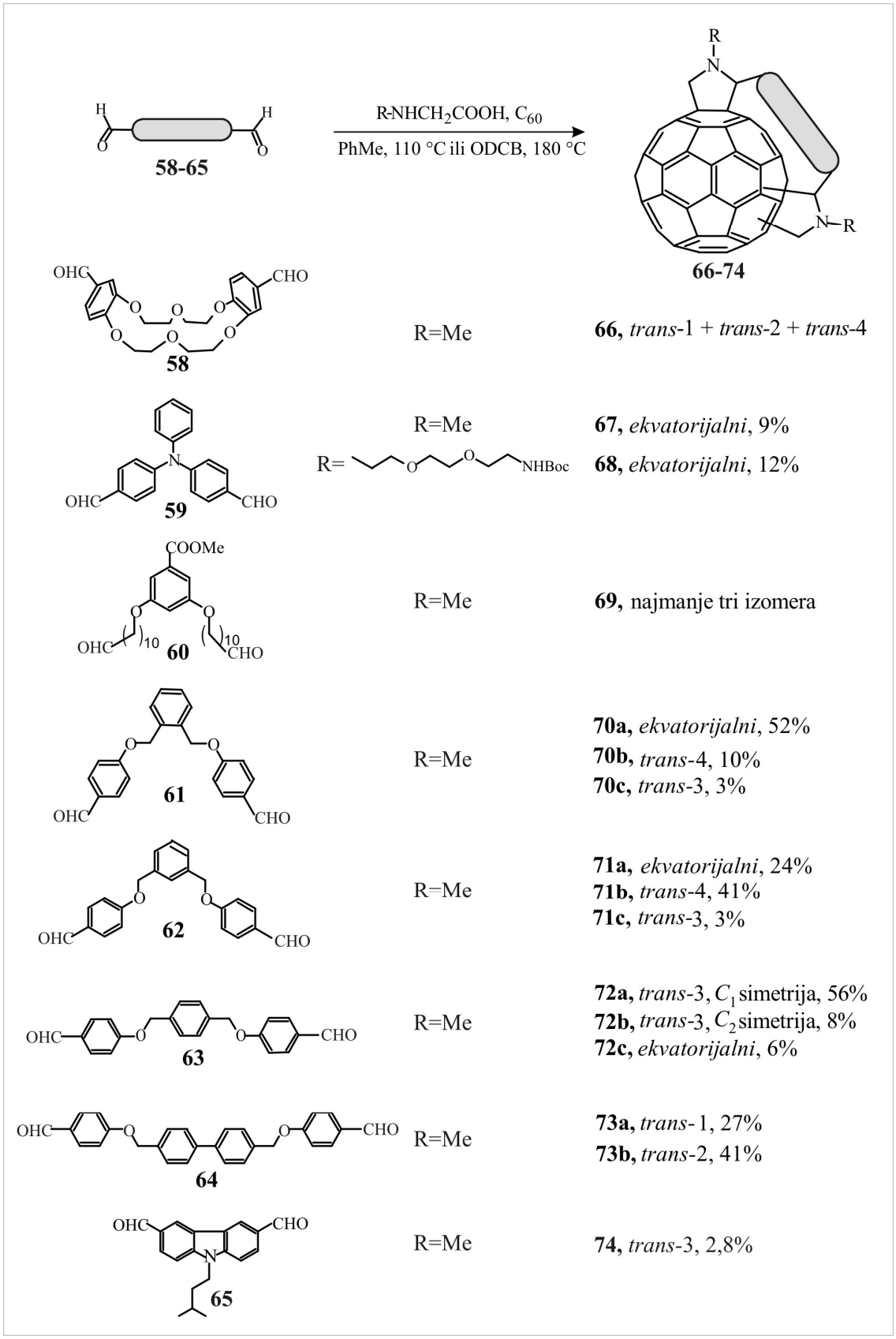
Pri sličnim uslovima, *o*-hinodimetanske podjedinice vezane α,ω-dialkoksi-nizovima dužine 2-5 metilenskih jedinica, dale su različite regioizomere u zavisnosti od dužine niza (**Shema 11**)[36].



52, n=2
53, n=3
54, n=5

55, n=2, **a** (*cis*-2, 10%) + **b** (*cis*-3, 8%)
56, n=3, **a** (*cis*-2, 20%) + **b** (*cis*-3, 9%)
57, n=5 (*e*, 30%)

Shema 11: Regioselektivna Diels-Alder-ova biscikloadicija jednostruko premošćenih *o*-hinodimetanskih podjedinica na fuleren C_{60}[36a].

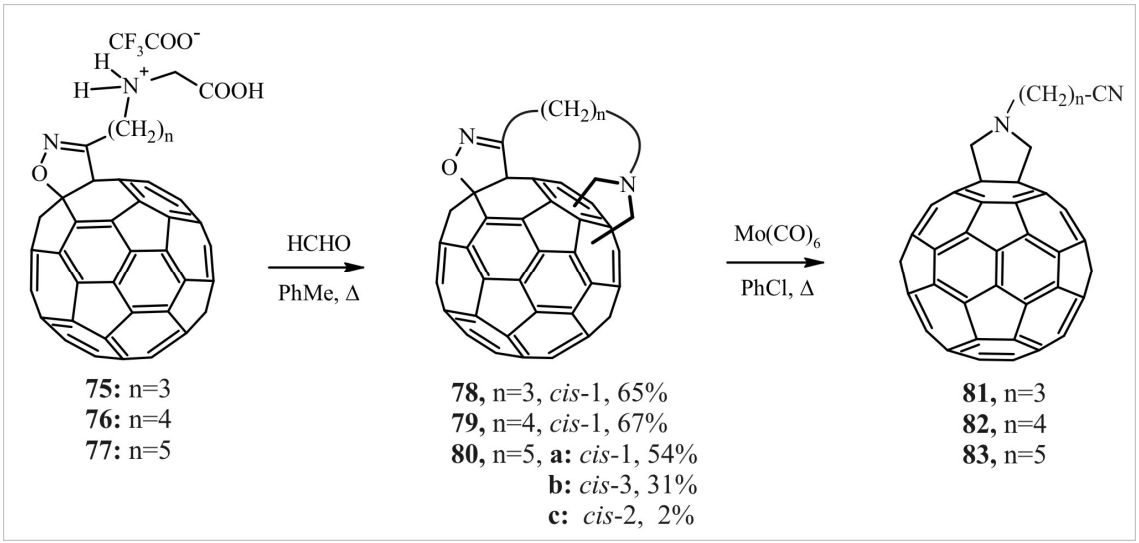


Shema 12: Sinteze bis-pirolidinskih derivata C_{60} preko premošćenih dialdehida[37-42].

Većina poznatih biscikloadicija pri kojima se grade premošćeni bis-pirolidinski adukti izvedena je upotrebom slobodne aminokiseline i dialdehida premošćenih različitim strukturnim podjedinicama: krunskim etrima[37], trifenilaminskim derivatima[38], ftalocijaninskim dimerom[39], različito supstituisanim fenolima[40], ksilenima i bifenilima[41] i karbazolom[42] (**Shema 12**). Dialdehid **58** premošćen krunskim etrom usmerio je biscikloadiciju ka dobijanju *trans*-izomera, ali su proizvodi okarakterisani u smeši od najmanje tri izomera, za koje se na osnovu izračunavanja pretpostavlja da su *trans*-1, *trans*-2 i *trans*-4. Niska selektivnost postignuta je i kod dialdehida **60** (dobijena je smeša najmanje tri izomerna bisadukta). Za razliku od njih, trifenilaminski derivat **59** reaguje veoma selektivno (ali u dva koraka, preko monoadukta), gradeći isključivo *ekvatorijalne* adukte sa dva derivata glicina, u prinosu od 9 i 12% u odnosu na polazni C_{60}.

Benzaldehidi premošćeni regioizomernim ksilenima, pokazali su visoku selektivnost u Prato-voj biscikloadiciji. Tako *para*-ksilenski derivat **63** gradi selektivno dva diastereomerna *trans*-3 proizvoda u relativnom prinosu od 92%. Treći izolovani proizvod je *ekvatorijalni* bisadukt. Očekivano, *meta*-ksilenski derivat **62** reaguje najmanje selektivno, dajući smesu *ekvatorijalnog*, *trans*-4 i *trans*-3 proizvoda u relativnom odnosu 35:60:5, dok je kod *orto*-ksilenskog analoga **61** favorizovan *ekvatorijalni* bisadukt (80% relativni prinos), a slede *trans*-4 (15%) i *trans*-3 (5%). Potrebno je naglasiti da tri ksilenska dialdehida (**61**-**63**) i bifenilni dialdehid **64** daju ukupan prinos bisadukata u rasponu od 60 do 70% u odnosu na polazni C_{60}, te da se sve četiri reakcije odvijaju u jednom koraku i da su svi proizvodi izolovani hromatografski u čistom obliku. Dialdehid **64** gradi *trans*-1 i *trans*-2 proizvod u odnosu 2:3. Dialdehid **65**, pri pokušaju biscikloadicije, dao je monoadukt u prinosu od 14% i od bisadukata isključivo *trans*-3 izomer, ali u prinosu od svega 2,8%.

Poznate su sinteze mešovitih pirolidinsko-izoksazolinskih bisadukata, kod kojih je druga po redu, Prato-va adicija, izvedena preko glicinske podjedinice koja je alkil-nizovima različite dužine vezana za izoksazolinski prsten (**Shema 13**)[43]. Upotrebom nizova dužine 3 i 4 C-atoma izolovani su samo *cis*-1 izomeri (u prinosima od 65 i 67%), dok su u reakciji C_5 niza izolovana tri izomerna bisadukta (*cis*-1, 54%; *cis*-3, 31% i *cis*-2, 2%). Svi proizvodi su izolovani u čistom obliku i spektralno su okarakterisani.



Shema 13: Dirigovana sinteza premošćenih pirolidinsko-izoksazolinskih derivata fulerena[43].

2.3. Primena fulerena C_{60} i njegovih derivata u medicini i tehnici

Jedinstvena struktura molekula C_{60} čini ga posebnim i po činjenici da fuleren kao materijal iskazuje izvesni dualizam u ponašanju. U slučajevima gde pojedinačni molekuli C_{60} stupaju u specifične interakcije, njegovo ponašanje je sličnije malim molekulima nego nanočesticama. Međutim, zbog visoke hidrofobnosti u većini uslova gradi izrazito stabilizovane, pravilne agregate različitih dimenzija, koji su odgovorni za iskazano dejstvo. Samim tim, ciljanim izmenama strukture i sredine u kojoj se određeni derivat C_{60} primenjuje, postignut je širok spektar potencijalne primene ovih jedinjenja u različitim oblastima (**Tabela 2**), od polimerne hemije, u kojoj se koriste kao aditivi ili kao kopolimeri, u cilju očuvanja i poboljšanja osobina materijala, preko antioksidativne uloge u medicini i prehrambenoj industriji, do vrlo specifičnih uloga u biofarmaciji, gde pojedinačni različito derivatizovani molekuli učestvuju u procesima molekulskog prepoznavanja i inhibicije ili aktivacije određenih biohemijskih procesa[44,45].

Tabela 2: Pregled osobina i dejstava fulerena C_{60} i njegovih derivata važnih za potencijalne primene u tehnici i medicini.

Uloga fulerena	**Primena u medicini**	**Primena u tehnici**
Antioksidativno dejstvo	Procesi usporavanja ćelijskog starenja Prevencija neuroloških oboljenja Zaštita od zračenja Kozmetika	Konzervansi u prehrambenoj industriji Zaštitni slojevi u automobilskoj industriji
Kapsuliranje toksičnih ili nestabilnih vrsta	MRI kontrastni reagens Radiofarmaceutski agensi	Prečišćavanje vode Sprečavanje biohazarda
Molekulsko prepoznavanje	Transport gena Transfekcioni vektor Inhibicija enzima	
Fotosenzibilizacija	Fotodinamička terapija Antimikrobni agensi	Organske solarne ćelije Fotonaponski elementi Fotodetektori
Elektron-akceptorsko dejstvo	Biosenzori Ćelije sa biogorivom	Prenosivo napajanje (ćelije sa gorivom)
Katalitičko dejstvo		Katalizatori u reakcijama hidrodealkilovanja i hidrogenizacije Prevođenje metana u više ugljovodonike

2.3.1. Biološka aktivnost derivata C_{60}

Kao što je već napomenuto, slaba rastvorljivost C_{60} i izražena hidrofobnost u velikoj meri otežavaju primenu u biosistemima. Postoje tri osnovna načina prevazilaženja tog problema:

1. kapsuliranje ili mikrokapsuliranje u specijalne nosače kao što su ciklodekstrini[46], kaliksareni[47], poli(vinilpirolidon)[48], micele[49] i lipozomi[50]. Interesantne su i interakcije fulerena sa lipidnim membranama[51], koje su bitne u farmaciji za pokrivanje biokompatibilnih površina i kao prenosioci lekova sa kontrolisanim otpuštanjem;
2. stvaranje vodenih suspenzija postupnim rastvaranjem u rastvaračima sa porastom polarnosti (npr. benzen-THF-aceton-voda) i naknadnim uparavanjem korastvarača do poznate zapremine vode;
3. kovalentna modifikacija polarnim adendima (aminokiselinama, karboksilnim kiselinama, polihidroksilnim grupama, amfifilnim polimerima itd.).

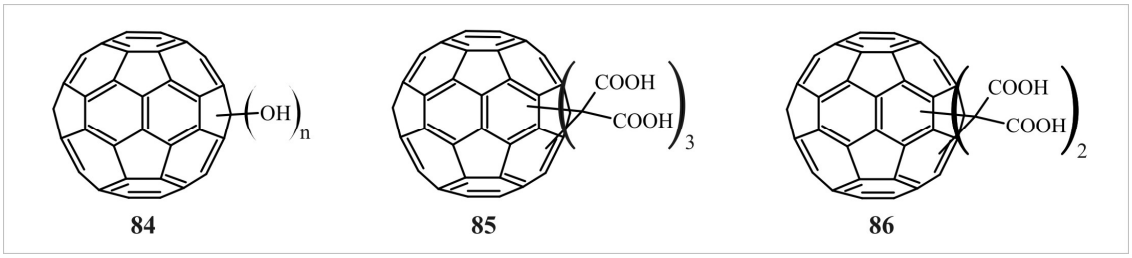
Iako sva tri aspekta imaju značajnu ulogu u daljem razvoju farmaceutskih proizvoda na bazi fulerena, ipak je najveća raznolikost i najveća selektivnost i efikasnost postignuta kovalentnim modifikacijama C_{60}. Na ovaj način postiže se veoma kontrolisana promena osobina bitnih za biološko dejstvo, od kojih su najznačajnije:

- elektron-akceptorska sposobnost
- rastvorljivost u polarnim rastvaračima
- prodornost kroz biološke barijere
- stereoelektronske osobine bitne kod molekulskog prepoznavanja u domaćin-gost interakcijama koje određuju biološke procese.

Antioksidativno dejstvo

Antioksidativno dejstvo je osobina svojstvena većini jedinjenja koja poseduju fulerensku podjedinicu, a zasnovano je na činjenici da fulerenska struktura obiluje konjugovanim dvostrukim vezama i da je LUMO orbitala niske energije, te lako prima elektrone, što olakšava napad slobodnih radikala. Dokazano je da jedan molekul C_{60} može da veže čak 34 fotohemijski generisana metil-radikala[52]. Najveća prednost u korišćenju fulerena kao antioksidativnog sredstva je njegova sposobnost da se unutar ćelije locira upravo na mestima gde se formira najveća količina slobodnih radikala (pre svega u mitohondrijama). U *in vivo* eksperimentima na pacovima, prethodnim tretiranjem vodenom suspenzijom fulerena (bez prisustva polarnog organskog

korastvarača) potpuno je izbegnuto oštećenje jetre usled intoksikacije pomoću CCl_4. Kod jedinki koje nisu prethodno tretirane fulerenom, CCl_4, usled generisanja trihlormetil- i trihlormetilperoksi-radikala (koji dalje započinju lančanu reakciju peroksidacije lipida), izaziva ozbiljna oštećenja jetre[53].

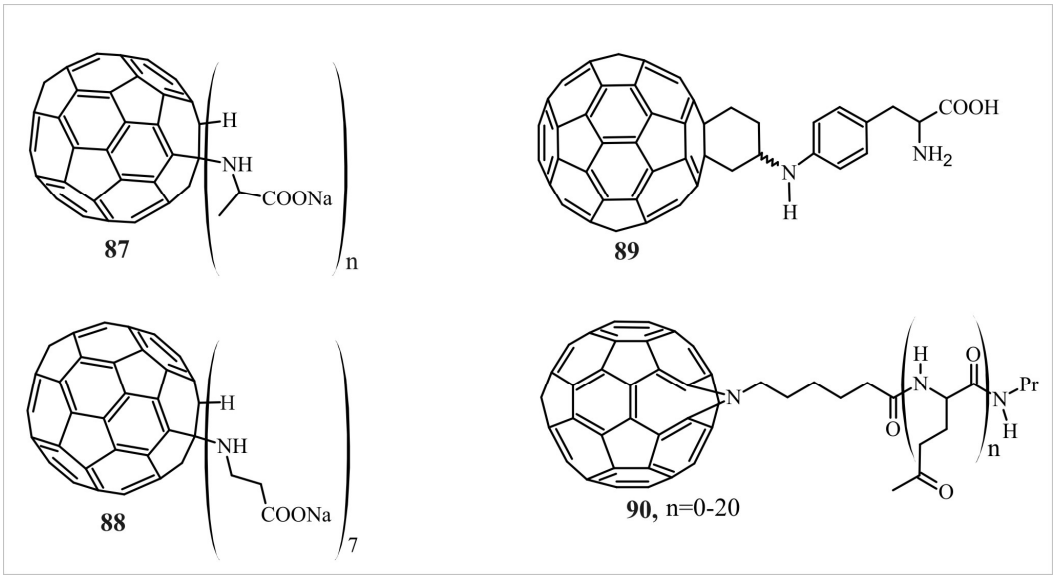


84 **85** **86**

Slika 9: Fulerenoli i karboksilni derivati fulerena sa izraženom antioksidativnom aktivnošću.

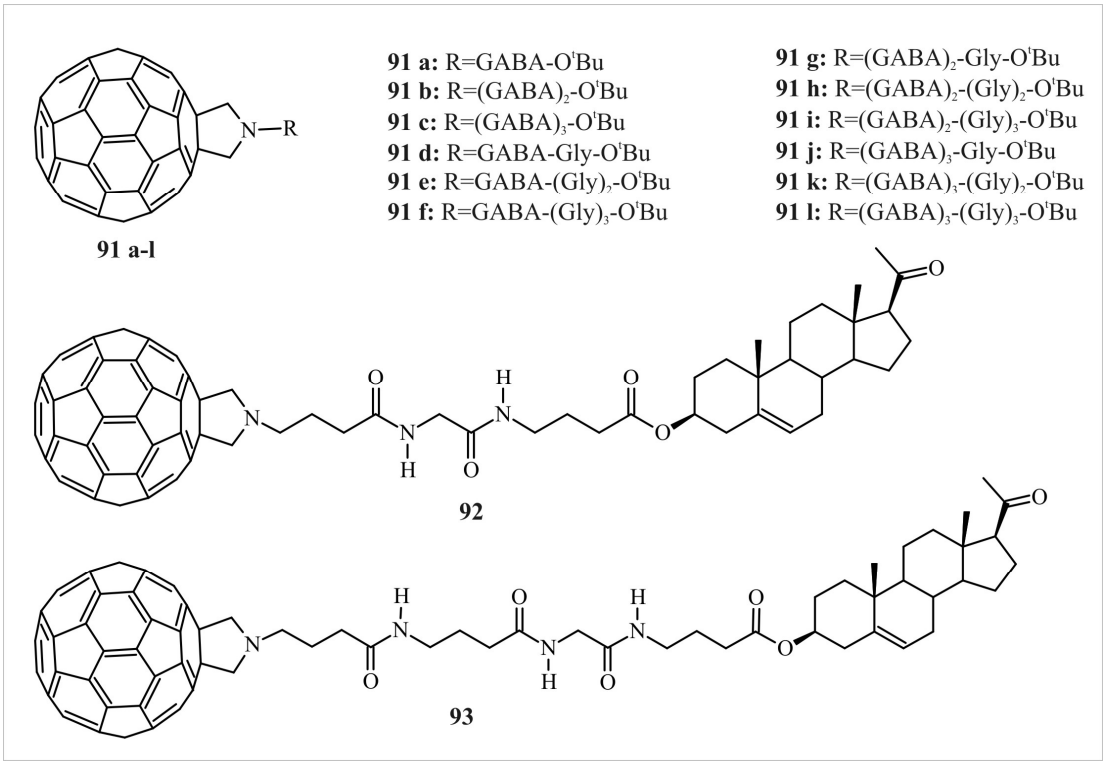
Fulereni derivatizovani polarnim grupama, kao što su fulerenol **84** i tris-malonski derivat **85**, rastvorni su u vodi, čime je njihova pokretljivost u živim sistemima povećana u odnosu na C_{60}, dok je mesto akumuliranja u ćeliji i dalje unutar mitohondrija, koje proizvode veliki broj kiseoničnih radikala[54,55]. Tris(karboksi)fuleren **85** ima sposobnost da očuva membranski potencijal mitohondrija i time spreči apoptozu humanih perifernih mononukleusnih ćelija (PBMC) izazvanu oksidativnim stresom (razaranje membrane mitohondrija predstavlja ranu fazu apoptoze)[56]. Takođe, tris-malonski derivat usporava razvoj amiotrofične lateralne skleroze kod miševa nosilaca defektnog gena za humanu superoksid-dismutazu[57]. Za fulerenol **84** utvrđeno je da deluje neuroprotektivno kod oksidativnog stresa izazvanog: prekomernom stimulacijom glutamatnih receptora pomoću NMDA, AMPA i kainata[58] i poremećajem prenosa nervnih impulsa usled povećane koncentracije kalcijumovih jona izazvane β-amiloidnim peptidom[59]. Bitna karakteristika fulerenola **84** je da osim kiseoničnih radikala, efikasno neutralizuju i oksidativno dejstvo azotovih oksida i pokazuju antiinflamatorno dejstvo[60]. Fulereni su pokazali citoprotektivnu ulogu protiv UVA zračenja (315-400 nm), koje izaziva oštećenje ili smrt ćelija kože kod čoveka[61,62]. Antiapoptotično dejstvo drugačijeg mehanizma uočeno je kod nanočestica bis-malonskog derivata **86**, koji je akumuliran u lizozimima. On stabilizuje membranu lizozima i time inhibira apoptozu indukovanu faktorom TNF-α ("tumor necrosis factor

alpha"-endogeni pirogen koji izaziva apoptozu imunih ćelija u normalnom imunom odgovoru, dok je kod nekih neurodegenerativnih oboljenja nagomilavanje ovog faktora odgovorno za ubrzano izumiranje nervnih ćelija)[63].



Slika 10: Aminokiselinski derivati fulerena sa izraženom antioksidativnom aktivnošću.

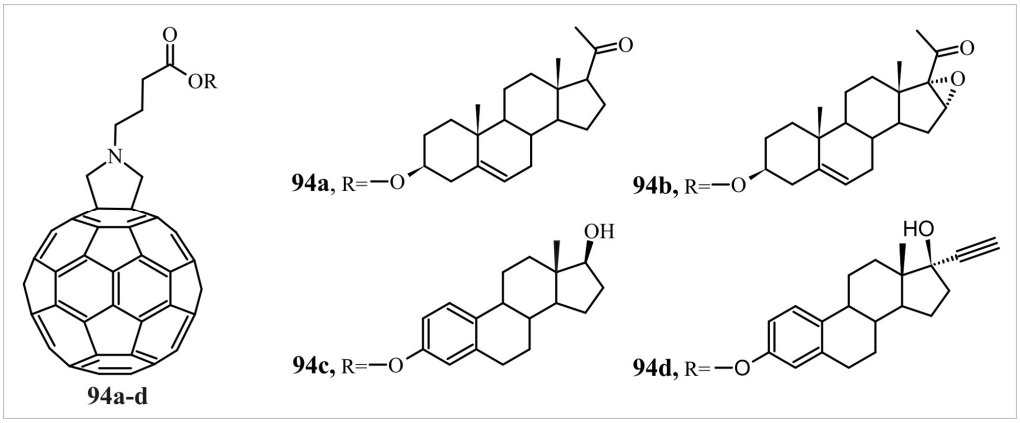
Mnogi aminokiselinski i peptidni kojugati fulerena pokazali su se kao efikasni citoprotektivni agensi (**Slika 10**). Tako α-alaninski derivat **87** pokazuje sposobnost hvatanja slobodnih radikala uporedivu sa aktivnošću vitamina C[64], β-alaninski derivat **88** sprečava apoptozu ćelija tretiranih vodonik-peroksidom[65], dok fenilalaninski derivat **89** (Baa-"bucky-aminoacid") zajedno sa srodnim peptidnim derivatima, poseduje odličnu antioksidativnu aktivnost, desetostruko veću od referetnog jedinjenja, Trolox-a[66]. Poli-α-glutaminski derivat **90** efikasno neutrališe superoksidne radikale. Iako iskazuje osmostruko nižu aktivnost od same superoksid-dismutaze koju imitira, značajno je u poređenju sa npr. tris-malonskim derivatom **85** (*eee*-izomer), koji pokazuje stostruko nižu aktivnost[67]. Poli-α-glutaminski derivat **90** ispoljava aktivnost kao nanočestica, sa visokim stepenom uređenja strukture, čiji polipeptidni segmenti (koji sadrže do 20 glutaminskih podjedinica) obiluju α-helikoidnim i segmentima koji liče na β-ravni i dodatno su stabilizovani hidrofobnim interakcijama fulerenskih podjedinica. Za ovo jedinjene je karakteristično da uređenje strukture i dimenzije čestica zavise od pH sredine.



Slika 11: Fuleropeptidni derivati sa izraženom antioksidativnom aktivnošću.

Fuleropeptidni *terc*-butil estri **91a-l**[68] i odgovarajuće kiseline dobijene njihovom hidrolizom[69], kao i fuleropeptid-steroidni konjugati **92** i **93**[70] iskazuju jako *in vitro* antioksidativno dejstvo (5-12 puta jače od referentnog jedinjenja vitamina C), određeno FOX metodom (**Slika 11**).

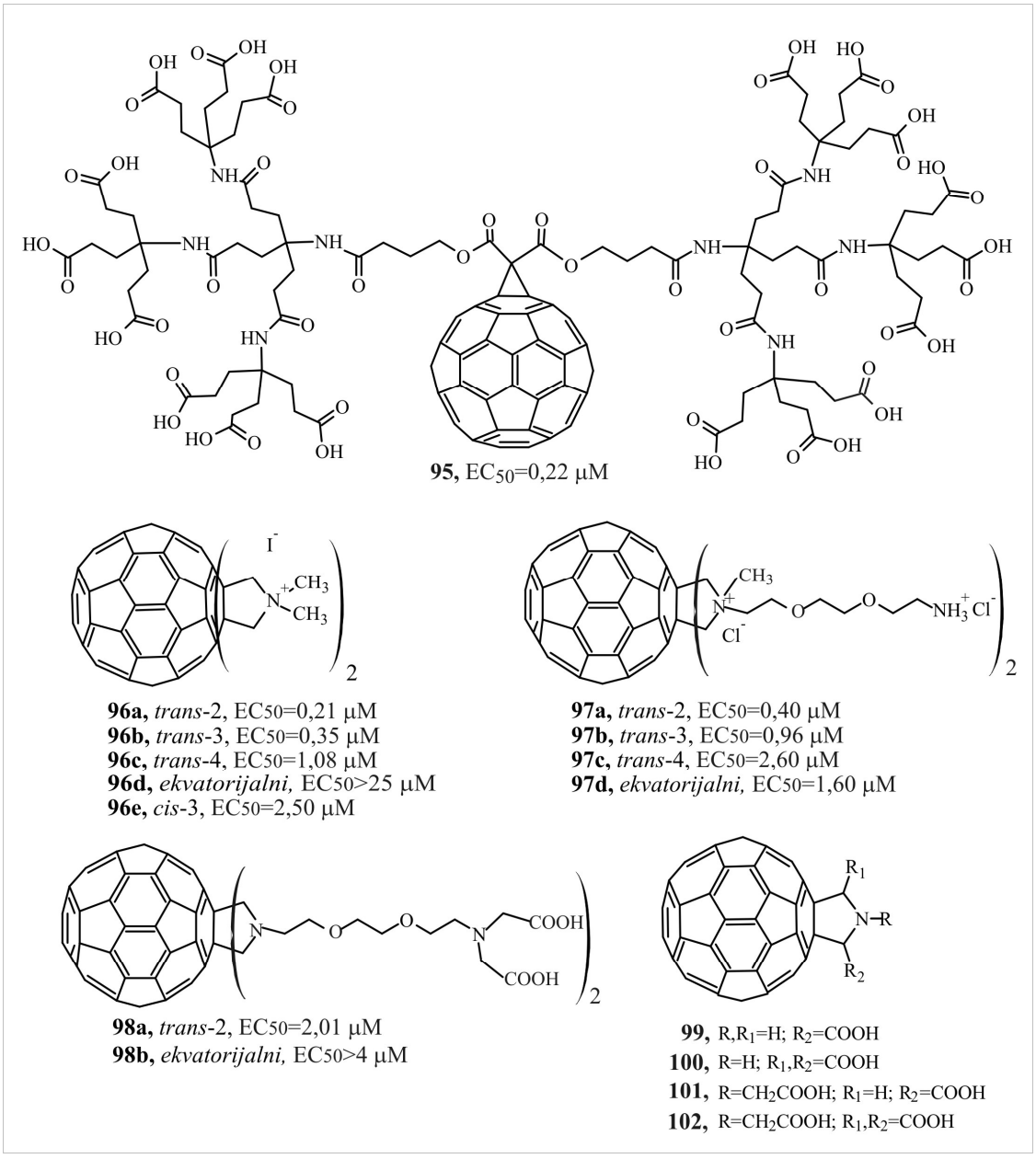
Za fulerosteroidne derivate **94a-d** utvrđeno je da inhibiraju lipidnu peroksidaciju dvostruko do trostruko jače u odnosu na C_{60}, dok najjača *in vitro* antioksidativna aktivnost dostiže vrednost standarda-BHT[71].



Slika 12: Fulerosteroidni konjugati sa izraženom antioksidativnom aktivnošću.

Inhibitorsko dejstvo derivata fulerena na enzime, viruse i bakterije

Antivirusna aktivnost fulerenskih derivata uglavnom se zasniva na činjenici da visoko uređena, jasno definisana trodimenzionalna struktura omogućava molekulsko prepoznavanje sa aktivnim centrima enzima koji učestvuju u replikaciji. Najčešće je fulerenska sfera odgovorna za vezivanje u hidrofobnom džepu enzima jakim hidrofobnim interakcijama, dok ostatak molekula učestvuje u specifičnim interakcijama bitnim za aktivni centar enzima.



Slika 13: Pregled fulero-derivata sa antivirusnom aktivnošću.

Tako, na primer, HIV proteaza poseduje cilindričnu hidrofobnu šupljinu, prečnika oko 10 Å, i dva aspartata u aktivnom centru. Ispitano je inhibitorsko dejstvo većeg broja fulerenskih derivata na HIV-proteazu i do sada najjače poznato dejsvo ispoljava dendrofuleren **95**, sa EC_{50}=0,22 μM, određeno na humanim limfocitima, akutno inficiranim HIV-om 1 (**Slika 13**)[72,73]. Jako inhibitorsko dejstvo pokazalo je i nekoliko bis-pirolidinskih derivata sa katjonskim grupama u blizini fulerenskog jezgra. Tako je od niza sintetisanih dikatjonskih derivata bis-metilpirolidina **96a-e** najjaču aktivnost iskazao *trans*-2 regioizomer, nešto nižu *trans*-3 i *trans*-4, *cis*-3 je slabo aktivan, dok je *ekvatorijalni* neaktivan.

U seriji bis-pirolidinskih adukata sa dioksaoktilamonijumskim supstituentima (**97a-d**) najaktivniji je *trans*-2 izomer[74]. U obe serije jedinjenja prekursori sa nejonizovanim azotom pirolidina su neaktivni, dok je *trans*-2 adukt **98a**, kod koga je terminalna amonijum-grupa zamenjena bis(karboksimetil)amino-grupom, jedini aktivni regioizomer iz te serije jedinjenja. Grupa derivata C_{60} prolinskog tipa (**99-102**) predstavlja snažne inhibitore HIV-reversne transkriptaze, enzima koji takođe učestvuje u replikaciji virusa HIV-a (vrednosti IC_{50} od 150 nM za jedinjenje **99** do čak 22 nM za jedinjenje **100** - IC_{50} standardnog jedinjenja, nevirapina je 3,0 μM)[75].

Derivati **86**, **97** i **100** inhibiraju i NS5B RNA-polimerazu, najvažniji enzim u replikaciji virusa hepatitisa C (HCV), sa vrednostima IC_{50} 3,2; 0,30 i 2,0 μM, redom[76].

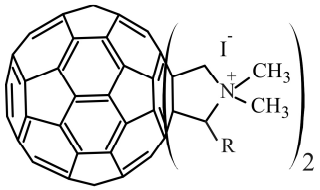
Katjonski derivati metil-pirolidinskih bisadukata **97a-d** poseduju i značajno antibakterijsko dejstvo[68,77,78]. Već pri koncentraciji od 1μM *trans*-2 izomer **97a** u potpunosti zaustavlja rast *E. coli*. Izomerni bis-pirolidinijum-jodidi **97a-c** testirani su *in vitro* na nekoliko vrsti Gram-pozitivnih bakterija (**Tabela 3**).

Pokazalo se da sva tri izomera poseduju značajno antibakterijsko dejstvo na sve ispitivane bakterijske vrste, pa čak i na dve vrste rezistentne na standardni antibiotik, vankomicin (VCM).

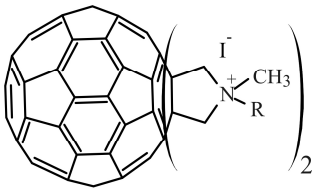
Imajući u vidu usklađeno dejstvo regioizomernih prekursora, alkilovani derivati **103-108** ispitivani su kao smeše regioizomera. Pokazalo se da većina jedinjenja pokazuju veoma slično dejstvo, osim derivata **105** i **108** alkilovanih dugim nizovima, koji su se pokazali neaktivnim na svim ispitivanim sojevima bakterija.

Tabela 3: *In vitro* antibakterijsko dejstvo nekih bis-pirolidinijumskih derivata fulerena[75].

	MIC (μg/mL)							
	97a	**97b**	**97c**	**103**	**104**	**106**	**107**	**VCM**
S. aureus 209P JC-1	1,56	0,78	3,12	6,25	3,12	0,36	6,25	1,56
S. aureus M133 (MRSA)	0,78	1,56	3,12	6,25	6,25	0,36	6,25	1,56
S. aureus M126 (MRSA)	3,12	1,56	3,12	6,25	3,12	0,78	6,25	1,56
S. eidermidis ATCC 14990	3,12	1,56	3,12	6,25	3,12	0,78	6,25	1,56
E. hirae ATCC 8043	12,5	6,25	6,25	6,25	25,0	1,56	6,25	3,12
E. faecalis W-73	12,5	6,25	6,25	6,25	12,5	1,56	6,25	3,12
E. faecium vanA (VRE)	12,5	6,25	6,25	12,5	6,25	1,56	6,25	>100
E. faecalis NCTC 12201 (VRE)	12,5	3,12	6,25	6,25	6,25	1,56	6,25	>100



103, R=*n*-C_4H_9
104, R=*n*-C_6H_{13}
105, R=*n*-C_9H_{19}

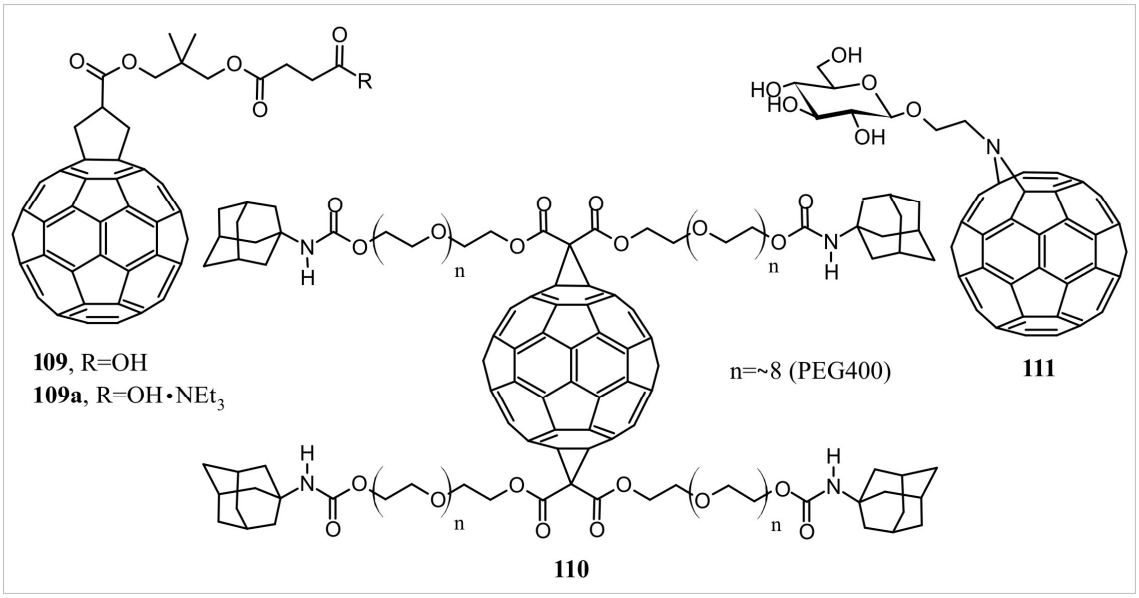


106, R=*n*-C_4H_9
107, R=*n*-C_7H_{15}
108, R=*n*-$C_{10}H_{21}$

Derivati fulerena u antitumorskoj terapiji

U dijagnostici i terapiji raka fuleren C_{60}[79] i njegovi derivati imaju višestruki potencijal[80]. Katjonski derivati **97a-c** (**Slika 13**) i **103-105** (**Tabela 3**) ispitivani su na panelu od 36 humanih ćelija raka i njihovo antiproliferativno dejstvo izraženo je kao srednja vrednost logaritma koncentracije koja dovodi do inhibicije rasta 50% ispitivane populacije (MID GI_{50}). Dobijene vrednosti kreću se od -5,18 za **97b** i **97c** do -5,61 za **105** i gravitiraju oko MID GI_{50} = -5,30, određene za cisplatinu kao referentno jedinjenje[72].

Iako fulerenoli pre svega iskazuju jako antioksidativno dejstvo i imaju citoprotektivnu ulogu kao pomoćna supstanca u terapiji raka, pokazalo se da poseduju i antimetastatsko dejstvo na EMT-6 ćelije raka dojke kod miševa[81].



Slika 14: Derivati fulerena potencijalni reagensi u fotodinamičkoj terapiji tumora.

Važnu ulogu u dijagnostici raka imaju paramagnetni derivati fulerena sa sposobnošću da produže relaksaciju protona, koji se koriste kao MRI-kontrastni reagensi. Gadolinijumfulereni rastvorni u vodi ($Gd@C_{60}(OH)_x$ i $Gd@[C(COOH)_2]_{10}$) poseduju veću relaksacionu sposobnost od gadolinijumovih helata, koji se koriste u kliničkoj praksi[82].

Radioaktivni izotopi koji se koriste u radioterapiji takođe mogu biti inkorporirani u fulerensko jezgro, dajući endoedarske adukte potencijalno primenjive u ovoj oblasti[83].

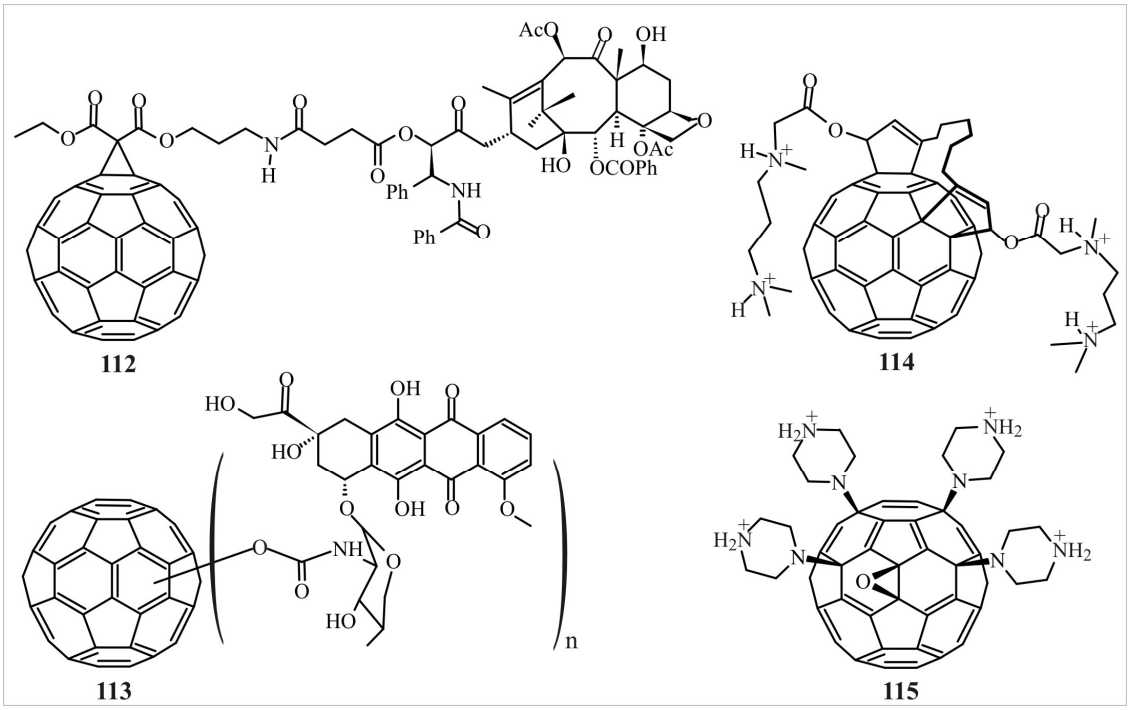
Važna oblast primene fulerenskih derivata jeste fotodinamička terapija. Prvi eksperiment u oblasti primene fulerena u fotodinamičkoj inaktivaciji ćelija raka, izveden je tretiranjem ćelijske linije HeLa S3 kiselinskim monoaduktom **109** i njegovim amonijum-derivatom **109a**[84] (**Slika 14**). Tom prilikom uočeno je da su oba derivata citotoksična za HeLa S3 ćelije tokom ozračivanja UV-svetlošću, dok je u mraku citotoksičnost izostala. Od tada su mnogi derivati fulerena rastvorni u vodi ispitani kao kandidati za fotodinamičku terapiju. Zbog svoje težnje ka agregaciji, fulerenoli nisu pogodni za fotodinamičku terapiju. Mnogo bolju aktivnost (oko 60 puta jaču od fulerenola), pokazao je kompleks derivata C_{60} sa γ-ciklodekstrinom[85]. Dendrofuleren **95** (**Slika 13**) i trikarboksilni derivat **85** (**Slika 9**) podvrgnuti su opsežnim ispitivanjima na Jurkat ćelijama, u okviru kojih je utvrđeno da nakon dvonedeljnog tretmana ćelija ovim

derivatima, dendrofuleren reverzibilno inhibira proliferaciju, dok derivat **85** ima malo uticaja na rast ćelja. Međutim, nakon ozračivanja ćelija UVA (320-400 nm) i UVB svetlošću (320-280 nm), oba derivata su delovala citotoksično. Derivat **85** iskazao je veću citotoksičnost, što se objašnjava različitom lokalizacijom fotosenzibilizatora unutar ćelije. Naime, trikarboksilni derivat se akumulira u mitohondrijama i time, nakon ozračivanja, efikasno razara membranu mitohondrija, dok grane dendrimera ne dozvoljavaju fulerodendrimeru da se približi membranama i na taj način iskaže dejstvo[86].

Bis-malonatni derivat **86** (**Slika 9**) ima sposobnost da se akumulira u mitohodrijama HeLa ćelija i posle ozračivanja izaziva oštećenje mitohondrijske membrane. Prednost ovog jedinjenja kao potencijalnog fotodinamičkog agensa je u tome što je za izazivanje fototoksičnosti potrebno zračenje znatno niže energije i kraćeg trajanja od ranije pomenutih derivata fulerena[54,87]. Polietilen-glikolni derivat **110** (**Slika 14**) se zbog svoje voluminoznosti akumulira u čvrstim tumorima i nakon ozračivanja dovodi do zaustavljanja njihovog rasta[88]. Vezivanjem C_{60} za glukozu, dobijen je derivat **111** (**Slika 14**) sa povećanim afinitetom za ćelije tumora, jer je poznato da ćelije tumora imaju povećanu ekspresiju GLUT-1 transportera. Derivat **111** iskazao je *in vitro* fotodinamičku aktivnost protiv nekoliko ćelijskh linija raka. Kod miševa inficiranih melanomom COLO679i utvrđena je i jaka *in vivo* aktivnost ovog derivata[89].

Fulereni kao prenosioci lekova i transfekcioni vektori

Druga vrsta konjugata fulerena jesu derivati u kojima se fulerensko jezgro koristi kao prenosilac aktivnih supstanci. Efikasnim su se pokazali derivati fulerena sa antitumorskim agensima kao što je paklitaksel (**Slika 15**, jedinjenje **112**), gde je iskorišćena činjenica da ćelije tumora imaju veću propustnost za nanočestice od zdravih ćelija[90]. Derivati C_{60} sa doksorubicinom, poseduju raznoliko antiproliferativno dejstvo, od kojih najveću *in vitro* i *in vivo* aktivnost poseduje konjugat sa fulerenolom **113**, kod koga je aktivnost reda veličine slobodnog leka[91].



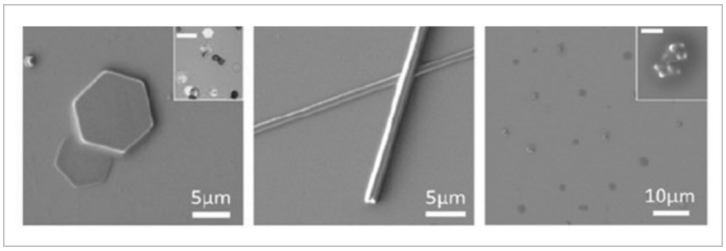
Slika 15: Derivati fulerena korišćeni kao prenosioci lekova (**112** i **113**) i transfekcioni vektori (**114** i **115**).

Prvi pokušaj korišćenja fulerena kao prenosica egzogenih nukleinskih kiselina načinjen je pomoću tetraamonijum-derivata **114** i njemu sličnih jedinjenja, pomoću kojih je dvostruko uvijena pDNK (DNK plazmida) vezana i transportovana u željene ćelije sa istom efikasnošću kojom se to čini komercijalnim katjonskim lipidima[92]. Nakon toga, izvršena je opsežna SAR analiza vezana za aminofulerene kao prenosioce gena[93]. Zaključeno je da mono- i dikatjonski derivati fulerena uglavnom imaju veću sposobnost vezivanja DNK od odgovarajućih katjonskih lipida. Dalje povećanje naelektrisanja ne doprinosi povećanju sposobnosti vezivanja, dok veličina čestica utiče na efikasnost, budući da kompleks DNK-fuleren dospeva u ćeliju endocitozom.

Tetra(piperazino)fulerenski epoksid **115** pokazao se kao uspešan transfekcioni vektor *in vitro* i odabran je za dalja *in vivo* ispitivanja[94], u okviru kojih je utvrđeno da ne poseduje akutnu toksičnost, a toksičnost prema ciljnim organima je značajno niža nego kod odgovarajućih vektora na bazi lipida. Praćenjem distribucije fluorescentno obeleženih gena kod miševa, utvrđeno je prisustvo u plućima, jetri i slezini, dok se distribucija lipidnim vektorima vrši isključivo do pluća. Kompleks derivata **115** sa genom za insulin-2 kod miša dovodi do smanjenja nivoa glukoze u krvi.

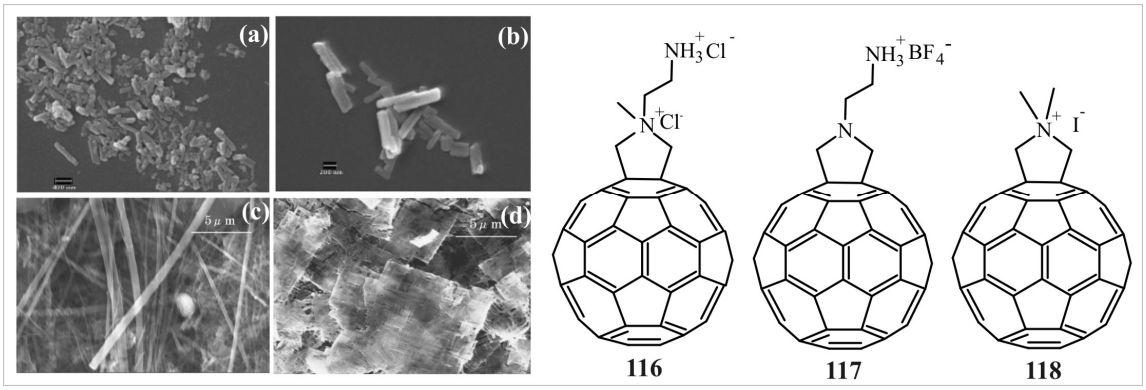
2.3.2. Morfološke osobine fulerena

Morfološke osobine fulerena i njegovih derivata imaju veliki uticaj na primenu u biomedicini, elektronici i optici. Hidrofobnost samog fulerenskog jezgra i mogućnost stvaranja jakih π-interakcija sa drugim π-sistemima s jedne strane, i čitav niz mogućih interakcija koje se javljaju uvođenjem različitih adenada na jezgro, utiče na mogućnost građenja veoma različitih supramolekulskih agregata[95].



Slika 16: SEM mikrografi čestica C_{60} različite morfologije dobijene iz: (**a**) CCl_4, (**b**) *m*-ksilena i (**c**) *n*-heksana[96a].

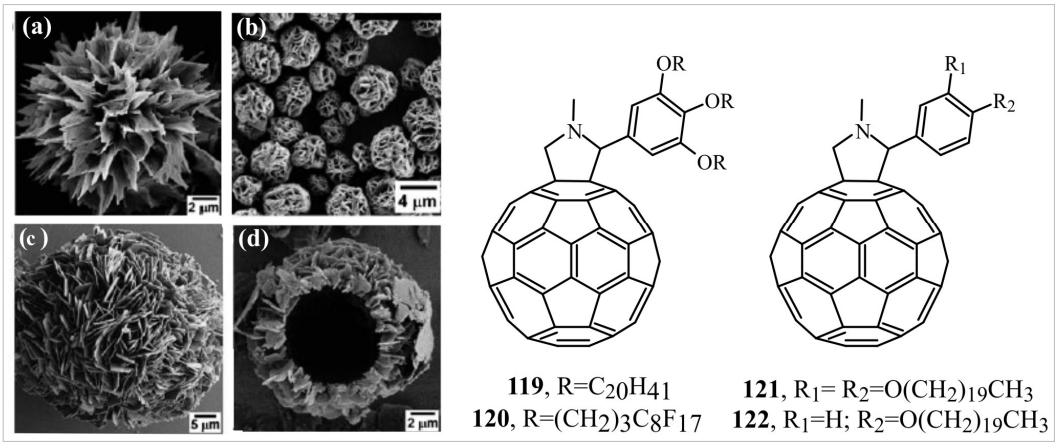
Pokazalo se da sam C_{60} ima sposobnost građenja uređenih nano- i mikro-struktura čiji konačni oblik zavisi od polarnosti i geometrije molekula rastvarača iz kojih se talože. Tako su iz različitih rastvarača dobijene strukture u obliku šestougaonih diskova, sfera, žica i mikrotubula (**Slika 16**)[96]. Na uređenost strukture može da utiče i podloga na koju se nanosi uzorak[97] i metoda koja se koristi za pripremu uzorka.



Slika 17: SEM mikrografi mikrostruktura dobijenih iz vodenih rastvora jedinjenja **116** (**a**) i **117** (**b**)[98]; i jedinjenja **118** iz (**c**) toluena i (**d**) smeše toluen/MeI[99].

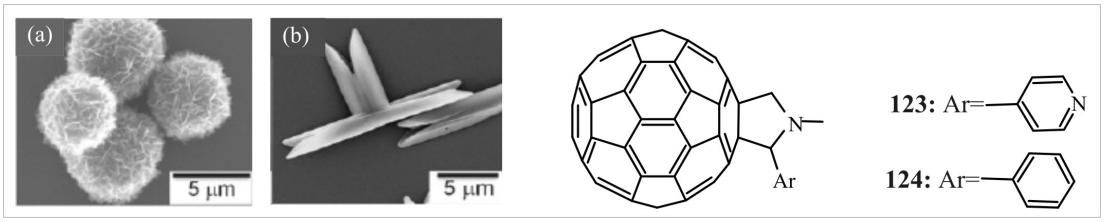
Derivatizacijom fulerena menjaju se morfološke odlike. Štapićasti agregati dobijaju se "spin coating" metodom iz vodenih rastvora katjonskih pirolidinskih derivata **116** i **117** (**Slika 17a** i **b**)[98]. Dimetilpirolidinijum-jodidni derivat **118** iskazuje značajnu zavisnost morfologije u odnosu na rastvarač iz kog se priprema uzorak za mikroskopiju[99]. Dok u toluenu gradi jasno definisane valjkaste štapićaste strukture, u binarnoj smeši toluen/metil-jodid gradi ravne nanoploče većih površina (**Slika 17 c** i **d**, redom).

Derivati C_{60} koji u svojoj strukturi, osim fulerenskog jezgra, poseduju još neku izrazito hidrofobnu podstrukturu imaju osobinu da iz pogodnog rastvarača grade globularne mikrostrukture u obliku pahuljastog cveta koje su izgrađene iz tankih listića nanometarskih dimenzija (**Slika 18a** i **b**, jedinjenja **119** i **120**)[100]. U ovoj grupi jedinjenja, sa smanjenjem broja alkiloksi-nizova sa tri na dva i jedan, dobijene su globularne mikrosfere sastavljene iz ravnih pločica oštrijih ivica (**Slika 18c**, jedinjenje **121**), odnosno ploče većih, ravnih površina sa oštrim ivicama, složene u prstenaste mikrostrukture (**Slika 18d**, jedinjenje **122**).



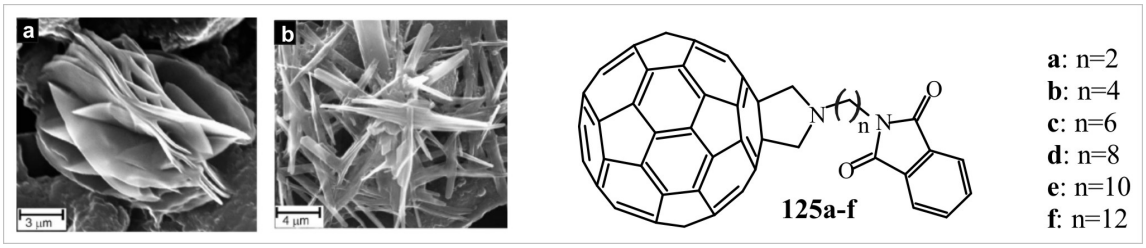
Slika 18: Mikrostrukture dobijene iz rastvora jedinjenja **(a**) **119** u *n*-dodekanu, na 20 ºC; (**b**) **120** u dietoksietanu, na -13 ºC i (**c**) **121** i (**d**) **122** u dioksanu, na 20 ºC[100a].

Slično uređenje ima derivat **123** i njegov izomer sa 3-piridinskim supstituentom na pirolidinskom prstenu (**Slika 19a**), dok se izomer sa 2-piridinskim supstituentom i fenil-derivat **124** (**Slika 19b**) uređuju na drugačiji način, čineći pljosnate zasečene štapićaste strukture[100b].



Slika 19: SEM mikrografije struktura dobijenih samouređivanjem jedinjenja (**a**) **123** i (**b**) **124**[100b].

Ftalimidni derivati **125a-f** (n=2, 4, 6, 8, 10, 12) podvrgnuti su različitim eksperimentalnim uslovima (način nanošenja uzorka na podlogu, temperatura, polarnost rastvarača) i dobijene supramolekulske strukture proučavane SEM-om iskazale su značajan polimorfizam određen uslovima eksperimenta i dužinom niza između fuleropirolidinske i ftalimidne podjedinice (na **slici 20** prikazan je uticaj eksperimentalnih uslova na samouređenje jedinjenja **125a**)[101].

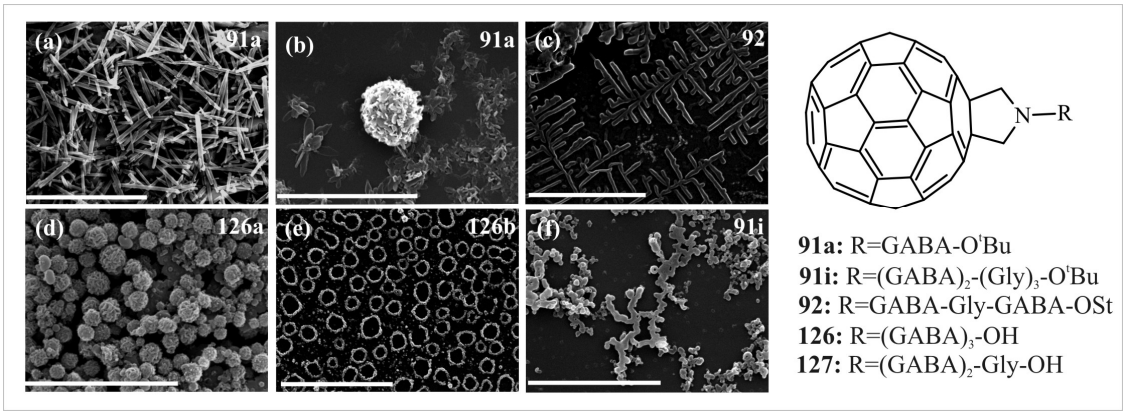


Slika 20: Mikrostrukture jedinjenja **125a** dobijene laganim hlađenjem do sobne temperature prethodno zagrejanih rastvora na 60°C u (**a**) dioksanu i (**b**) toluenu (uzorak je dodatno inkubiran na -20 °C)[101].

Samouređenje fulerosteroidnih derivata **94a-d** (**Slika 12**, str. 26) ispitano je skenirajućom elektronskom mikroskopijom primenjujući različite eksperimentalne uslove. Taloženjem ovih derivata srednje polarnosti iz koncentrovanih hloroformskih rastvora metanolom, dobijeni su čvsti agregati bez vidljivog hijerarhijskog uređenja. Sporim uparavanjem iz razblaženih rastvora u čistim rastvaračima (PhMe, $CHCl_3$ i MeOH) nastaju slabo uređene strukture, dok se znatno viši nivo samouređenja dostiže iz smeša rastvarača različite polarnosti. Sva četiri jedinjenja u obe primenjene smeše rastvarača (PhMe/MeOH 5:1 i $CHCl_3$/PhMe/MeOH 10:5:1) uređuju se u sfere nanometarskih dimenzija koje se dalje uređuju do mikrometarskih uniformnih sfernih

agregata, međusobno različitih u veličini i teksturi[102]. Pokazalo se da vrsta podloge na koju se nanosi uzorak ne utiče na oblik i veličinu agregata.

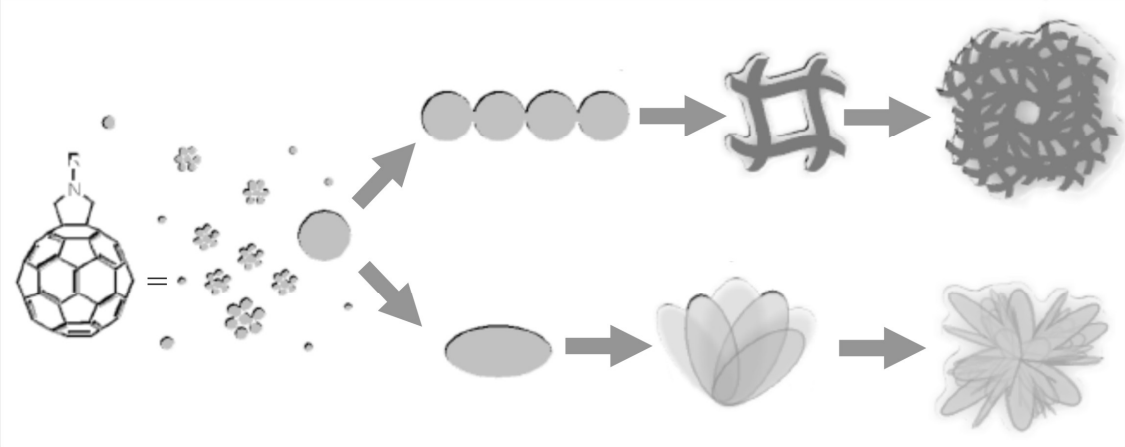
Fuleropeptid-steroidni konjugati **92** i **93** (**Slika 11**, str. 26), uređuju se na potpuno drugačiji način u odnosu na model jedinjenje **91a**, koje ne sadrži peptidne veze[70]. Dok kontrolno jedinjenje pod istim uslovima (sporo uparavanje razblaženog rastvora u smesi PhMe/MeOH) gradi globularne mikrostrukture (**Slika 21b**), peptidosteroidni derivati fulerena grade mrežaste strukture, koje su u slučaju derivata **92** (sa kraćim peptidnim linkerom) visoko uređene sa jasno definisanim grananjem pod pravim uglovima (**Slika 21c**). Čvrsti uzorci fuleropeptidnih estara **91b-l** (**Slika 11**, str. 26), dobijeni taloženjem metanolom iz hloroformskih rastvora, mahom grade visoko uređene slojevite granularne strukture (veličine od 1-15 μm) u obliku pahuljastih cvetova, helikoidnih ili objekata sličnih artičoki. Značajno drugačije se ponaša model jedinjenje **91a**, koje taloženjem dobijen skup nasumično raspoređenih igličastih struktura dužine i do 9μm (**Slika 21a**).



Slika 21: (**a**) igličaste mikrostrukture čvstog uzorka jedinjenja **91a** na mesinganoj podlozi; (**c**) mrežasto uređenje derivata **92** postignuto sporim uparavanjem razblaženog rastvora u smesi PhMe/MeOH 9:1 na staklenoj podlozi; (**b,d-f)** mikrostrukture jedinjenja **91a, 126**, **127** i **91i** dobijene iz smese PhMe/MeOH 5:1, na Si-podlozi. Skale odgovaraju 10 μm.

Samouređenje fuleropeptidnih estara i kiselina iz rastvora odvija se u više faza, od kojih je prva građenje nanočestica, u najvećem broju uzoraka sfernog oblika (**Slika 22**). Daljom agregacijom ovakvih nanočestica dolazi do građenja linearnih podstruktura koje se dalje upliću u mrežaste mikrostrukture (**Slika 21f**) ili do elipsoidnih listića koji

se dalje uređuju u pahuljaste granularne (**Slika 21d**) ili prstenaste mikrostrukture (**Slika 21e**). Pretpostavljeni mehanizam građenja ovakvih hijerarhijski uređenih struktura shematski je prikazan **Slikom 22**[68a].

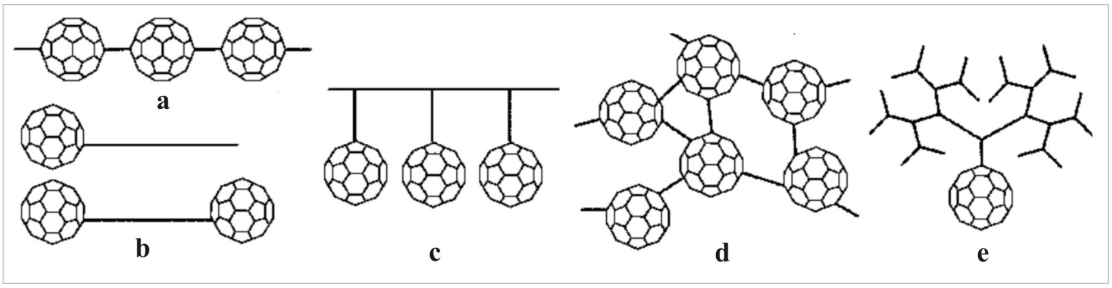


Slika 22*:* Shematski prikaz hijerarhijskog samouređenja fuleropeptidnih estara od sfernih nanočestica do osnovnih mrežastih (**gore**) i globularnih mikrostruktura (**dole**)[68a].

Osim kovalentnih modifikacija, rastvarača i podloge, na supramolekulsko uređenje fulerena može se uticati nekovalentnim interakcijama sa drugim molekulima unutar smeša poznatog sastava[103]. Ova osobina bitna je za dizajn kompozitnih materijala i polimernih solarnih ćelija.

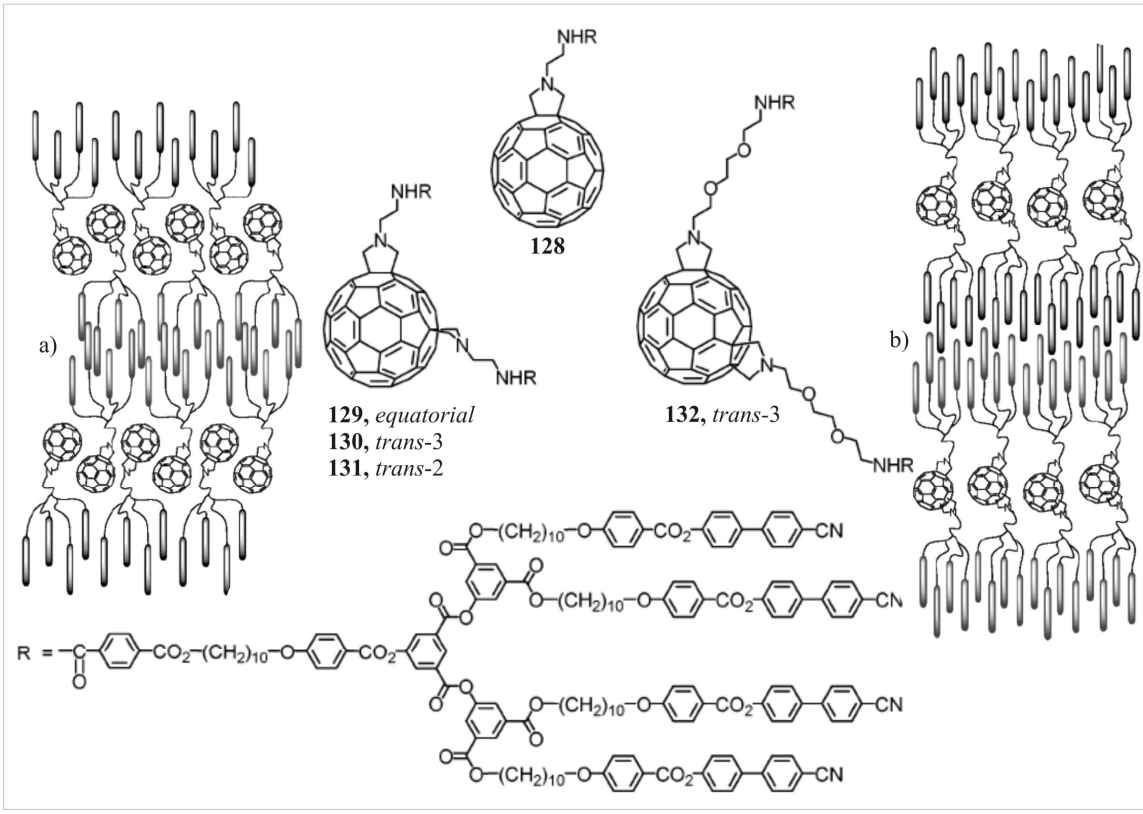
Za neke derivate fulerena karakteristično je da poseduju mezomorfne osobine, tj. da grade tečne kristale[104]. Najčešće su to polimerni materijali koji u sastavu imaju fulerenske komponente. Postoji nekoliko grupa polimernih materijala na bazi fulerena[105] (**Slika 23**), od kojih su najbolje istraženi dendrimeri sa fulerenskim podstrukturama.

Prvi sintetisani fulerodendrimeri imali su fuleren kao inicijalno jezgro oko koga su se granale jednostavnije strukturne podjedinice. Pirolidinski fulerodendrimeri **128-132** sadrže kovalentno vezani C_{60} za dendrimernu podstrukturu. Monoadukt **128** ima osobinu da gradi jednoslojnu supramolekulsku strukturu, a bisadukti **129-132** pri uređenju prolaze kroz dvoslojnu smektičku A fazu (**Slika 24**)[106].



Slika 23: Shematski prikaz tipova polimernih derivata C_{60}: (**a**) polimeri sa glavnim fulerenskim nizom; (**b**) polimeri sa fulerenskim graničnicima; (**c**) polimeri sa sporednim fulerenskim nizovima (**d**) umreženi polimeri; i (**e**) fulerodendrimeri[105].

U novije vreme, sintetisan je niz fulerodendrimera različitih tipova, kao što su već pomenuti dendrimeri sa fulerenskim jezgrom, zatim dendrimeri sa fulerenima u bočnim granama ili terminalnim grupama, a sve je veći broj primera gde su fulerenske podjedinice nekovalentno ugrađene u dendrimernu matricu[107].



Slika 24: Pretpostavljena supramolekulska organizacija monoadukta **128** (**a**) i bisadukata **129-132** (**b**)[106].

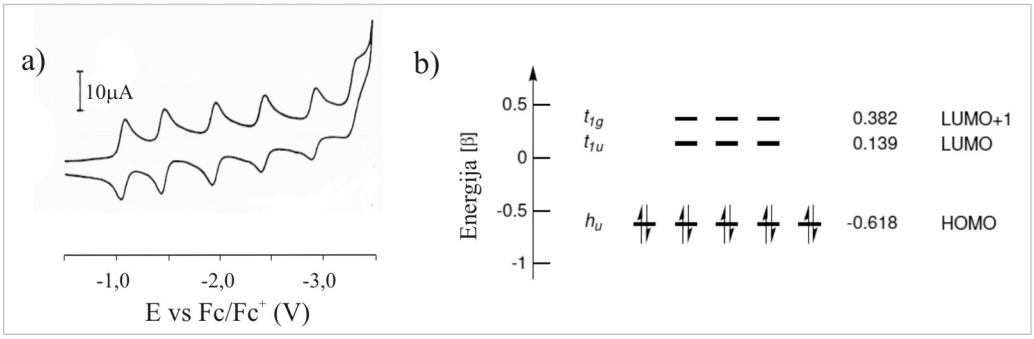
2.3.3. Tehnička primena derivata fulerena

Derivati fulerena odlikuju se elektron-akceptorskom osobinom i sposobnošću hijerarhijskog supramolekulskog uređenja. Osim toga, fizičke karakteristike kao što su stabilnost, tvrdoća (nestišljivost strukture) i boja čine ih važnim aditivima u hemiji polimera i materijala uopšte. Još jedna važna oblast moguće primene derivata fulerena jeste prehrambena industrija, gde se ispituje primena derivata fulerena kao konzervanasa sa antioksidativnom ulogom.

Elektrohemijske osobine fulerena C_{60}

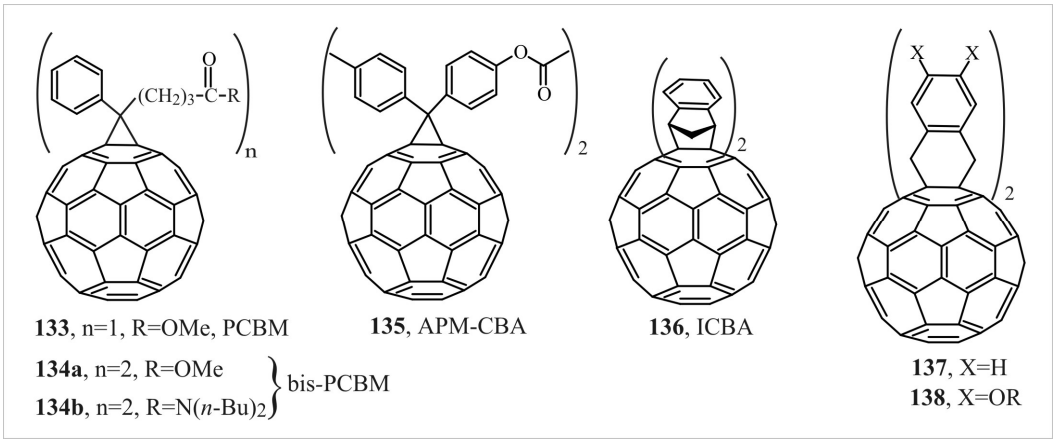
Usled male razlike u energiji HOMO (najviša popunjena molekulska orbitala) i LUMO (najnižih slobodnih molekulskih orbitala) orbitala i sposobnosti građenja dugoživućih različito naelektrisanih stanja, C_{60} ima bitnu ulogu u elektronskim transferima. HOMO orbitala C_{60} je petostruko degenerisana, dok su dve najniže slobodne molekulske orbitale (LUMO i LUMO+1) trostruko degenerisane i relativno niske energije, tako da je C_{60} sposoban da reverzibilno primi do 6 elektrona u uzastopnim jednoelektronskim prenosima[108]. **Slikom 25** prikazan je ciklični voltamogram C_{60} snimljen na niskoj temperaturi i uz pomoćni elektrolit $TBAPF_6$ u smesi toluen/acetonitril 5:1, na kojem se jasno vidi svih šest oksido-redukcionih koraka. Bitno je napomenuti da su sve naelektrisane čestice, od mono- do heksaanjona stabilne i da je reverzibilnost procesa potpuna. Zahvaljujući ovakvoj elektronskoj strukturi, fulerenski derivati predstavljaju odlične radikalske akceptore, pa se time objašnjavaju njihove dobre antioksidativne osobine. Oni su supresori peroksidacije lipida iz membrane i agensi u odbrani ćelija od oksidativnog stresa.

U većini slučajeva kovalentno vezivanje adenada na fulerensko jezgro vodi smanjenju redukcionog potencijala usled povećanja energetske barijere između HOMO i LUMO orbitala[15c,108,109]. Međutim, razvijeno je nekoliko serija jedinjenja kod kojih je dodatkom elektron-akceptorskih grupa u neposrednoj blizini jezgra izmenjen redosled reduktabilnosti viših u odnosu na niže adukte fulerena. Dve najčešće grupe adenada koje vode ovoj inverziji jesu katjonske grupe[110] i aromatične grupe sa elektron-akceptorskim karakterom[111].



Slika 25: (a) Ciklični voltamogram C_{60} vs Fc/Fc^+ u smesi acetonitril/toluen 1:5 sa $TBAPF_6$ kao pomoćnim elektrolitom na -10˚C i pri brzini skeniranja 100 mV/s[108]; (**b**) Prikaz HOMO i LUMO energetskih nivoa fulerena C_{60}.

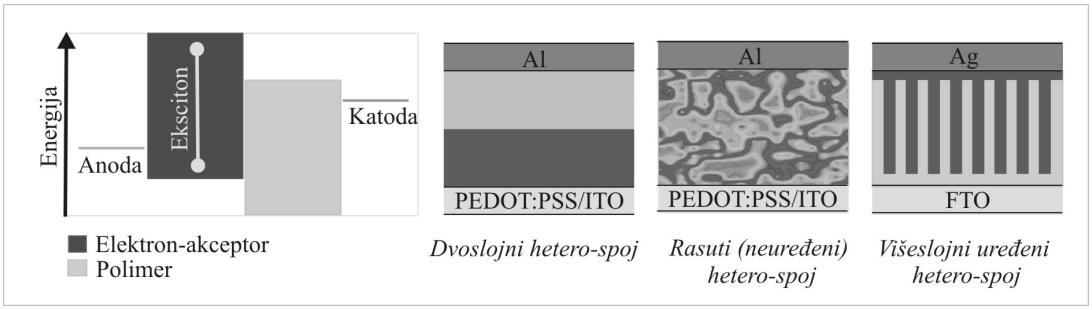
Primena fulerena u elektronici



Slika 26: Strukture derivata C_{60} najčešće korišćene u izradi organskih solarnih ćelija.

Najviše korišćen derivat C_{60} u fotonaponskim spojevima jeste metil-estar fenil-C_{61}-butanske kiseline (PCBM, **133**, **Slika 26**), čijom je pojavom započelo opsežno ispitivanje primene fulerenskih derivata u izgradnji *polimernih solarnih ćelija*[112]. Iako reproduktivna efikasnost ovakvih solarnih ćelija sa graničnim vrednostima od oko 10% još uvek daleko zaostaje za efikasnošću konvencionalne silicijumske solarne ćelije (koja iznosi oko 20%), postoje mnoge prednosti u proizvodnji organskih solarnih ćelija. Pre svega, cena izrade organske ćelije je u proseku niža za dva reda veličine. Zatim, tehničke karakteristike ovakvih uređaja, kao što su znatno manje dimenzije i izuzetna fleksibilnost oblika, boje i teksture, omogućuju njihovu širu primenu. PCBM se u fotonaponskom spoju koristi u kompozitnoj smeši sa polimerom koji se u ekscitovanom

stanju ponaša kao elektron-donor. U početku se kao kopolimer u izgradnji polimernih solarnih ćelija koristio MEH-PPV {poli[2-metoksi-5-(2'-etilheksiloksi)-p-fenilenvinilen]}, ali ga u toj ulozi sve češće zamenjuje poli(3-heksiltiofen) (P3HT). Postoje jasni dokazi da se po apsorpciji fotona dešava ultra-brz elektronski prenos sa polimera u ekscitovanom stanju na C_{60} (sa kvantnom efikasnošću od blizu 100%), nakon čega sledi transport razdvojenih naelektrisanja ka elektrodama kroz sredinu u kojoj se nalaze aktivne komponente, pri čemu se uspostavlja strujno kolo. Od strukture aktivnog sloja zavisi ukupna efikasnost prenosa energije[113]. U tom smislu menjana je s vremenom i konstrukcija samih solarnih ćelija. Prve organske solarne ćelije sadržale su odvojene aktivne slojeve sa elektron-donorom i elektron-akceptorom, u okviru kojih je dodirna površina između aktivnih slojeva bila nedovoljna da se efikasno preuzmu elektroni od ekscitona (par elektron-šupljina), pa su vremenom razvijene ćelije sa tzv. *rasutim (neuređenim) hetero-spojem* ("Bulk (Dispersed) Hetero Junction"), koje u aktivnom sloju imaju kompozitnu smešu polimera i fulerenskog derivata (ili drugog akceptorskog materijala) unutar koje se vrši prenos naelektrisanja sa ekscitona na akceptor[114].

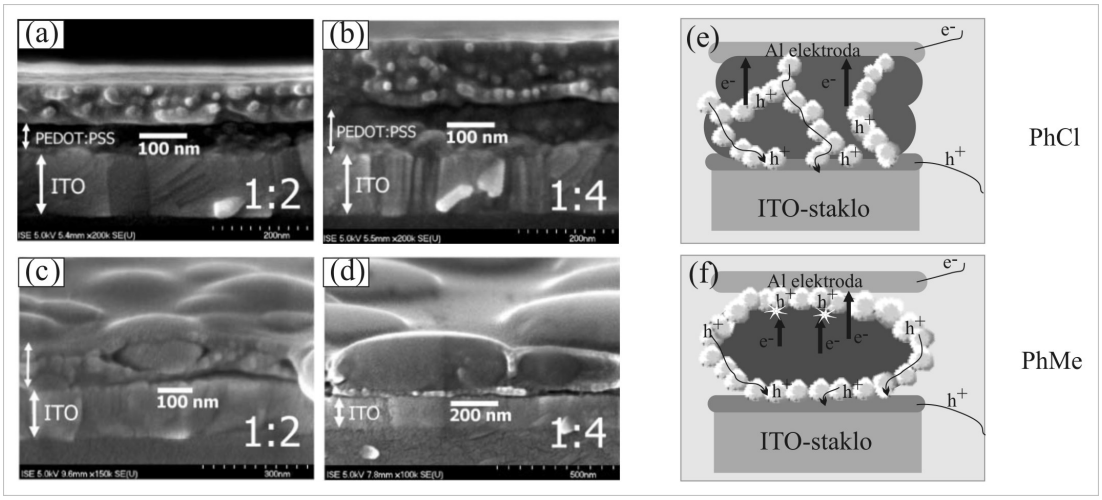


Slika 27. Gore: energetski dijagram hetero-spoja sa ekscitonom u aktivnom sloju. **Dole:** tipovi hetero-spojeva unutar polimernih solarnih ćelija: [115].

Najnoviji oblik organskih solarnih ćelija predstavljaju ćelije sa tzv. *uređenim hetero-spojem*, u okviru koga su donorski i akceptorski materijali slojevito, naizmeničo raspoređeni i usmereni ka elektrodama (**Slika 27)** [115]. Međutim, za sada su rasuti hetero-spojevi najefikasniji, jer je razdaljina koju eksciton mora preći da bi predao elektron-akceptoru jedino u ovoj vrsti spoja dovoljno mala da obezbedi efikasno iskorišćenje ekscitona, pre njihovog prirodnog raspada, odn. povratka molekula iz pobuđenog u osnovno stanje (potrebna razdaljina ispod 10 nm).

Vremenom su sintetisani i ispitani mnogi derivati fulerena kao mogući akceptorski materijali u organskim solarnim ćelijama. Pokazalo se da na osobine dobijenih solarnih ćelija najviše utiču struktura i raspored adenada na samom fulerenskom jezgru i u njegovoj neposrednoj blizini, jer su to faktori od kojih zavisi odnos HOMO i LUMO energetskih nivoa. Međutim, nije zanemarljiv ni uticaj udaljenih grupa u strukuri, jer one utiču na rastvorljivost i supramolekulsko uređenje[116]. Za razliku od m-TEG-pirolidinskih bisadukata, kojima se uvođenjem drugog adenda smanjuje akceptorska sposobnost[117], kod bis-PBCM derivata **134a** raste akceptorska moć, pa se i bis-PBCM uspešno ugrađuje u solarne ćelije. Amidni analozi PBCM derivata (**134b** i odgovarajući monoadukt) pokazali su nešto lošiju efikasnost unutar solarnih ćelija od metil-estara[118]. Bis-indenski derivati (ICBA, **136**) predstavljaju još jedan efikasan akceptorski materijal u dizajnu organskih solarnih ćelija (**Slika 26**)[119,120].

Problem kod tris- i viših indenskih adukata je značajno smanjenje uređenosti fulerenskih domena zbog čega je umanjena sposobnost prenošenja naelektrisanja[121]. Naime, proračunato je da povećanje rastojanja između fulerenskih sfera za samo 1Å dovodi do umanjenja elektronskog transfera između dva jezgra za čitav red veličine, tako da je za efikasnost solarne ćelije bitno da su unutar fulerenskih domena jezgra blisko pakovana. Iz istog razloga, utvrđeno je da solarne ćelije sastavljene iz pojedinačnih regioizomernih bis-dihidronaftilnih derivata C_{60} (**137**) imaju bolje karakteristike od ćelije sastavljene od smeše regioizomernih bisadukata. Takođe, pokazalo se da efikasnost zavisi ne samo od broja, već i od vrste regioizomera, jer su se ćelije sastavljene od *trans*-3 i *trans*-2 izomera pokazale efikasnijim od ostalih, što se opet objašnjava boljim pakovanjem sloja kod ova dva izomera[122]. Smanjenje broja izomera kod APM-CBA derivata **135** dirigovanom sintezom rezultovalo je povećanjem efikasnosti solarne ćelije od 0,38% do 2,46%[123]. Uvođenjem alkoksi-nizova različite dužine, dobijeni su bis(dihidronaftil)fulereni (**138**, R=$(CH_2)_n$, n=1-6) koji poseduju veoma slične elektrohemijske osobine, ali su solarne ćelije sastavljene od ovih derivata imale različite efikasnosti konverzije. Najveću efikasnost imao je derivat sa propiloksi-bočnim nizovima, da bi sa skraćenjem ili produženjem niza efikasnost opadala. Najnižu efikasnost pokazao je metoksi-derivat[124]. U novije vreme, česta je primena konjugata nederivatizovanog C_{60} sa drugim nanočesticama ili manjim molekulima u izradi solarnih ćelija[125].



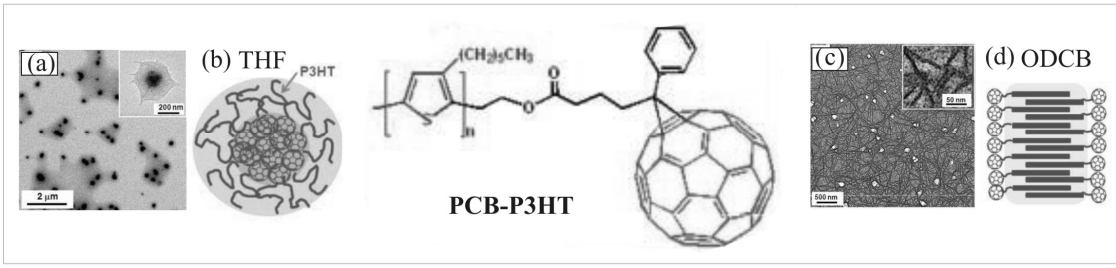
Slika 28: Levo: SEM mikrografije poprečnih preseka aktivnog sloja solarne ćelije čiji je aktivni sloj sastavljen iz smeše MDMO-PPV/PBCM u odnosu 1:2 i 1:4. **Desno**: Shematski prikaz toka naelektrisanja u aktivnom sloju solarne ćelije sastavljenom iz smeše MDMO-PPV/PBCM u hlorbenzenu (**e**) i toluenu (**f**)[126a].

Nekovalentne interakcije jako su bitne pri ispitivanju primenljivosti derivata fulerena u elektronici, posebno kada je cilj dizajn organske solarne ćelije sa rasutim hetero-spojem. Morfologija smeše koju grade derivat fulerena kao elektron-akceptor i polimerna komponenta kao donor elektrona jedan je od ključnih faktora za efikasnost fotoćelije.

Na **Slici 28** prikazani su poprečni preseci aktivnog sloja fotoćelije izgrađene od smeše MDMO-PPV i PCBM u različitim odnosima (**a-d**) i shematski su prikazani tokovi naelektrisanja u takvim hetero-spojevima (**e, f**)[126]. Hetero-spoj dobijen taloženjem iz toluena (**Slika 28**-dole) odlikuje se širim domenima fulerenske komponente, koji su oivičeni polimernim slojem, što za posledicu ima manje efikasan prenos elektrona i šupljina kroz aktivni sloj. Bolji sastav aktivnog sloja dobija se iz hlorbenzena (**Slika 28**-gore), gde se naizmenično prostiru tanji slojevi akceptorskog i donorskog materijala, pa je i efikasnost prenosa naelektrisanja veća. Iz istog razloga je i efikasnost spoja sa odnosom polimer/fuleren 1:4 bolja od spojeva sa odnosom komponenti 1:2 i 1:6.

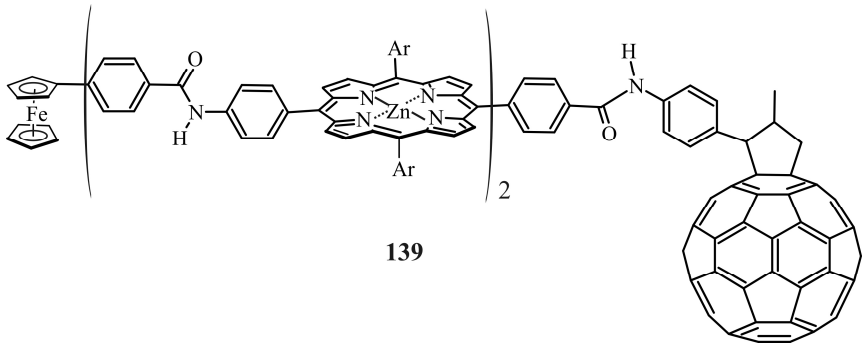
Esterifikacijom PCB-kiseline terminalnim hidroksilnim grupama politiofenskog elektron-donorskog materijala, dobijen je hetero-spoj čije se uređenje može fino

kontrolisati promenom rastvarača iz kog se taloži na supstrat. **Slikom 29** prikazane su TEM mikrografije PCB-P3HT spojeva dobijenih iz a) THF i b) ODCB rastvora, gde se ogleda uticaj rastvarača na uređenje ovog materijala. Slikama (b) i (d) shematski je prikazano pretpostavljeno micelarno i fibrilarno samouređenje molekula[127].



Slika 29: TEM mikrografije PCB-P3HT spoja dobijeni iz (**a**) THF-a i (**c**) ODCB-a, na sobnoj temperaturi; (**b**) pretpostavljeno micelarno i (**d**) fibrilarno uređenje polimernog molekula[127].

Drugi bitan tip derivata fulerena koji je iskorišćen u elektronici jesu *intramolekulske fotodiode*, u okviru kojih je fulerenska podstruktura preko mosta koji ima sposobnost prenosa elektrona vezan za podjedinicu koja se ponaša kao elektron-donor (ferocen, porfirin, karotenoidi ili slični molekuli). Međutim, ovakvi konjugati moraju imati sposobnost da grade dugoživuće čestice sa razdvojenim naelektrisanjima. To se postiže pažljivim dizajnom mosta koji ih veže, za koji je bitno da bude što duži, ali da zadrži sposobnost prenosa elektrona. Najefikasnijim su se pokazali primeri gde postoji relejni prenos šarži kroz nekoliko podjedinica koje su povezane tako da čine kaskadni sklop 2-3 uzastopna efikasna elektronska transfera. Tetradni kompleksni molekul **139**, sačinjen od ferocenskog, dva porfirinska i fulerenskog segmenta, sa konačnim rastojanjem krajnjih donorskih i akceptorskih podjedinica od blizu 50 Å, predstavlja veštački fotosintetički reakcioni centar sa do sada najdužim poznatim vremenom života za stanje razdvojenih naelektrisanja (od 0,38 s u DMF na 163 K), koje je uporedivo sa vremenom života takvih stanja u prirodnim fotosintetičkim reakcionim centrima[128].



139

Biosenzori su merni sistemi koji se sastoje iz dela koji učestvuje u biološkom prepoznavanju (bioreceptor) i prenosnika (transduktora) koji informaciju dobijenu interakcijom analita sa bioreceptorom pretvara u merljivi efekat, najčešće električni signal[129]. Postoji veliki broj primera u kojima se fuleren ili njegovi derivati koriste kao komponente bioreceptora u detekciji biološki aktivnih supstanci. Najčešće se bioreceptor sastoji iz enzima koji je specifičan za ispitivanu supstancu koji je imobilisan na fulerenskom sloju u sprezi sa pogodnom elektrodom. Tako su razvijeni biosenzori koji mogu da mere nivo glukoze[130] i uree[131] u krvi, atenolola u farmaceutskim proizvodima i urinu[132], deksametazona u farmaceutskim preparatima i plazmi[133], dopamina u krvi i urinu[134] i sl.

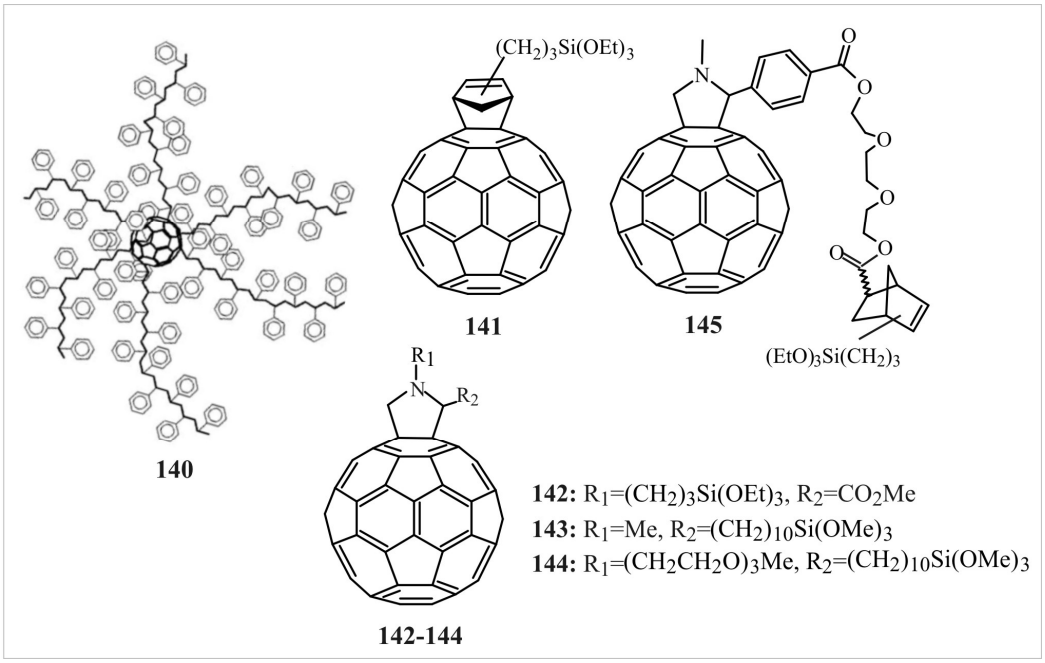
Ispituje se mogućnost primene enzimskih biosenzora na bazi fulerena kao komponente baterija sa biogorivom. Posebno su atraktivne ćelije koje kao organsko gorivo koriste glukozu, jer je glukoza primarni izvor energije u živim sistemima. Smatra se da bi u budućnosti ovakve baterije mogle biti trajno usađene u ljudska tkiva kao izvor energije za implantate (npr. umesto postojećih baterija za pesmejkere) ili kao trajni senzori za kontrolu fizioloških parametara (kao što je npr. nivo glukoze u krvi)[135].

Fulereni u ulozi optičkih limitera

Osobina fulerena da u ekscitovanom tripletnom stanju bolje apsorbuje svetlost nego u osnovnom, singletnom, ima za posledicu nelinearno optičko propuštanje, što je iskorišćeno za razvoj nekoliko vrsta optičkih limitera na bazi fulerena. Većina supstanci se zbog tehničkih karakteristika ispituje u smesi sa odgovarajućim polimerom koji poboljšava karakteristike, ili kao kovalentni konjugat sa polimernim segmentima. PCBM derivat fulerena kao MEH-PPV: PCBM:DOP kompozit ponaša se kao jak

optički limiter u bliskoj infracrvenoj oblasti (750-900 nm)[136]. U istoj oblasti se i polistirenski konjugati C_{60} sa različitim brojem polistirenskih nizova vezanih za fulerensko jezgro ponašaju kao limiteri. Osetljivost zavisi od koncentracije, broja i prosečne molekulske mase PS-nizova vezanih za C_{60} i veća je od osetljivosti nederivatizovanog fulerena[137].

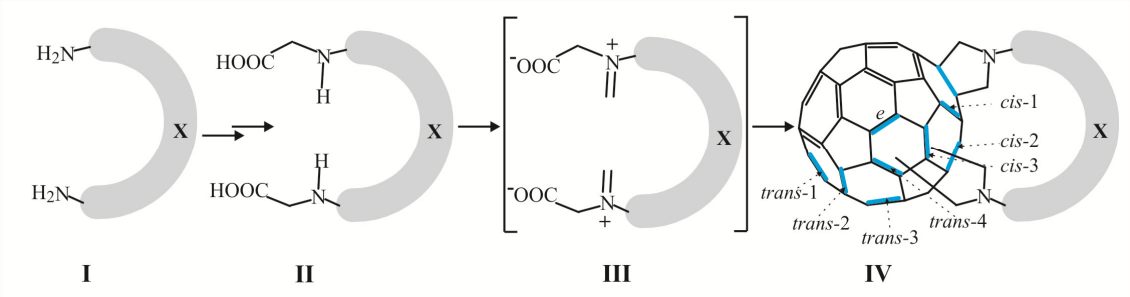
Grupa derivata fulerena **141-145** koji predstavljaju kovalentne konjugate organofulerena sa alkoksi-silanskim grupama specijalno je dizajnirana za ugradnju u sol-gel stakla koja se koriste u optici[138].



Slika 30: Strukture derivata fulerena koji deluju kao optički limiteri. [137]

3. REZULTATI I DISKUSIJA

Najčešće primenjivan pristup regioselektivnom dobijanju bis-pirolidinskih adukata fulerena obuhvata sintezu dialdehidnih prekursora premošćenih rigidnim linkerom koji usmerava vezivanje druge azometinilidne reaktivne grupe (generisane *in situ* iz aldehida i aminokiseline u toku reakcije Prato-ve cikloadicije) u određeni položaj na fulerenskom jezgru[37-42]. Cilj ovog rada bio je ispitivanje regioselektivnosti dvostruke Prato-ve cikloadicije u kojoj se umesto premošćenih dialdehida koriste premošćeni diglicini (**Shema 14**, struktura **II**) i formaldehid. Na ovaj način izbegava se građenje stereocentara na pirolidinskim prstenovima i smanjuje broj mogućih proizvoda (**Shema 14**, struktura **IV**). Dodatna specifičnost planiranih sinteza je upotreba konformaciono slobodnih alkil- i alkoksi-linkera. Kao polazni materijal u sintezi diglicina upotrebljeni su komercijalno dostupni alkandiamini vezani nizovima dužine od šest do dvanaest metilenskih podjedinica i dva niza koji sadrže različit broj etilenglikolnih podjedinica (**Sheme 15** i **16**).

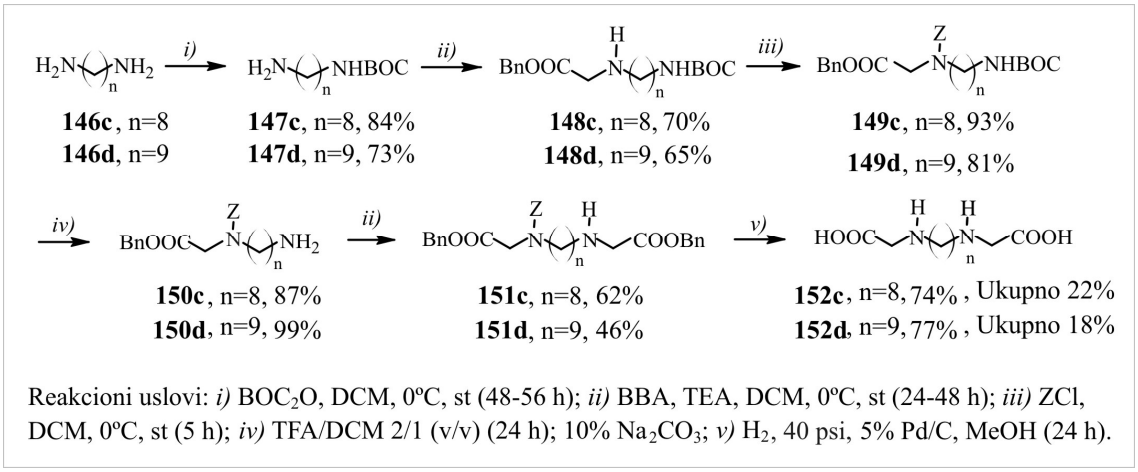


Shema 14: Plan sinteze premošćenih bis-pirolidinskih adukata C_{60}

Osim uticaja na regioselektivnost i efikasnost reakcije bisadicije, planirano je i detaljno ispitivanje uticaja dužine niza i prisustva heteroatoma u linkeru na osobine dobijenih bisadukata. Smatrali smo da bi bilo korisno ispitati i međusobne razlike u morfološkim, elektrohemijskim i antioksidativnim osobinama u okviru svake serije regioizomernih bisadukata.

3.1. Sinteze premošćenih diglicina

U cilju selektivnog dobijanja regioizomernih premošćenih bis-pirolidinskih adukata fulerena C_{60}, sintetisan je niz diglicinskih supstrata iz komercijalno dostupnih α,ω-alkandiamina. Diglicinski supstrati **152c** i **152d** (n=8 i 9, **Shema 15**) sintetisani su postupno, u šest koraka. Prva faza je selektivna zaštita jedne amino-grupe *terc*-butoksikarbonil-grupom i izvodi se sporim ukapavanjem rastvora di-*terc*-butil-dikarbonata[139] u ohlađen rastvor diamina prisutnog u višku.

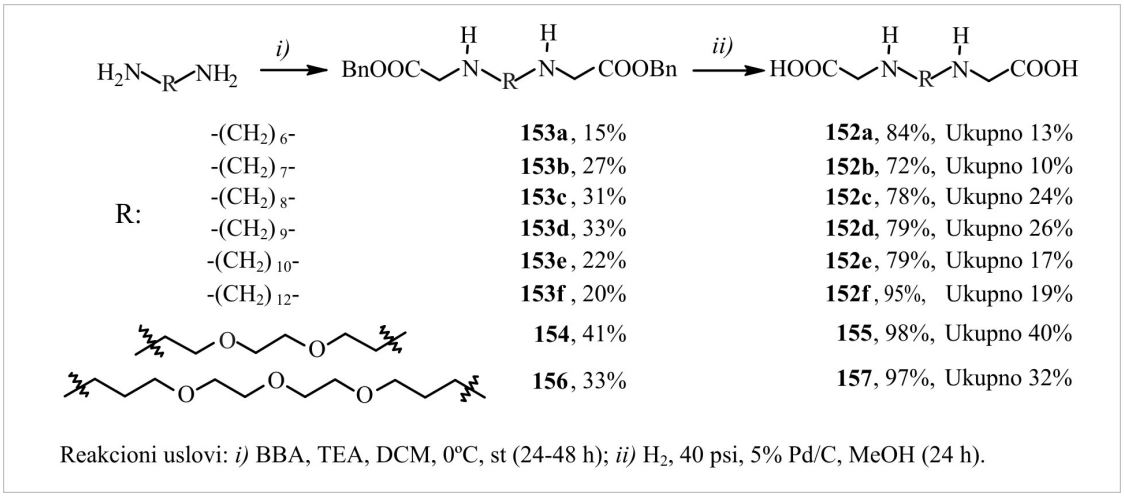


Shema 15: Postupna sinteza diglicinskih derivata.

Drugi reakcioni korak je alkilovanje *terc*-butoksikarbonil derivata **147** pomoću benzil-bromacetata (BBA). Kao sporedni proizvod u ovoj reakciji javlja se proizvod daljeg alkilovanja nagrađenog sekundarnog amina. Da bi se umanjio prinos tog sporednog proizvoda, reakcija se vrši na niskim temperaturama, u velikom razblaženju i uz jako sporo dodavanje alkilujućeg reagensa.

U trećoj fazi, dobijeni sekundarni amin **148** zaštićen je benziloksikarbonil-grupom (Z-grupom) uobičajenom reakcijom sa benzil-hlorformijatom u velikom razblaženju[140]. Nakon deprotekcije pomoću trifluorsirćetne kiseline, druga amino-grupa alkilovana je pod istim reakcionim uslovima kao prva. Završna faza ovog reakcionog puta je hidrogenoliza dibenzil-estra **151**, u toku koje se homolitički raskidaju tri benzil-estarske veze (računajući i benzil-estarsku vezu unutar Z-grupe) i, uz eliminaciju ugljen-

dioksida, karbamatna veza. Ukupan prinos diglicina sintetisanih na ovaj način je 22% (**152c**, n=8), odnosno 18% (**152d**, n=9).

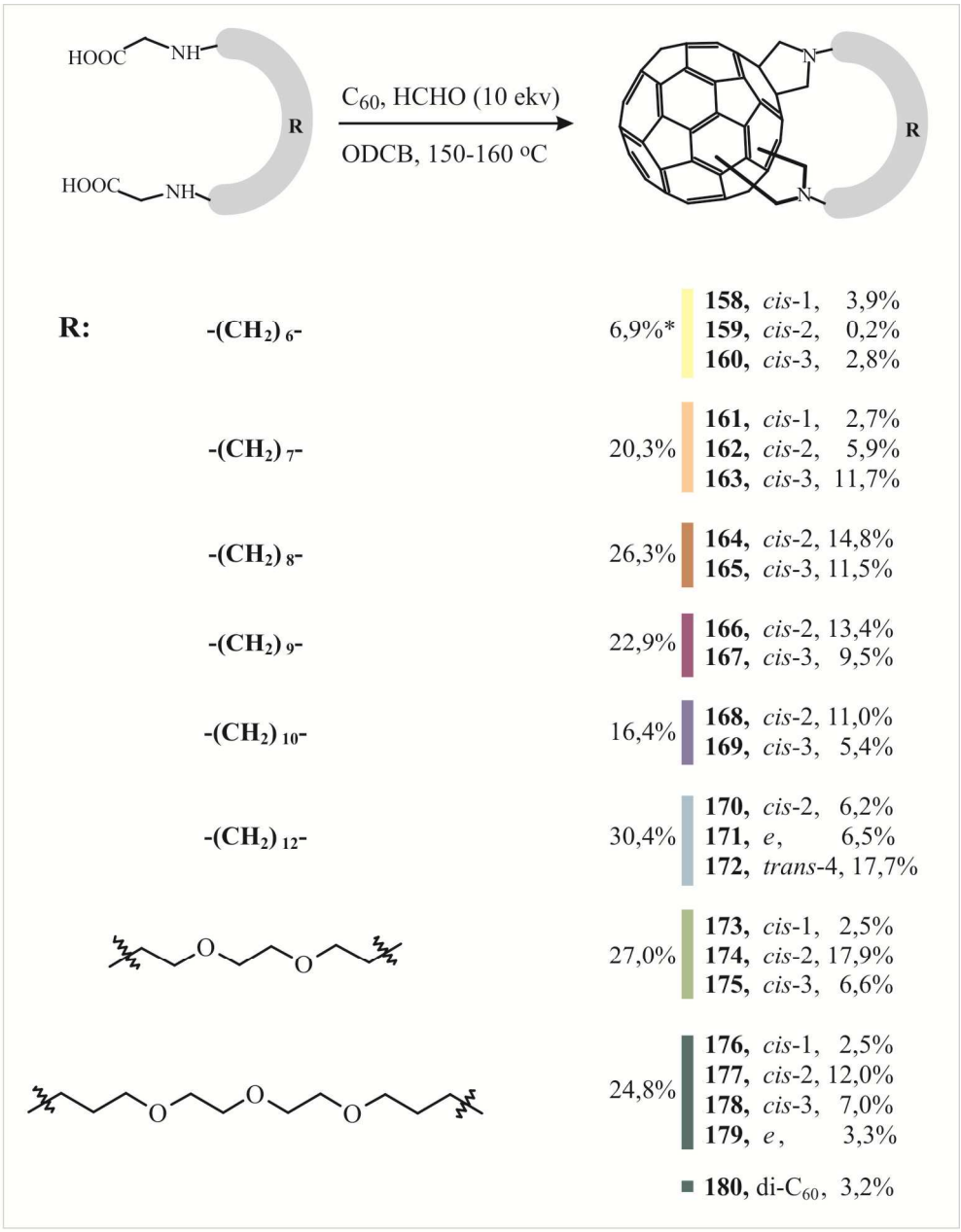


Shema 16: Direktna sinteza premošćenih diglicinskih derivata.

Prilikom sinteze dibenzil-diglicinata istovremenim alkilovanjem obe amino-grupe polaznih diamina benzil-bromacetatom (**Shema 16**), željeni bisalkil-proizvodi **153c** i **153d** izolovani su u prinosu od 31%, odnosno 33%, što je nakon hidrogenolize dalo diglicine **152c** i **152d** u ukupnom prinosu od 24% i 26%, redom. Kao što se moglo pretpostaviti, kao sporedni proizvodi u reakcijama alkilovanja izolovani su tris-alkilovani diamini (18% i 17%). Ostali diglicinski derivati (**Shema 16,** jedinjenja **153a,b,e,f**, **154** i **155**), sintetisani su po drugoj, uprošćenoj i efikasnijoj proceduri.

Opisanim postupcima sintetisano je osam supstrata za ispitivanje uticaja dužine i prirode premostnog niza diglicina na efikasnost, kao i na selektivnost dvostruke Prato-ve [3+2]-cikloadicije i na osobine tako dobijenih bis-pirolidinskih adukata fulerena.

3.2. Sinteze premošćenih bisadukata fulerena C_{60}



* Usled male obilnosti i nestabilnosti, proizvodi su okarakterisani samo UV spektrima

Shema 17: Sinteze premošćenih bisadukata fulerena C_{60} iz osam različitih diglicinskih supstrata.

Svaka Prato-va cikloadicija na fuleren C_{60} odvija se na povišenoj temperaturi, s tim što je za građenje poliadukata potrebna viša temperatura u odnosu na monoadukte. S obzirom da mali broj rastvarača dobro rastvara fuleren i ujedno poseduje dovoljno visoku temperaturu ključanja, najčešće se u ovim reakcijama koriste toluen ili *o*-dihlorbenzen (ODCB). U daljem tekstu detaljno su opisani eksperimenti kojima su utvrđeni optimalni uslovi za izvođenje reakcije biscikloadicije na premošćenim diglicinima i formaldehidu (**Tabela 4**), kao i uticaj dužine i prirode mosta u supstratu na raspodelu izomera u ovoj reakciji (**Shema 17**, **Slike 31** i **32**).

3.2.1.Optimizacija reakcionih uslova Pratove [3+2]-cikloadicije

Kao model jedinjenje za ispitivanje uslova i selektivnosti reakcije istovremene Pratove biscikloadicije diglicinskog molekula na molekul fulerena C_{60} uzet je diglicin premošćen oktametilenskim nizom (**152c**), kao jedinjenje umerene dužine mosta u okviru niza alifatičnih diglicinskih supstrata (**Shema 17**).

Tabela 4: Uticaj reakcionih uslova na efikasnost dvostruke Prato-ve cikloadicije *n*-oktandiil-diglicina na fuleren C_{60}.

Ogled	Reakciono vreme (min)	Reakcioni uslovi	Rastvarač	Ukupno 164+165 (%)	Odnos 164 / 165	Izolovani C_{60} (%)
1.	240	Zagrevanje (150-160˚C)	ODCB	26,3	1,3 / 1	43
2.	240	Refluks (180,5˚C)	ODCB	20,6	1,2 / 1	32
3.	720	Refluks (111˚C)	Toluen	6,6	1,1 / 1	47
4.	30	Mikrotalasi (300W, 165˚C, mešanje-Weflon, 26 %)	ODCB	8,0	1,2 / 1	58
5.	55	Mikrotalasi (300W, 165˚C, mešanje-Weflon, 26%)	ODCB	9,9	1,2 / 1	50
6.	75	Mikrotalasi (300W, 115˚C, mešanje-Weflon, 50%)	Toluen	5,3	1,3 / 1	69

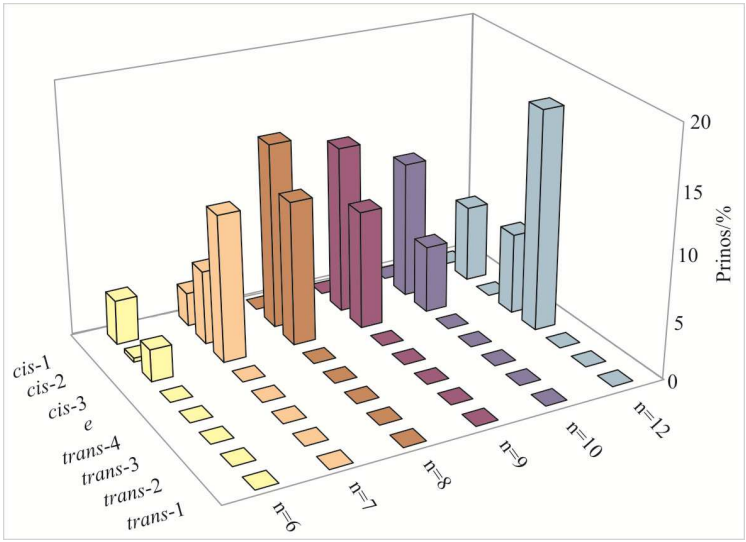
Ispitana su dva rastvarača, ODCB i toluen, pri temperaturama refluksa (180,5 i 111 ºC, redom), i pri nešto nižoj reakcionoj temperaturi (150-160 ºC - samo u ODCB) (**Tabela 4**). Osim konvencionalnog zagrevanja uljanim kupatilom, izvedene su i reakcije u mikrotalasnom reaktoru u oba rastvarača, u cilju skraćenja reakcionog vremena i povećanja efikasnosti reakcije. Reakcije izvođene pod dejstvom mikrotalasa rađene su bez prekida po zadatom planu zagrevanja. Kod reakcija koje su izvođene zagrevanjem na uljanom kupatilu obrađivani su minimalni alikvoti iz glavne reakcione smeše u pravilnim vremenskim razmacima i poređenjem njihovih hromatograma utvrđeno je optimalno reakciono vreme.

Promenom rastvarača, reakcione temperature, izvora energije i vremena trajanja reakcije (**Tabela 4**), došlo se do sledećih opažanja:

1. ODCB je bolji rastvarač od toluena (ukupan prinos bisadukata od 20 do 26% u ODCB u odnosu na 6,6% u toluenu), budući da obezbeđuje bolju rastvorljivost polaznog C_{60} i višu reakcionu temperaturu (ogledi 1 i 2 u odnosu na ogled 3 i ogledi 4 i 5 u odnosu na ogled 6-**Tabela 4**);
2. optimalne temperature za reakciju su od 150 do 160 ºC (zagrevanje preko uljanog kupatila 165-175 ºC; ogled **1**); pri nižim reakcionim temperaturama (ogled **3**) značajno je veća količina neizreagovalog fulerena, dok se pri povišenju reakcione temperature (ogled **2**) do tačke ključanja ODCB reakciona smeša usložnjava, dajući nerastvorne proizvode koji ostaju vezani za silika-gel pri hromatografiji;
3. optimalno vreme trajanja reakcije je od 3 do 5 h; skraćenje reakcionog vremena dovodi do umanjene konverzije supstrata, dok se produženjem reakcije usložnjava reakciona smeša, što dovodi do smanjenja ukupnog udela bisadukata u smeši;
4. pokušaji ozračivanja mikrotalasima u mikrotalasnom reaktoru nisu doveli do poboljšanja prinosa bisadukata, niti do promene selektivnosti u odnosu na dva sintetisana bisadukta, dok je količina neizreagovalog supstrata u reakcionoj smeši veća 1,5 do 2 puta u odnosu na ogled **1** (ogledi **4-6**, **Tabela 4**);
5. u svim ogledima sa ovim supstratom dobijena su dva izomerna bisadukta, *cis*-2 (**164**) i *cis*-3 (**165**), u odnosu **164/165** od oko 1,2 : 1; ogledi se međusobno razlikuju u ukupnom prinosu sintetisanih bisadukata koji varira u opsegu 5-26 %, stepenu konverzije supstrata i po složenosti reakcione smeše.

Iz svega navedenog, došli smo do zaključka da su za izvođenje dvostruke Prato-ve cikloadicije optimalni uslovi oni primenjeni u ogledu **1**, te su u daljim sintezama njima podvrgnuti svi ispitivani diglicinski supstrati.

3.2.2. Sinteza alkil-premošćenih bisadukata



Slika 31: Grafik raspodele regioizomernih premošćenih bisadukata u zavisnosti od dužine polimetilenskiog niza.

U reakciji dvostruke Prato-ve cikloadicije, pod optimalnim uslovima (ogled **1**, **Tabela 4**) svih osam diglicinskih supstrata reagovalo je dajući željene premošćene bis(pirolidino)fulerene, u promenljivim ukupnim prinosima i sa različitom raspodelom regioizomera (**Shema 17, Slike 31 i 32**).

Iz **Sheme 17** vidi se da je niz sa šest metilenskih grupa suviše kratak i da se bisadukti premošćeni heksametilenskim nizom dobijaju u malim prinosima, te da je favorizovan *cis*-1 regioizomer u odnosu na *cis*-3 (odnos izomera 1,4:1). Ovde je očigledan uticaj rastojanja između reaktivnih podjedinica supstrata na položaj vezivanja na jezgru, jer je *cis*-1 adukt najzastupljeniji, iako je izomer sa energetski najnepovoljnijim rasporedom supstituenata na fulerenskom jezgru. Takođe je potrebno napomenuti da su sintetisani proizvodi nestabilni, te da se u toku hromatografisanja i snimanja NMR spektara raspadaju, tako da su okarakterisani isključivo UV spektrima.

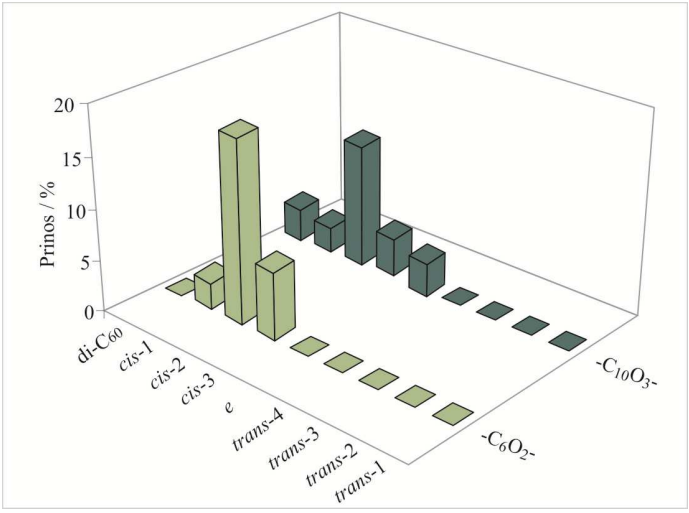
U reakciji supstrata sa sedam metilenskih grupa u mostu ostvareni su u znatno bolji prinosi i regioselektivnost. Izolovano je tri proizvoda, od kojih je *cis*-3 izomer dominantan i prisutan u dvostruko većoj količini u odnosu na *cis*-2, odnosno četvorostruko većoj količini u odnosu na *cis*-1 izomer (**Shema 17**).

Supstrati sa oktametilenskim i nonametilenskim mostovima dali su isključivo *cis*-2 i *cis*-3 proizvode, u približno istom ukupnom prinosu. U oba slučaja favorizovan je *cis*-2 proizvod, ali je kod dužeg niza ta selektivnost nešto izraženija (1,3:1 za niz sa 8 metilenskih grupa i 1,4:1 za niz sa 9 metilenskih grupa, **Shema 17**).

U reakciji supstrata sa 10 metilenskih grupa u mostu takođe su izolovani samo *cis*-2 i *cis*-3 proizvod. Bitna razlika u odnosu na prethodna dva supstrata je znatno povećanje selektivnosti u smeru dobijanja *cis*-2 proizvoda (*cis*-2/*cis*-3=2:1), ali se zapaža i smanjenje ukupnog prinosa bisadukata na 16,4% (**Shema 17**).

Dodekandiaminski supstrat u reakciji sa C_{60} dao je tri proizvoda, od kojih je dominantan *trans*-4 izomer. Odnos sintetisanih izomera je *trans*-4 / *e* / *cis*-2 = 2,9:1:1.

3.2.3. Sinteza dioksa- i trioksaalkil-premošćenih bisadukata

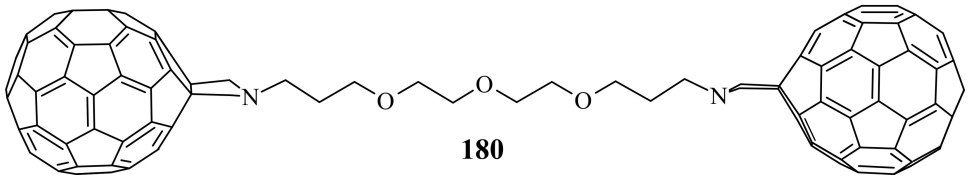


Slika 32: Grafički prikaz regioselektivnosti biscikloadicija izvedenih na diglicinima premošćenim dioksa- i trioksa-polimetilenskim nizovima.

Ukupan prinos bisadukata sa etarskim podgrupama u mostu je uporediv sa prinosima za alifatične supstrate dužina 8 i 12, ali se uočava izrazito favorizovano građenje *cis*-2 izomera u odnosu na ostale regioizomere (**Slika 32**). Tako količina *cis*-2

izomera sa dioksaoktametilenskim nizom čini čak 66%, a *cis*-2 izomera sa trioksatridekanskim mostom 48% od ukupne količine sintetisanih bisadukata. Bitno je napomenuti da su u oba slučaja izolovani *cis*-1 izomeri, koji su pokazali veću stabilnost u odnosu na ugljovodonične analoge (**Shema 17**, str.50).

U reakciji trioksatridekametilenskog supstrata sa fulerenom prvi put je izolovan (u prinosu od 3,2%) i difulerenski derivat **180** koji se sastoji iz dve fuleropirolidinske podjedinice spojene trioksatridekametilenskim nizom.



180

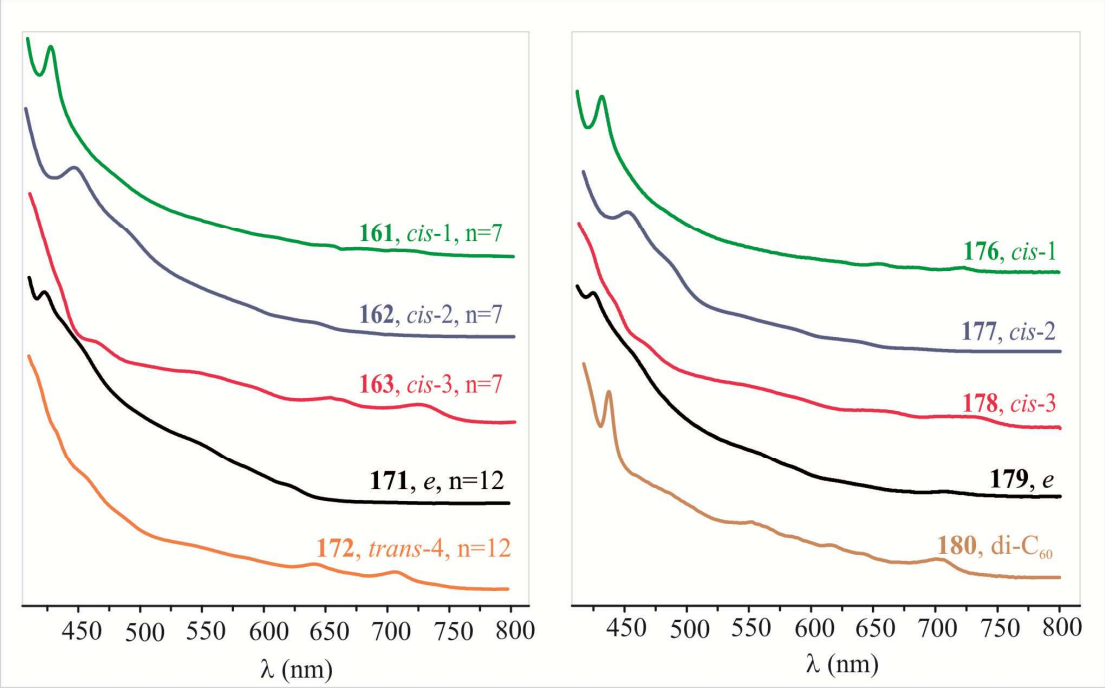
Veoma je značajno napomenuti da je udeo *trans*-izomera u količini sintetisanih premošćenih bisadukata minimalan, u čemu se ove reakcije značajno razlikuju od reakcija sa otvorenim nizovima, gde oni dominiraju. Jedini izolovani *trans*-izomer je bisadukt **172**, *trans*-4 izomer sa 12 metilenskih grupa u premostnom nizu. U dva slučaja su izolovani *ekvatorijalni* izomeri: kod supstrata sa 12 metilenskih grupa u nizu i kod supstrata sa dužim kiseonicnim nizom, ali u znatno nižem udelu nego kod bisadukata sa otvorenim nizovima (gde *e* i *trans*-3 izomeri čine od 40-50% sintetisanih bisadukata). Očigledno je da prisustvo premostnog niza sprečava građenje *ekvatorijalnih* izomera, sa dva međusobno normalno orijentisana pirolidinska prstena. Taj efekat niza na smanjenje prisustva *e*-izomera u smeši najviše se ogleda kod niza sa 12 metilenskih grupa, gde je *trans*-4 izomer dobijen u skoro trostrukom višku u odnosu na *e*, iako je pri sintezi bisadukata sa otvorenim nizovima *e* po pravilu dominantan u odnosu na *trans*-4. Prisustvo *cis*-2 kod svih nizova i dominacija kod 5 od 8 nizova je u skladu sa dobijenim rezultatima za otvorene nizove, jer je on sledeći po zastupljenosti posle *trans*-3 i *e*. Međutim, dominacija *cis*-3 izomera kod niza sa 7 metilenskih grupa i gotovo jednaka zastupljenost u odnosu na *cis*-2 kod nizova sa n=8 i 9, iznenađujuća je, imajući u vidu relativno malu ili nikakvu zastupljenost ovog izomera kod nepremošćenih bis(*N*-m-TEG-pirolidino)- i bis(*N*-metilpirolidino)fulerena[18c,d].

Takođe je značajno i prisustvo *cis*-1 izomera u 4 niza, pogotovo kod heptametilen- i polioksa- premošćenih derivata, gde su dobijena jedinjenja bila stabilna i

dozvolila potpunu karakterizaciju, kao i dalje analize. Važna odlika svih izvedenih reakcija (osim reakcije sa nizom dužine 6) je da su proizvodi dobijeni u preparativnim količinama, dovoljnim za karakterizaciju i za dalja elektrohemijska, biološka i morfološka ispitivanja.

3.3. Analiza spektralnih podataka sintetisanih derivata fulerena C_{60}

Sva sintetisana jedinjenja dala su očekivane **ESI-TOF-MS** spektre, kao i odgovarajuće IR spektre, nespecifične za međusobnu prostornu orijentaciju pirolidinskih prstenova.



Slika 33: Apsorpcioni spektri (vidljiva oblast), snimljeni u toluenu ($c=1{,}0\times10^{-2}$ M) **levo**: regioizomernih bisadukata premošćenih heptametilenskim nizom (**161**-**163**) i dodekametilenskim nizom (**171** i **172**) i **desno:** regioizomernih bisadukata (**176**-**179**) i difulerena **180** premošćenih 4,7,10-trioksatridekametilenskim nizom.

Za sve fulerenske derivate karakteristični su jaki apsorpcioni maksimumi u opsegu od 250 do 400 nm koji su nespecifični za određeni tip derivata fulerena. Vidljivi deo apsorpcionog spektra u kombinaciji sa ^{13}C NMR-spektrom (oblast spektra od 128

do 160 ppm) fulero-derivata predstavlja pouzdan dokaz tipa adicije na fulerenskom jezgru (na **Slici 33** prikazani su primeri apsorpcionih spektara za svaki tip sintetisanih premošćenih bisadukata). Posebno su važni oblik i jačina maksimuma između 430 i 450 nm (ako su prisutni), kao i postojanje slabih maksimuma na oko 650 nm i između 720 i 730 nm.

Vidljivi delovi UV-Vis spektara *cis*-1 izomera sastoje se iz jednog izraženog maksimuma na oko 428 nm i tri mnogo slabija u oblasti od 650 do 720 nm (**Tabela P1** u prilozima, str. 146).

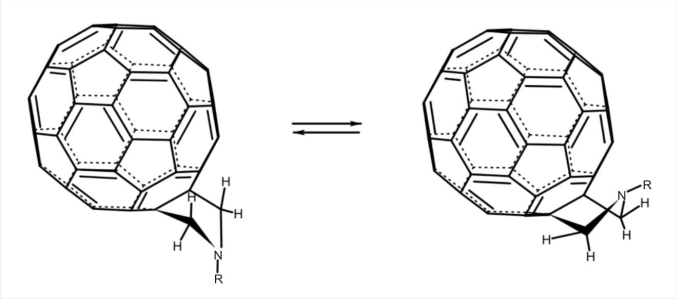
Vidljivi deo apsopcionih spektara *cis*-2 izomera sadrži jak maksimum između 440 i 450 nm, na koji se nadovezuje prevoj na oko 520 nm. U delu iznad 550 nm apsorpcija je znatno slabija (**Tabela P2**, str. 146).

Cis-3 izomeri u celoj vidljivoj oblasti pokazuju slabu apsorpciju, sa dva slaba maksimuma na 650-660 i oko 730 nm (**Tabela P3**, str. 146).

Ekvatorijalni izomeri pokazuju jaku apsopciju u oblasti od 400 do 650 nm, sa izraženim maksimumom na 420-430 nm. Apsorpcija iznad 650 nm je jako slaba.

Trans-4 izomer, slično *cis*-3 izomerima, pokazuje znatno slabiju apsorpciju u oblasti od 400 do 650 nm, u poređenju sa ostalim izomerima, i dva slaba maksimuma na 640-650 nm i 700-710 nm.

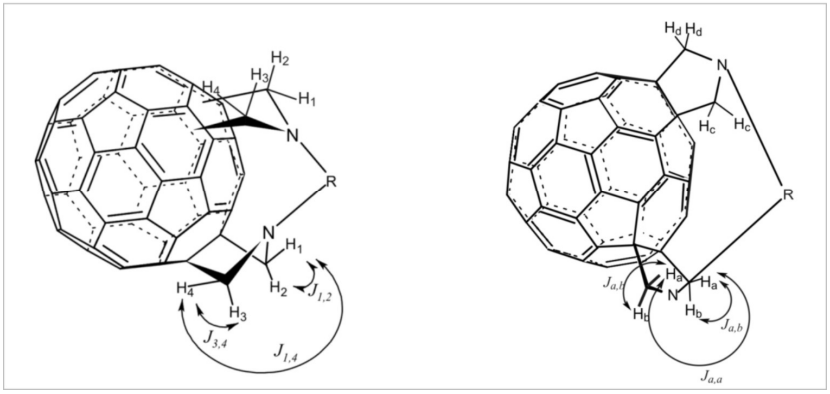
Snimljeni apsorpcioni spektri u potpunoj su saglasnosti sa poznatim podacima za bis(pirolidino)fulerene[18c,d;21,24].



Slika 34: Uprošćen prikaz konformacione izmene pirolidinskog prstena monopirolidinskog derivata fulerena-prikazane su dve polustoličaste konformacije.

Osnovna razlika u **^{1}H NMR spektrima** mono- i bis-pirolidinskih adukata fulerena je u obliku i intenzitetu signala koji potiču od pirolidinskih protona.

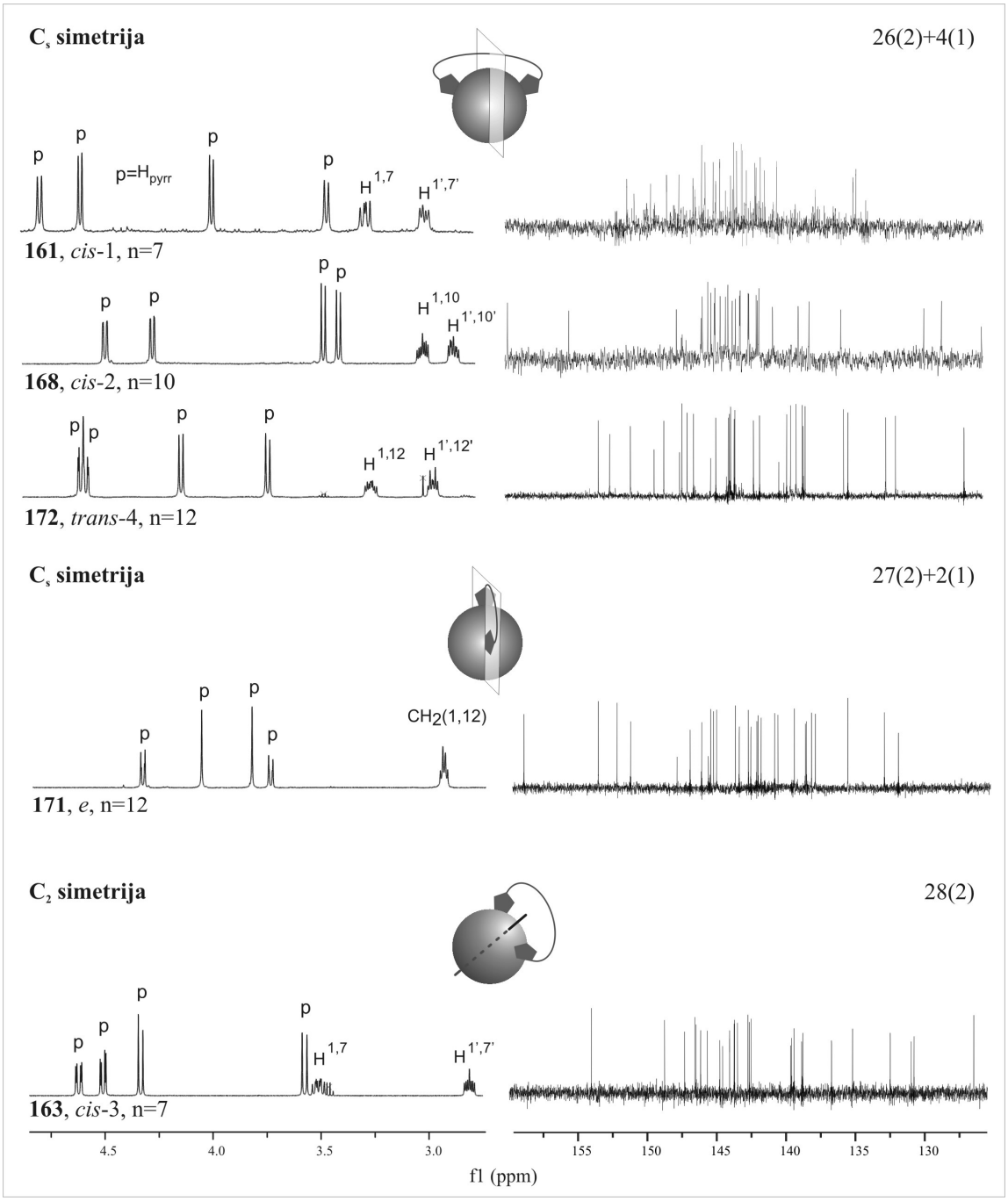
Karakteristika monoadukata je da su pirolidinski protoni, usled simetrije molekula i slobodne konformacione izmene pirolidinskog prstena, hemijski ekvivalentni, dajući singlet jačine 4 na 4,4-4,5 ppm (**Slika 34**).



Slika 35: Uprošćen prikaz interakcija protona unutar pirolidinskih prstenova premošćenih bis-pirolidinskih adukata fulerena; **levo:** izomeri kod kojih element simetrije (ravan ili osa simetrije drugog reda) polovi most; **desno:** *ekvatorijalni* izomer kod kojeg most leži u ravni simetrije.

Kod svih bis-pirolidinskih adukata signali protona pirolidinskog prstena su, usled promenjene simetrije, fino razloženi. Javljaju se najčešće kao četiri dubleta jačine 2 u oblasti od 3-5 ppm, sa konstantama kuplovanja oko 9 Hz (**Slika 35-levo**, $J_{1,2}$ i $J_{3,4}$), karakterističnim za geminalno kuplovanje u cikličnim sistemima. Moguće je i daljinsko sprezanje između pirolidinskih protona (W-kuplovanje-moguće samo kod koplanarnog položaja svih pet atoma u nizu H-C-N-C-H), koje se uočava usložnjavanjem signala u oblik dublet dubleta sa daljinskom konstantom kuplovanja od oko 2 Hz (**Slika 35-levo**, $J_{1,4}$). Ovo razlaganje pirolidinskih signala još je uočljivije kod premošćenih derivata, kod kojih prisustvo makrocikličnog prstena dodatno umanjuje konformacionu slobodu pirolidinskih prstenova.

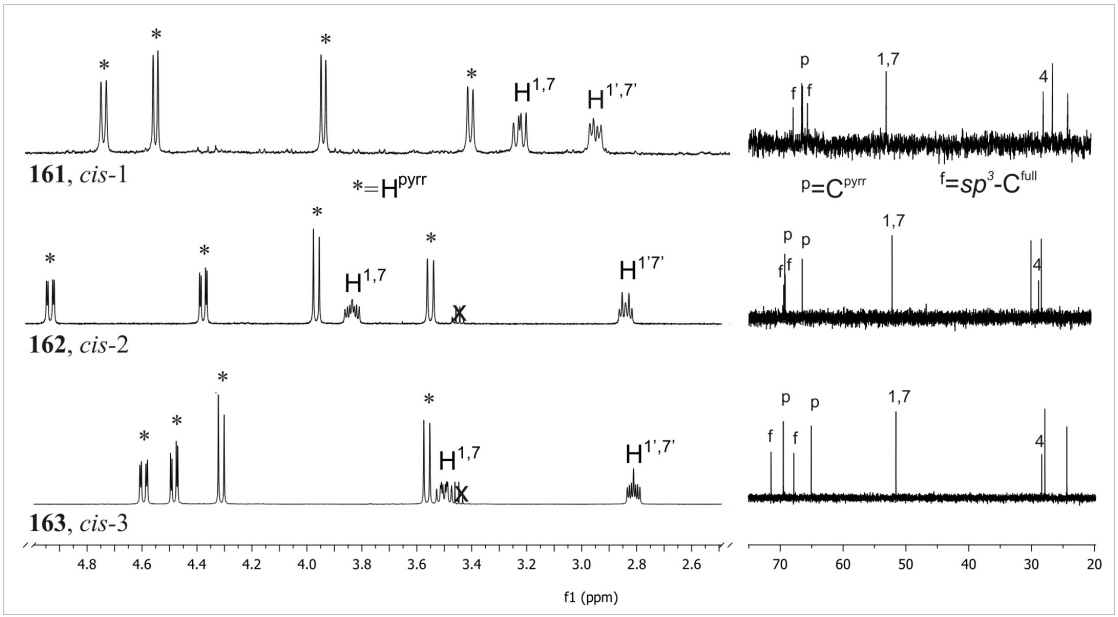
Izuzetak predstavljaju signali pirolidinskih protona *ekvatorijalnih* izomera (**Slika 36**, jedinjenje **171**), koji su u obliku dva dubleta intenziteta 2 i dva singleta intenziteta 2. Dve CH_2-grupe prstena normalnog na ravan simetrije sadrže dva hemijski neekvivalentna protona koji se geminalno sprežu dajući dva dubleta (slično ostalim bisaduktima). Međutim, metilenske grupe drugog pirolidinskog prstena koji se nalazi u ravni simetrije, daju po jedan singlet (**Slika 35-desno**).



Slika 36: Uticaj elemenata simetrije na broj, položaj i izgled signala u NMR spektrima pirolidinskih i protona u položaju 1 alifatičnog niza (^{1}H NMR) i sp^2-hibridizovanih ugljenika fulerenskog jezgra (^{13}C NMR) reprezentativnih predstavnika izomera.

Slikom 36 prikazana je zavisnost izgleda delova ^{1}H NMR i ^{13}C NMR spektara od vrste regioizomera i naznačena je simetrijska grupa kojoj izomeri pripadaju. Takođe su shematski prikazani i elementi simetrije svakog tipa izomera. Osim *ekvatorijalnog*

adukata **171**, kod svih ostalih bisadukata ravan simetrije (odnosno osa simetrije drugog reda u sličaju *cis*-3 izomera) dele niz u linkeru na dva ekvivalentna dela. Otuda broj signala alifatičnih ugljenika u ^{13}C NMR spektrima svih bisadukata iznosi n/2 za parno, odnosno (n+1)/2 za neparno n, osim u spektru *ekvatorijalnog* izomera koji sadrži svih n signala.

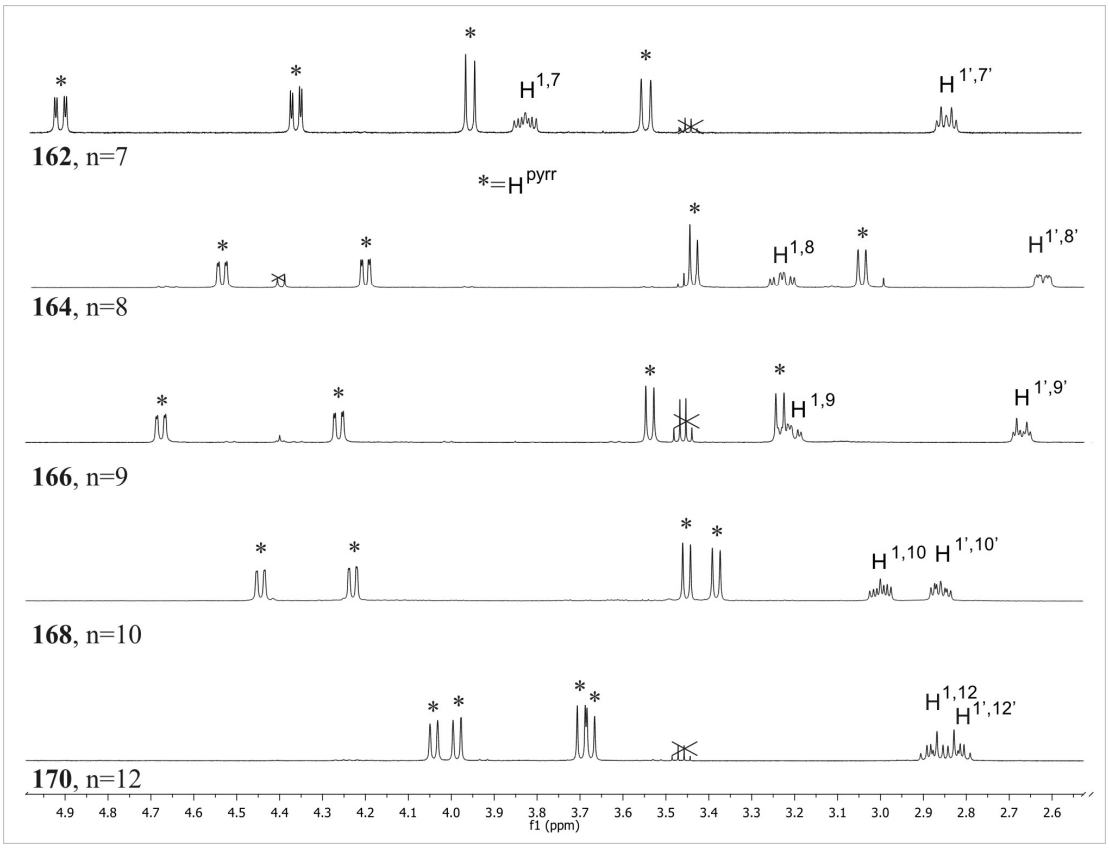


Slika 37: Signali pirolidinskih i α-protona niza bis(pirolidino)fulerena premošćenih heptametilenskim nizom, u ^{1}H NMR spektrima, snimljenim u $CDCl_3/CS_2$, na 500 MHz.

Slikom 37 prikazan je uticaj vrste izomera i simetrijske grupe kojoj pripada na izgled delova spektara koji se odnose na alifatični deo molekula kod izomera premošćenih istim, heptametilenskim nizom (**161-163**). Uticaj regioizomerije ogleda se u hemijskim pomeranjima pirolidinskih i protona iz alifatičnog niza u položajima bližim pirolidinskom prstenu. Uočava se da je najveća razlika u pomeranjima pirolidinskih i protona u položaju 1 niza kod *cis*-2 adukta. Kod *cis*-3 adukta najmanje su razlike u pomeranjima pirolidinskih protona, dok su kod *cis*-1 adukta najbliža pomeranja geminalnih protona u položaju 1. S druge strane, signali ugljenika u položaju 1 niza vrlo malo se menjaju sa promenom tipa adicije, dok je uticaj na udaljenije položaje neznatno veći.

Osim simetrije (tipa izomera), na izgled spektara ima uticaj i dužina niza. **Slikom 38** prikazana je promena dela protonskog spektra *cis*-2 adukata koji potiče od

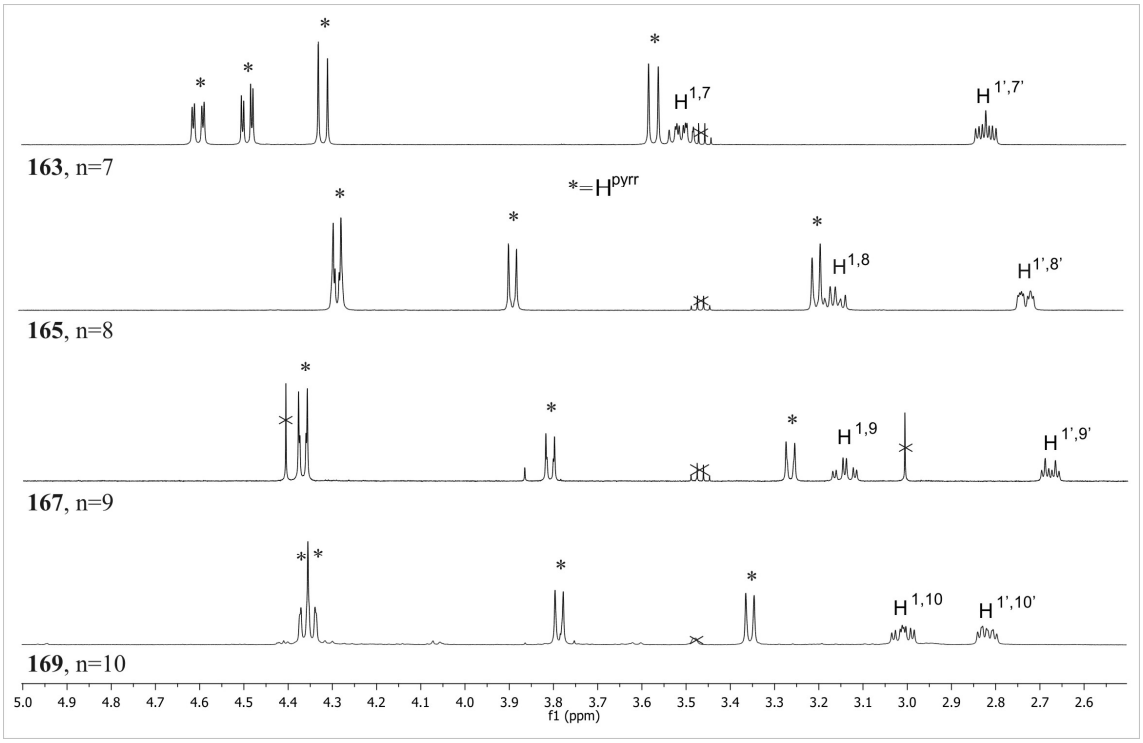
pirolidinskih i protona u položaju 1 niza sa produženjem niza. Kod adukata premošćenih kraćim nizovima, gde je rigidnija ciklična podstruktura premostnog niza, razlaganje signala je uočljivije. Sa produženjem niza smanjuje se razlika u hemijskim pomeranjima, da bi za niz sa 12 metilenskih grupa ta razlika bila reda veličine uočene za jedinjenja sa otvorenim nizovima (**Slika 38**, jedinjenje **170**).



Slika 38: ^{1}H NMR spektri (signali pirolidinskih i α-protona niza) *cis*-2 bisadukata sa različitim brojem metilenskih grupa u mostu (n=7-10, 12), snimljeni u $CDCl_3/CS_2$ na 500 MHz.

Sličan trend imaju i signali protona u položaju 1 niza, koji kod većine jedinjenja čine AMX sistem sa vicinalnim protonima dajući dublete dubleta dubleta. Dok kod jedinjenja **162** (*cis*-2, n=7) razlika u hemijskim pomeranjima dva geminalna protona u položaju 1 niza iznosi 1,0 ppm, kod jedinjenja **170** (*cis*-2, n=12) ta razlika je manja od 0,1 ppm. Kod *cis*-3 izomera (**Slika 39**) manji je uticaj dužine niza na izgled spektra u odnosu na *cis*-2 izomere, ali su ipak kod jedinjenja sa najkraćim nizom (**163**, n=7) signali pirolidinskih protona udaljeniji nego kod naredna tri jedinjenja (**165**, n=8; **167**,

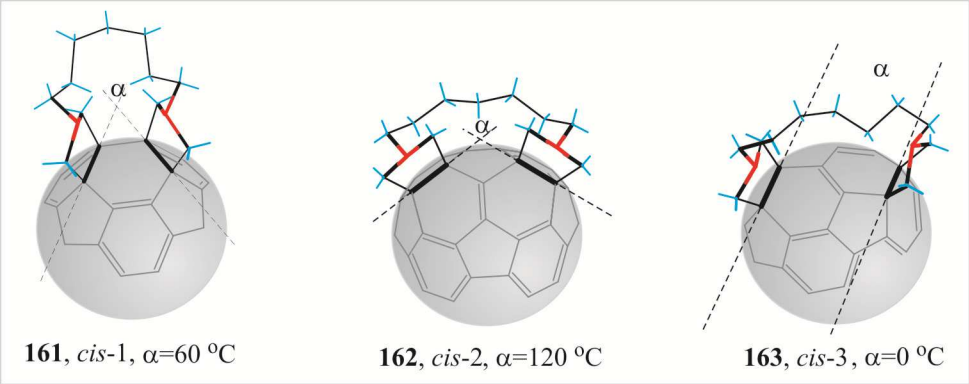
n=9 i **169**, n=10). Nešto je izraženiji uticaj dužine mosta na signale protona u položaju 1 alifatičnog mosta.



Slika 39: ^{1}H NMR spektri (signali pirolidinskih i α-protona niza) *cis*-3 bisadukata sa različitim brojem metilenskih grupa u mostu (n=7-10), snimljeni u $CDCl_3/CS_2$, na 500 MHz.

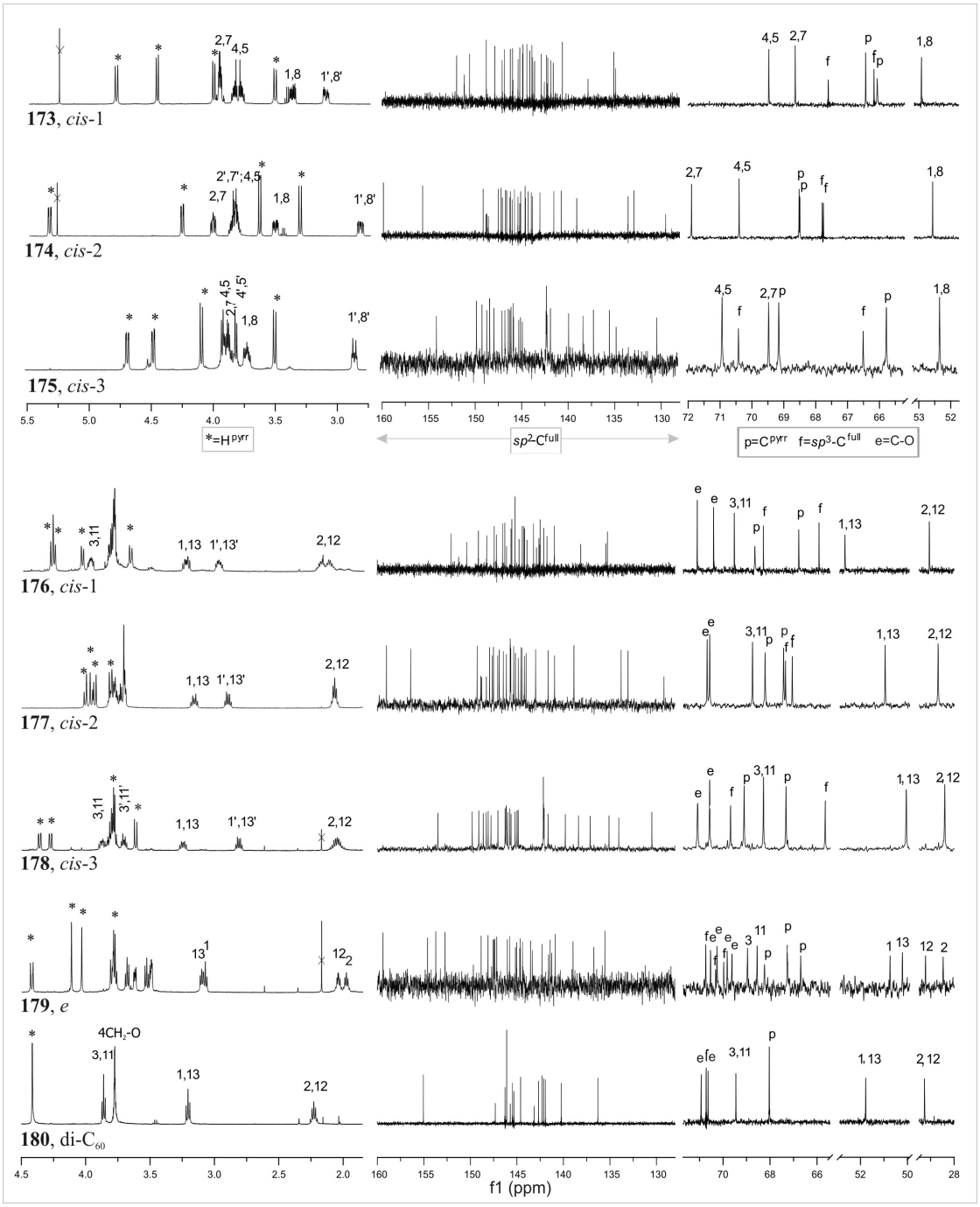
Razlike u hemijskom pomeranju pirolidinskih protona mogu se delimično objasniti i anizotropnim uticajem petočlanih i šestočlanih prstenova fulerenskog jezgra. Budući da je u fulerenskom jezgru π-elektronska gustina najveća iznad ravni šestočlanih prstenova, to je ujedno i oblast najvećeg dijamagnetnog dejstva, dok se paramagnetni uticaj povećava sa povećanjem udaljenosti od centra šestočlanog prstena i otklona od ose koja je normalna na ravan prstena. Grubo rečeno, protoni koji se nalaze iznad šestočlanog prstena imaće manje hemijsko pomeranje od protona iznad petočlanih prstenova. U tom smislu, uticaj dužine niza na pomeranja pirolidinskih protona izraženiji je kod *cis*-2 nego kod *cis*-3 izomera zato što su kod *cis*-3 izomera pirolidinski prstenovi približno paralelno orijentisani i dužina niza ne menja mnogo geometriju metilenskih gupa unutar prstena, već samo položaj azota i protona u položaju 1 niza (**Slika 40**). S druge strane, kod *cis*-2-izomera pirolidinski prstenovi su orijentisani jedan

prema drugom pod uglom od približno 120°, tako da skraćenje premostnog niza savija pirolidinski prsten u stranu, čineći protone vezane za spoljašnje metilenske grupe udaljenijim (sa oslabljenim anizotropnim efektom), a protone sa unutrašnjih metilenskih grupa bližim površini jezgra (sa pojačanim anizotropnim efektom) u odnosu na derivate sa dužim nizom. Samim tim, promena dužine niza za posledicu ima značajnije promene anizotropnih efekata na pirolidinske protone *cis*-2 adukata, u odnosu na *cis*-3 adukte.



Slika 40: Shematski prikaz međusobne orijentacije pirolidinskih prstenova kod *cis*-adukata premošćenih heptametilenskim nizom.

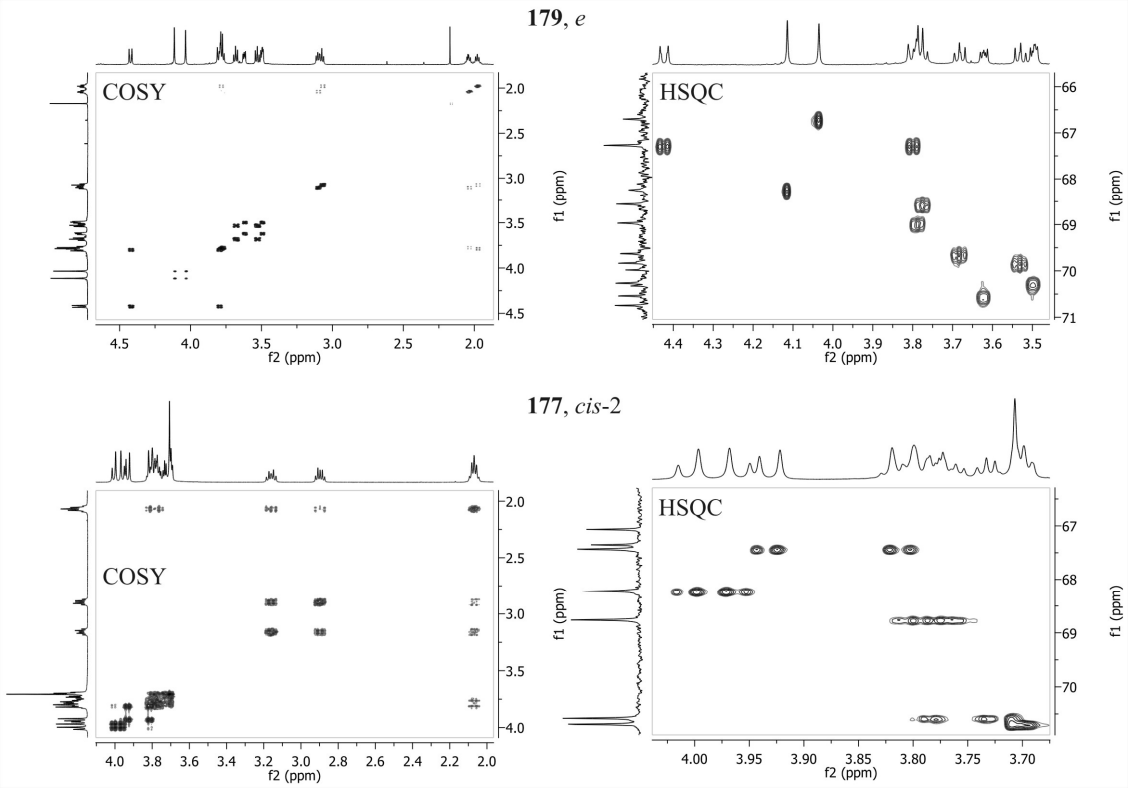
U protonskim spektrima derivata sa di- i trioksa- mostovima, pored pirolidinskih signala, zastupljeni su i signali karakteristični za etarske podjedinice. Uticaj regioizomerije na pomeranja pirolidinskih protona bisadukata premošćenih 3,6-dioksaoktametilenskim nizom (**173-175, Slika 41**) sličan je uticaju na derivate premošćene heptametilenskim nizom (**Slika 37**). Kod *cis*-2 adukta **177**, premošćenog 4,7,10-trioksatridekametilenskim nizom uočava se slično smanjenje razlike u hemijskim pomeranjima koje je uočeno i kod *cis*-2 adukta **170**, premošćenog dodekametilenskim nizom. Očekivano, takvo približavanje pomeranja kod *cis*-1 i *cis*-3 adukta u odnosu na analogna jedinjenja sa kraćim, 3,6-dioksaoktametilenskim nizom, nisu primećeni, što je u saglasnosti sa tvrdnjom da promena dužine niza ima više uticaja na hemijska pomeranja pirolidinskih protona *cis*-2 adukata, u odnosu na ostale regioizomere.



Slika 41: Delovi ^{1}H NMR (levo, $CDCl_3$, 500 MHz) i ^{13}C NMR (desno, $CDCl_3$, 125 MHz) spektara bis-pirolidinskih adukata sa 3,6-dioksaoktametilenskim mostom (gore) i 4,7,10-trioksatridekametilenskim mostom (dole).

Ekvatorijalni izomeri **179** i **171** imaju vrlo sličan raspored signala pirolidinskih protona. **Slika 42** sadrži delove **COSY** i **HSQC** spektara izomernih adukata **179** (*e*) i

177 (*cis*-2) na kojima se vidi uticaj simetrije na broj, izgled i korelacije signala alifatičnog dela molekula.



Slika 42: Delovi **COSY** i **HSQC** spektara izomernih adukata **179** (*e*) i **177** (*cis*-2) koji prikazuju uticaj simetrije na broj, izgled i korelacije signala alifatičnog dela molekula.

Za razliku od alifatičnog dela molekula, na čije hemijsko pomeranje veliki uticaj imaju i vrsta niza i tip adicije, oblast ^{13}C NMR spektra od 165 do 125 ppm, koja sadrži signale sp^2-hibridizovanih ugljenika fulerenskog jezgra, gotovo isključivo zavisi od tipa izomera.

Iz **Tabela P6, P7** i **P8** (str. 149-151) vidi se da su pomeranja ugljenika fulerenskog jezgra istog tipa izomera jako usaglašena nezavisno od prirode i dužine premostnog niza. Postoji usaglašenost i sa literaturnim podacima za bisadukte otvorenog niza. Može se reći da, uz UV spektre sintetisanih derivata, ^{13}C NMR spektri predstavljaju pouzdan dokaz pri određivanju tipa regioizomera.

Aromatična oblast ^{13}C NMR spektra *cis*-1 izomera sadrži 30 signala, od čega 26 signala intenziteta 2 i 4 signala intenziteta 1. Karakteristična su tri signala intenziteta 2 koji su raspoređeni u oblasti od 152-150 ppm, koji potiču od ugljenika u vicinalnom

položaju u odnosu na pirolidinske protone, jedan izolovan signal intenziteta 1 u oblasti od 138-137 ppm i dva bliska signala intenziteta 2 u oblasti od 135,4-134,8 ppm (**Tabela P6,** str. 149).

Aromatična oblast ^{13}C NMR spektra *cis*-2 izomera takođe sadrži 30 signala (26+4), od kojih su karakteristična dva udaljenija signala intenziteta 2 na oko 159-160 ppm i na 155-156 ppm, grupa od tri signala (jedan intenziteta 2 i dva intenziteta 1) na 148,7-149,3 ppm, četiri signala intenziteta 2 približno ravnomerno raspoređena od 143-137 ppm, dva bliska signala intenziteta 2 na 134-133 i 133-132 ppm i jedan udaljeni signal intenziteta 1 na 131-129 ppm (**Tabela P7,** str. 150). Aromatična oblast ^{13}C NMR spektra *cis*-3 izomera sadrži 28 signala intenziteta 2, od kojih su karakteristični jedan udaljen na 154-153 ppm, pet jako bliskih signala od 143-141 ppm, pet ravnomerno raspoređenih od 140-134 ppm i jedan malo udaljeniji na oko 130 ppm (**Tabela P8,** str. 151).

^{13}C NMR spektri *ekvatorijalnih* bisadukata u aromatičnoj oblasti sadrže 27 signala intenziteta 2 i dva signala intenziteta 1, od kojih su karakteristični jedan izolovan na oko 159 ppm, tri ravnomerno raspoređena u oblasti od 154-152 ppm, jedan izolovan na oko 139 ppm i dva raspoređena od 137-135 ppm, svih 7 intenziteta 2 (**Tabela P6**).

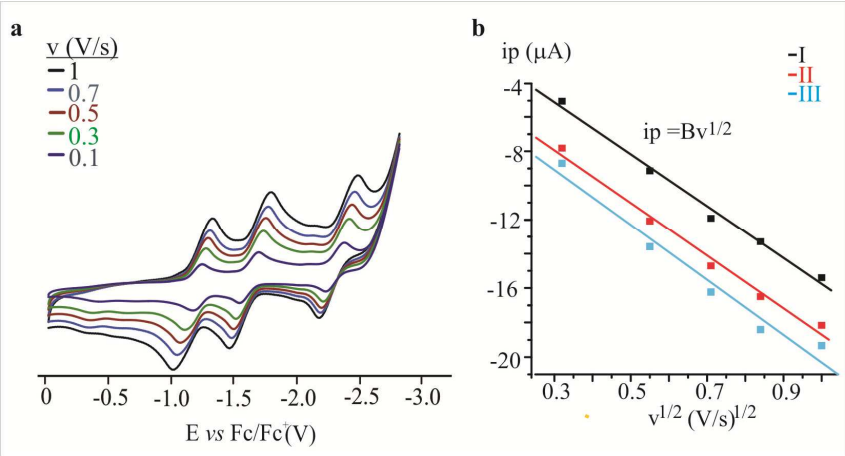
^{13}C NMR spektar *trans*-4 bisadukta sadrži u fulerenskoj oblasti 26+4 signala, od kojih su karakteristični: tri ravnomerno raspoređena od 154-152 ppm (intenziteta 2), dva bliska signala na 139-138 ppm, dva bliska signala na 136-135 ppm i jedan izolovan na 131 ppm (**Tabela P6**).

Iz svega navedenog, može se zaključiti da prilikom karakterizacije bisadukata fulerena osim opštih karakteristika jedinjenja, kao što su boja, rastvorljivost i R_f-vrednost, koje upućuju na derivat fulerena, utvrđivanjem mase molekula masenom spektroskopijom i snimanjem UV spektra možemo prilično pouzdano tvrditi da se radi o bisaduktu. Na osnovu izgleda UV spektra u vidljivoj oblasti, posebno u oblasti od 400-600 nm, možemo pouzdano odrediti i koji je od mogućih 8 regioizomernih bisadukata u pitanju. Potvrdu strukture dobijamo snimanjem NMR spektara. Iz protonskog spektra i alifatične oblasti ^{13}C NMR spektra dobijamo potvrdu strukture supstituenata na fulerenskom jezgru, dok oblast ^{13}C NMR spektra od 165 do 125 ppm predstavlja neku vrstu "otiska prsta" za određeni tip izomera fulerenskog jezgra.

3.4. Ciklična voltametrija sintetisanih fuleropirolidina

Elektrohemijske osobine jedinjenja ispitivane su cikličnom voltametrijom 1 mM rastvora u dihlormetanu i ODCB/DMF 2:1, uz dodatak pomoćnog elektrolita TBAP (0,1 mM) i uz ferocen/ferocenil par (Fc/Fc^{+}) kao interni standard.

U smeši ODCB/DMF 2:1, jasno su definisana 3 reverzibilna procesa, dok je četvrti nepouzdan za očitavanje katodnog i anodnog potencijala pri određivanju vrednosti granične difuzione struje. U dihlormetanu treći proces nije jasno definisan za sve snimljene ciklične voltamograme. Iz očitanih katodnih i anodnih potencijala izračunati su polutalasni potencijali ($E_{1/2}$=(Ek+Ea)/2). Razlike između katodnih i anodnih potencijala za oksidoredukcione korake ne premašuju razliku određenu za ferocen u datom sistemu, što ukazuje na činjenicu da se radi o jednoelektronskim procesima. Sve dobijene vrednosti za navedeni troelektrodni sistem prevedene su na ferocensku skalu (određene vrednosti polutalasnih potencijala za ferocen su 0.67 V u sistemu ODCB/DMF 2:1, odnosno 0.55 V u DCM).



Slika 43: A: CV jedinjenja **164** (*cis*-2, n=8), snimljeni u smesi ODCB/DMF 2:1 pri različitim brzinama skeniranja. **B:** Grafici zavisnosti jačine granične difuzione struje (ip) od korena brzine izmene napona (v) za sva tri redukciona koraka za jedinjenje **164** (*cis*-2, n=8), u ODCB/DMF 2:1.

Sa povećanjem brzine skeniranja odnosno brzine promene potencijala sa vremenom, od 0,1 do 1 V/s, vrednosti polutalasnih potencijala ($E_{1/2}$) se ne menjaju znatno, što je odlika reverzibilnih procesa (**Slika 43-A**). Pri povećanju brzine skeniranja

raste visina vrednosti granične difuzione struje (visina pika), što je posledica otežane relaksacije difuzionog sloja do ravnotežnog stanja, pa se javlja povećanje koncentracije u blizini elektrode. Ova činjenica potvrđuje da se radi o difuziono kontrolisanim procesima.

Zavisnost intenziteta granične difuzione struje (ip) od korena brzine promene potencijala sa vremenom je linearna (**Slika 43-B**) što znači da nema adsorpcije prisutnih elektroaktivnih vrsta u rastvoru na elektrodi.

Na osnovu dobijenih podataka za nagib prave za sve grafike, odnosno za svaki redukcioni pik zasebno, izračunati su difuzioni koeficijenti (D) za svaku elektroaktivnu vrstu koja učestvuje u redukciji u posmatranom sistemu (mono, di i trianjon zasebno) kao i njihova srednja vrednost (detaljan prikaz izračunatih vrednosti nalazi se u **Tabelama P9-P11** u prilozima, dok su u tekstu rada u **Tabelama 5-7** prikazane samo vrednosti poluprečnika čestica). U tu svrhu korišćena je *Randles-Sevcik-ova jednačina (1)*, pri čemu ip predstavlja intenzitet pika, izražen u amperima; n - broj razmenjenih elektrona po stupnjevima redukcije; A - površinu radne elektrode (0,071 cm^2); c - totalnu koncentraciju rastvora (1 $mmol/dm^3 = 1\times10^{-6}$ mol/cm^3))[141].

(1) $ip = (2{,}69\times10^5)\, n^{3/2}\, A\, D^{1/2}\, c\, v^{1/2}$.

Iz nagiba prave (B) očitanog sa grafika dobijamo vrednost difuzionog koeficijenta:

(2) $D = (B / 0{,}019099)^2$ $[cm^2/s]$

Izračunavanje poluprečnika čestica je urađeno na osnovu *Stokes-Einstein-ove jednačine* (*(3)* - k_b - Bolcmanova konstanta ($1{,}38 \times 10^{-23}$ N·m/K); T - temperatura u kelvinima; η - dinamički viskozitet (za DCM izracunato $\eta = 0{,}41 \times 10^{-3}$ Pa·s ($N\cdot s/m^2$), za smešu ODCB/DMF (2/1) izracunato $\eta = 1{,}1747 \times 10^{-3}$ Pa·s ($N\cdot s/m^2$))[142].

(3) $D = k_b T / 6 \pi \eta r$, odakle je

(4) $r = k_b T / 6 \pi \eta D$, i to:

u ODCB/DMF 2:1 $r = 1{,}859 \times 10^{-19}$ $[m^3/s] / D$ $[m^2/s]$

dok je u DCM-u $r = 5{,}416 \times 10^{-19}$ $[m^3/s] / D$ $[m^2/s]$

(D - izračunati difuzioni koeficijenti).

Izračunati poluprečnici čestica prikazani su tabelarno, zajedno sa vrednostima polutalasnih potencijala ispitivanih jedinjenja (**Tabele 5-8**). Dok su za sistem rastvarača ODCB/DMF 2:1 dobijene vrednosti poluprečnika pojedinačnih čestica usklađene, pa ih

je bilo moguće prikazati kao srednje vrednosti veličina mono-, di- i trianjona, dotle su rezultati za veličine čestica koje učestvuju u redukciji u dihlormetanu veoma različite, tako da su prikazani samo pojedinačni poluprečnici za svaku vrstu anjona (ili su potpuno izostavljeni).

Uticaj prirode i dužine mosta na vrednosti polutalasnih potencijala *cis*-2 adukata

Da bismo utvrdili u kojoj meri nefulerenski deo molekula ispitivanih jedinjenja utiče na vrednosti polutalasnih potencijala, izvršili smo poređenje vrednosti $E_{1/2}$ za sve sintetisane *cis*-2 izomere. Posmatranjem polutalasnih potencijala svih *cis*-2 izomera određenih u ODCB/DMF 2:1, ne uočava se značajna promena sa promenom dužine niza, što je očekivano jer je nosilac redukcionog kapaciteta ovih jedinjenja fulerensko jezgro (**Tabela 5**).

Tabela 5: Uticaj dužine i prirode mosta na vrednosti polutalasnih potencijala ispitivanih *cis*-2 izomera za prva tri reverzibilna procesa u ODCB/DMF 2:1.

Jedinjenje	$E_{1/2}^{I}$ (V)	$E_{1/2}^{II}$ (V)	$E_{1/2}^{III}$ (V)	ΔE^{I-II} (V)	ΔE^{II-III} (V)	r (nm)
162, C_7	-1,37	-1,79	-2,40	0,42	0,71	5,76
164, C_8	-1,34	-1,78	-2,48	0,44	0,70	2,82
166, C_9	-1,32	-1,77	-2,48	0,45	0,71	2,60
168, C_{10}	-1,33	-1,77	-2,46	0,44	0,69	2,68
170, C_{12}	-1,34	-1,78	-2,44	0,44	0,66	4,90
174, C_6O_2	-1,36	-1,79	-2,47	0,43	0,68	1,80
177, $C_{10}O_3$	-1,33	-1,77	-2,42	0,44	0,65	3,22

Priroda niza mnogo više utiče na dimenzije naelektrisanih čestica u rastvoru, jer je veličina čestica rezultat složenog uticaja interakcija sa rastvaračem i sa molekulima iste vrste, koje u velikoj meri zavise od vrste i broja veza i geometrije molekula.

Uticaj rastvarača na vrednosti polutalasnih potencijala i poluprečnike elektroaktivnih čestica

Polutalasni potencijali pomereni su ka pozitivnijim vrednostima u rastvaračima koji imaju veći elektron-akceptorski kapacitet usled stabilizacije nagrađenih anjona. Elektron-akceptorski kapacitet rastvarača opisuje se *Dimroth–Reichardt-ovim parametrom* ($E_T^N(30)$) i za korišćene rastvarače iznosi: CH_2Cl_2 0,309; DMF 0,404; ODCB 0,230[143].

Kada se porede vrednosti polutalasnih potencijala za reverzibilne procese ispitivanih jedinjenja u dva upotrebljena rastvarača (**Tabele 6** i **7**), vidi se da je za svaki nagrađeni anjon vrednost polutalasnog potencijala manje negativna u CH_2Cl_2 nego u sistemu ODCB/DMF 2:1, jer prisustvo ODCB umanjuje elektron-akceptorski kapacitet smeše rastvarača. Uočava se pravilnost da se razlika polutalasnih potencijala u dva rastvarača povećava sa stepenom redukcije, iz čega zaključujemo da uticaj rastvarača na stabilizaciju naelektrisanih čestica raste sa porastom naelektrisanja.

Uticaj rastvarača na elektrohemijsko ponašanje ispitivanih čestica uočava se i u podacima dobijenim za veličinu čestica. Polarniji rastvarači kao što su DMF i ODCB imaju veći kapacitet solvatacije kojom stabilizuju čestice, te one pokazuju manju težnju ka agregaciji. Kod CH_2Cl_2 očigledna je razlika u stepenu agregacije različitih jedinjenja i različito naelektrisanih anjona istog jedinjenja. Najmanji stepen agregacije pokazuju dianjoni i kreću se oko vrednosti dobijenih u smesi rastvarača ODCB/DMF, dok su vrednosti za monoanjone i trianjone raznolike, ali značajno veće od vrednosti dobijenih za dianjone. Ovo možemo objasniti najvećom reorganizacijom π- elektronskog sistema fulerenske sfere posle druge redukcije, odnosno kod dianjona, koji je kao takav stabilniji od mono- i trianjona i ne pokazuje težnju ka većoj agregaciji.

Uticaj tipa adicije na vrednosti polutalasnih potencijala i poluprečnika čestica

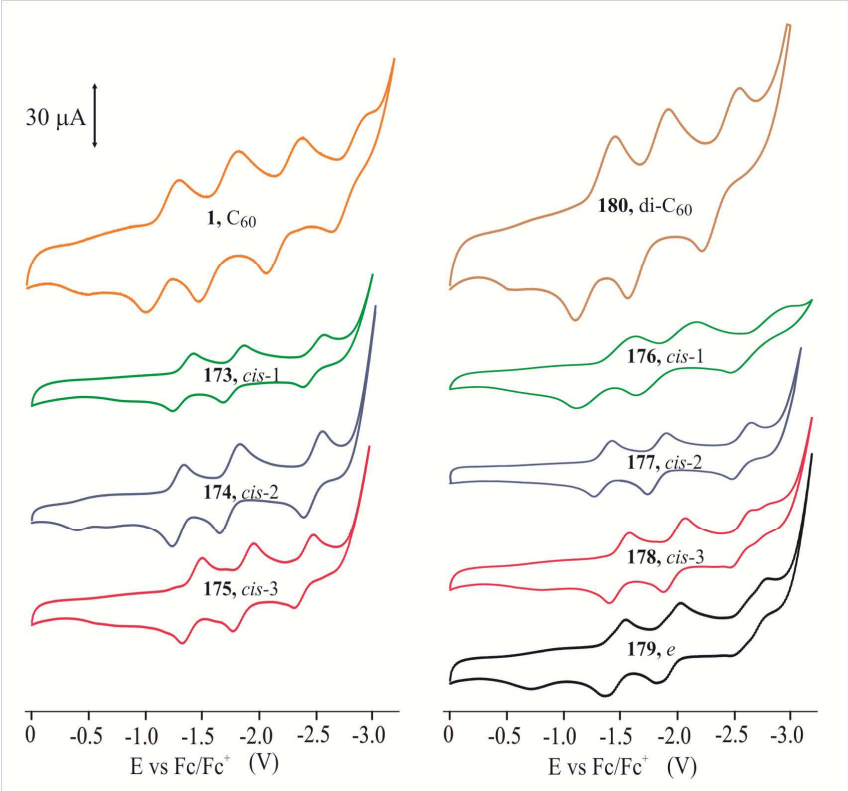
Iz vrednosti polutalasnih potencijala snimljenih u smesi ODCB/DMF 2:1 fulerena C_{60}, bisadukata **173-179** i difulerena **180** datih u **Tabeli 6**, zaključujemo da *cis*-2 izomer daleko lakše podleže redukciji u odnosu na *cis*-1, *e* i *cis*-3 izomer. Elektrohemijske osobine bisadukata u mnogo većoj meri zavise od tipa adicije, a gotovo

su nezavisne od vrste premosnog niza. Uopšteno govoreći, povećanje broja adenada na jezgru (odnosno sa povećanjem broja sp^3-hibridizovanih ugljenika) uglavnom dovodi do pomeranja vrednosti polutalasnih potencijala ka negativnijim vrednostima (redukcija je otežana) u odnosu na vrednosti nederivatizovanog fulerena. Položaj zasićenih C-C veza na jezgru utiče na drugačiju preraspodelu π-elektronske gustine kod svakog izomera, a time i na reduktabilnost i raspored potencijalnih maksimuma. S druge strane, za difuleren **180** očekivane su vrednosti između vrednosti za C_{60} i bisadukta sa najvišim redukcionim potencijalom (*cis*-2), računajući da je za svako fulerensko jezgro vezan samo po jedan pirolidin. Međutim, negativan daljinski elektronski efekat drugog fulerenskog jezgra u molekulu otežava redukciju i vrednosti potencijala približava vrednostima bisadukata (ili nižim u odnosu na *cis*-2 adukte).

Tabela 6: Vrednosti polutalasnih potencijala, razlike polutalasnih potencijala uzastopnih redukcionih koraka ($\Delta E_{1/2}^{\text{I-II}}$ i $\Delta E_{1/2}^{\text{II-III}}$) i poluprečnika čestica u ODCB/DMF 2:1 za bisadukte sa dva i tri kiseonikova atoma u mostu

Jedinjenje		$E_{1/2}$ (V vs. Fc/Fc^+) ODCB/DMF 2:1					<r> (nm)
		I	II	III	$\Delta E_{1/2}^{\text{I-II}}$	$\Delta E_{1/2}^{\text{II-III}}$	
cis-1	**173**	-1,51	-1,95	-2,65	0,44	0,70	3,94
	176	-1,46	-1,96	-2,73	0,50	0,77	2,62
cis-2	**174**	-1,36	-1,79	-2,47	0,43	0,68	1,80
	177	-1,33	-1,77	-2,42	0,44	0,65	3,22
cis-3	**175**	-1,59	-2,04	-2,57	0,45	0,53	2,02
	178	-1,57	-2,03	-2,58	0,46	0,55	3,26
e	**179**	-1,55	-1,98	-2,66	0,44	0,68	2,88
di-C_{60}	**180**	-1,41	-1,87	-2,49	0,46	0,62	2,52
	C_{60}	-1,28	-1,74	-2,27	0,46	0,53	1,60

Odnos prve i druge potencijalne šupljine značajno se razlikuje od izomera do izomera, dajući karakterističan izgled cikličnih voltamograma (**Slika 44**). Dok se vrednosti prve potencijalne šupljine kreću oko 0,45 V za sva ispitivana jedinjenja, dotle se vrednosti druge šupljine kreću od 0,53 V za C_{60} i *cis*-3 izomer **175** do 0,77 V za *cis*-1 izomer **176**.



Slika 44. CV regioizomernih bis-pirolidinskih adukata premošćenih 3,6-dioksaoktametilenskim i 4,7,10-trioksatridekametilenskim mostom i difulerenskog adukta **180**, snimljeni pri brzini skeniranja od 0,7V/s, u ODCB/DMF 2:1

Vrednosti polutalasnih potencijala za prva dva redukciona koraka dobijenih u CH_2Cl_2 pokazuju slabiju zavisnost od tipa adicije i ujednačenije su (**Tabela 7, Slika**

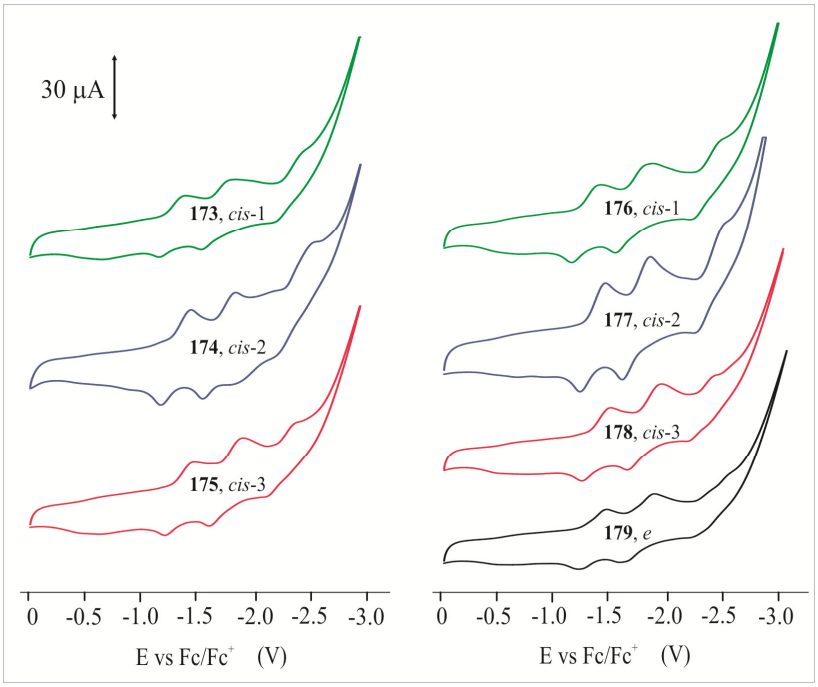
Tabela 7: Vrednosti polutalasnih potencijala i poluprečnika čestica u CH_2Cl_2 za bisadukte sa dva i tri kiseonikova atoma u premostnim nizovima

Jedinjenje		$E_{1/2}$ (V vs. Fc/Fc^+) CH_2Cl_2			r (nm)
		I	II	III	
cis-1	**173**	-1,33	-1,72		
	176	-1,29	-1,70	-2,34	r_1=7,79 r_2=3,90 r_3=5,37
cis-2	**174**	-1,37	-1,75		
	177	-1,35	-1,74		r_1=4,32 r_2=1,298
cis-3	**175**	-1,40	-1,82	-2,31	r_1=9,39 r_2=2,93 r_3=16,92
	178	-1,39	-1,81	-2,31	
e	**179**	-1,35	-1,76		

45). Vrednosti za oba niza rastu polazeći od *cis*-1 izomera, preko *cis*-2 da bi za *cis*-3 bile najveće. *Ekvatorijalni* izomer **179** pokazuje gotovo istovetne vrednosti kao *cis*-2 izomer. Razlika između najniže i najviše zabeležene vrednosti polutalasnih potenijala za prvi redukcioni korak iznosi svega 0,11 V (dok je u sistemu ODCB/DMF 2:1 raspon potencijala 0,26 V), a za drugi 0,12 V (0,27 V u ODCB/DMF 2:1).

Možemo smatrati da je ovakav trend u vrednostima polutalasnih potencijala upravo rezultat uticaja tipa bisadicije na preraspodelu naelektrisanja unutar molekula. Veoma sličan raspored vrednosti polutalasnih potencijala (snimljenih u THF) dobijen je i za izomerne *N*-mTEG bis(pirolidino)fulereni[117].

Izgled snimljenih cikličnih voltamograma za dobijene derivate fulerena C_{60} (**Slike 44** i **45**), gde je razlika potencijala trećeg i drugog redukcionog koraka veća od razlike potencijala drugog i prvog (prva "šupljina" između pikova je manja od druge), takođe ukazuje na činjenicu da je treći redukcioni korak otežan, odnosno da dianjon poseduje dodatnu stabilizaciju.



Slika 45. CV regioizomernih bis-pirolidinskih adukata premošćenih dioksaoktametilenskim i trioksatridekametilenskim mostom i difulerenskog adukta **180**, snimljeni pri brzini skeniranja od 0,7 V/s, u CH_2Cl_2.

Količnik dve razlike potencijala zavisan je od vrste derivata fulerena, a nezavisan od uslova snimanja i nešto je viši od jedinice za nederivatizovani C_{60} i za *cis*-3 adukte, da bi za *cis*-1 i *cis*-2 bisadukte dostigao vrednost od 1,6. Iako je vrednost potencijala prvog redukcionog koraka C_{60} niža za 260-300 mV u odnosu na ispitivane *cis*-3 bisadukte, povećanje naelektrisanja na sličan način menja rapored elektrona unutar π- elektronskog sistema njihovih fulerenskih sfera, pa se drugi i treći redukcioni korak odvijaju sa jednakom lakoćom.

Tabela 8: Zavisnost količnika razlika polutalasnih potencijala trećeg i drugog i drugog i prvog redukcionog koraka i ukupne razlike potencijala u CV-u od vrste izomera za premošćene bis(pirolidino)fulerene i bis(*N*-mTEG-pirolidino)fulerene

Vrsta izomera	$\Delta E_{1/2}^{\text{II-III}} / \Delta E_{1/2}^{\text{I-II}}$*	$\Delta E_{1/2}^{\text{II-III}} / \Delta E_{1/2}^{\text{I-II}}$**	$\Delta E_{1/2}^{\text{II-III}} + \Delta E_{1/2}^{\text{I-II}}$* (V)	$\Delta E_{1/2}^{\text{II-III}} + \Delta E_{1/2}^{\text{I-II}}$** (V)
cis-1	1,6	1,4	1,20	1,28
cis-2	1,6	1,3	1,11	1,20
cis-3	1,2	1,1	0,99	1,12
e	1,5	1,4	1,11	1,23
mono	1,3	1,1	1,07	1,16
C_{60}	1,2	0,9	0,99	1,15

*vrednosti izračunate za naša jedinjenja, date kao srednja vrednost za sva jedinjenja istog tipa adicije
**literaturne vrednosti za bis(*N*-mTEG-pirolidino)fulerene[117].

Sličan trend uočen je i kod bisadukata sa otvorenim nizovima (u **Tabeli 8** dato je poređenje vrednosti određenih za premošćene bisadukte sa literaturnim vrednostima za bis(*N*-mTEG-pirolidino)fulerene)[117]. Još jedna veličina zavisna od vrste izomera je ukupan raspon potencijala u okviru koga se odvijaju svi redukcioni koraci ("širina" cikličnog voltamograma). C_{60} i *cis*-3 bisadukti imaju najuži raspon potencijala. Sledeći po redu su monoadukti. Ekvatorijalni i *cis*-2 izomeri imaju isti raspon potencijala, dok je izomer sa daleko najširim rasponom *cis*-1 izomer, što znači da kod ove vrste izomera u neutralnom molekulu i unutar svake anjonske vrste, zbog prisustva dva pirolidinska prstena na jednom šestočlanom prstenu fulerenske sfere, elektronska raspodela najviše odstupa od konfiguacije u polaznom C_{60}.

Iz prikazanih rezultata ciklične voltametrije premošćenih bis(pirolidino)fulerena, izvodi se nekoliko zaključaka:

- premošćeni bis(pirolidino)fulereni, slično bis(pirolidino)fulerenima sa otvorenim nizovima, teže podležu redukciji od monoadukata i još teže od nederivatizovanog C_{60};
- čak i dva fuleropirolidinska segmenta unutar istog molekula svojim daljinskim uticajem smanjuju vrednosti polutalasnih potencijala u odnosu na očekivane za monoadukt, što bi moglo da ukaže i na savijenu konformaciju molekula (nalik na molekulska klješta) u ispitivanim uslovima;
- u sistemu rastvarača ODCB/DMF 2:1, izraženiji je uticaj rastvarača na razlike u polutalasnim potencijalima različitih regioizomera; u CH_2Cl_2 vrednosti polutalasnih potencijala takođe zavise od tipa bisadicije fulerenskog jezgra, ali su razlike u potencijalima manje;
- zavisnost od tipa adicije na fulerenskom jezgru pokazuje i druga potencijalna šupljina, što ukazuje na činjenicu da su reorganizacije π-elektronskog sistema najveće posle uvođenja prvog i trećeg elektrona, dok je prevođenje monoanjona u dianjon proces koji najmanje zavisi od stepena i položaja derivatizacije jezgra.

3.5. Morfološke osobine premošćenih bis-pirolidinskih adukata C_{60}

Dobijanje supramolekulskih materijala podrazumeva dobijanje struktura koje imaju tačno određenu organizaciju molekula koji dalje izgrađuju veće strukture i koje su kao takve dovoljno stabilne da bi se mogle koristiti. Za ovo se koriste molekuli koji imaju sposobnost hijerarhijske samoorganizacije kao što su fulereni.

Strategija koja se primenjuje u formiranju supramolekulskih struktura koje uključuju π-konjugovano jezgro, radi poboljšanja osobina i veće mogućnosti primene, je dodavanje hidrofilne komponente na hidrofobno jezgro. Ovime se omogućava udruživanje struktura i formiranje supramolekulskih organizacija[98,99]. Međutim, pokazalo se da i podstrukture bogate hidrofobnim alkil-nizovima svojim velikim brojem

van der Waals-ovih interakcija uz osnovne π-π interakcije jezgara omogućavaju hijerarhijsko samouređenje fulerenskih derivata, najčešće u pahuljaste mikrostrukture[100].

U daljem tekstu će biti razmatrane morfološke osobine premošćenih bis(pirolidino)fulerena, kao i uticaj dužine niza i tipa izomera na njihovo organizovanje pod različitim uslovima.

3.5.1. Uticaj uslova pripreme uzoraka na samoorganizaciju bisadukta 164

U prvom setu eksperimenta, pripremljeni su 1 mM rastvori model jedinjenja (bisadukt **164**, *cis*-2, n=8), u tri rastvarača: toluenu, izopropanolu i smeši toluen/izopropanol 1:1. Uzorci su pripremani na različitim temperaturama: 0 ºC, sobnoj temperaturi i uz zagrevanje (2 sata na 80 ºC za toluen i 50 ºC za smešu toluen/izopropanol 1:1), uz ultrazvuk i bez ultrazvuka. Alikvoti rastvorenog uzorka (1-2 kapi) nanošeni su na različite podloge: staklo, aluminijumska folija i silicijum, smeštene u Petrijevoj šolji koja je zasićena parama toluena. Laganim otparavanjem rastvarača u atmosferi toluena na sobnoj temperaturi dolazi do samouređenja uzoraka u čvrste strukture, koje se nakon potpunog sušenja (24 sata) posmatraju pod skenirajućim elektronskim mikroskopom (SEM). Analizom dobijenih rezultata, smanjen je broj promenljivih parametara za dalje ispitivanje, pa su uzorci preostalih jedinjenja pripremani rastvaranjem u dva rastvarača (toluen i smeša toluen/izopropanol 1:1) na sobnoj temperaturi, bez tretiranja ultrazvukom, a zatim nanošeni na staklenu podlogu i izlagani parama toluena u toku 24 sata.

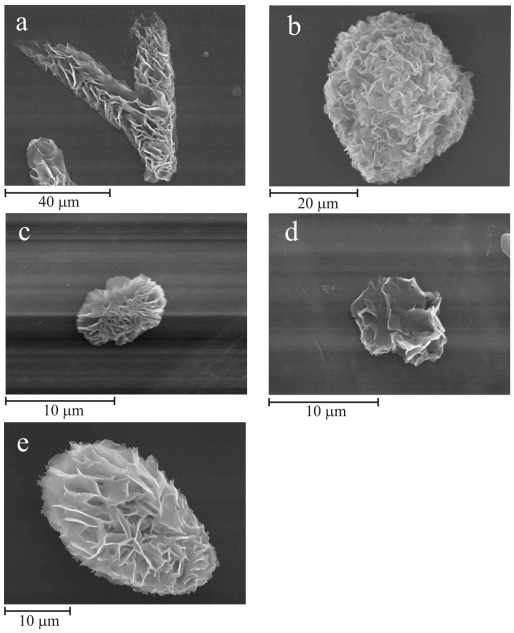
Promenom polarnosti rastvarača menja se uređenost mikrostruktura jedinjenja **164**. Većina uočenih mikrostruktura je u obliku pahuljastih cvetova i izduženih pahuljastih struktura, dužine i do 80 μm, sačinjenih iz tankih uvijenih listića debljine manje od 1 μm.

U smesi rastvarača uočene su dve osnovne nanostrukture: pločice kvadratnog oblika, sa stranicom kvadrata od 0.2 do 1 μm i kružni diskovi, prečnika od 0.2 do 1 μm. Mikrostrukture nastale su daljim uvećavanjem tih osnovnih oblika i njihovim spiralnim slaganjem u veće grupe.

Mikrostrukture dobijene iz izopropanolnog rastvora bisadukta **164** su ili pahuljasti cvetovi znatno manje uređeni i manjih dimenzija od onih dobijenih iz toluena

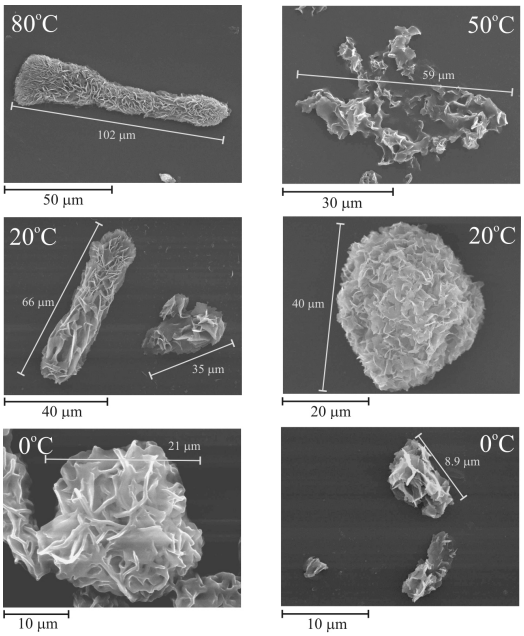
ili smeše dva rastvarača, ili neuređene grupe tankih pločastih struktura nepravilne geometrije.

Kao podloge na koje je nanošen uzorak korišćene su staklene ploče, aluminijumska folija i silicijumske ploče. Iz slika dobijenih skenirajućom elektronskom mikroskopijom zaključuje se da se veće strukture dobijaju na staklenoj podlozi i podlozi od silicijuma za razliku od struktura dobijenih na aluminijumskim podlogama (**Slika 46**). Pretpostavlja se da ove razlike proizilaze iz postojanja neravnina na površini aluminijumske podloge.



Slika 46: Mikrostrukture bisadukta **164** dobijene iz rastvora pripremljenih na sobnoj temperaturi u toluenu (levo) i smeši toluen/izopropanol 1:1 (desno) na (**a,b**) staklenoj ploči, (**c,d**) aluminijumskoj foliji ili (**e**) silicijumskoj ploči.

Uzorci su pripremani rastvaranjem u toluenu i smeši rastvarača toluen/izopropanol 1:1 na različitim temperaturama. Rastvoreni uzorci su nanošeni na staklenu podlogu (1-2 kapi). Zaključeno je da se povišenjem temperature na kojoj se rastvara uzorak dobijaju veće strukture (**Slika 47**). Jedno od mogućih objašnjenja je da na povišenim temperaturama dolazi do agregacije pojedinačnih molekula fulerena koji se hlađenjem organizuju u uređenije i veće agregate, dok su u rastovoru na sobnoj temperaturi prisutni agregati koji su već postojali u čvrstom stanju, koji su samo delimično razgrađeni i zaostaju kao takvi.

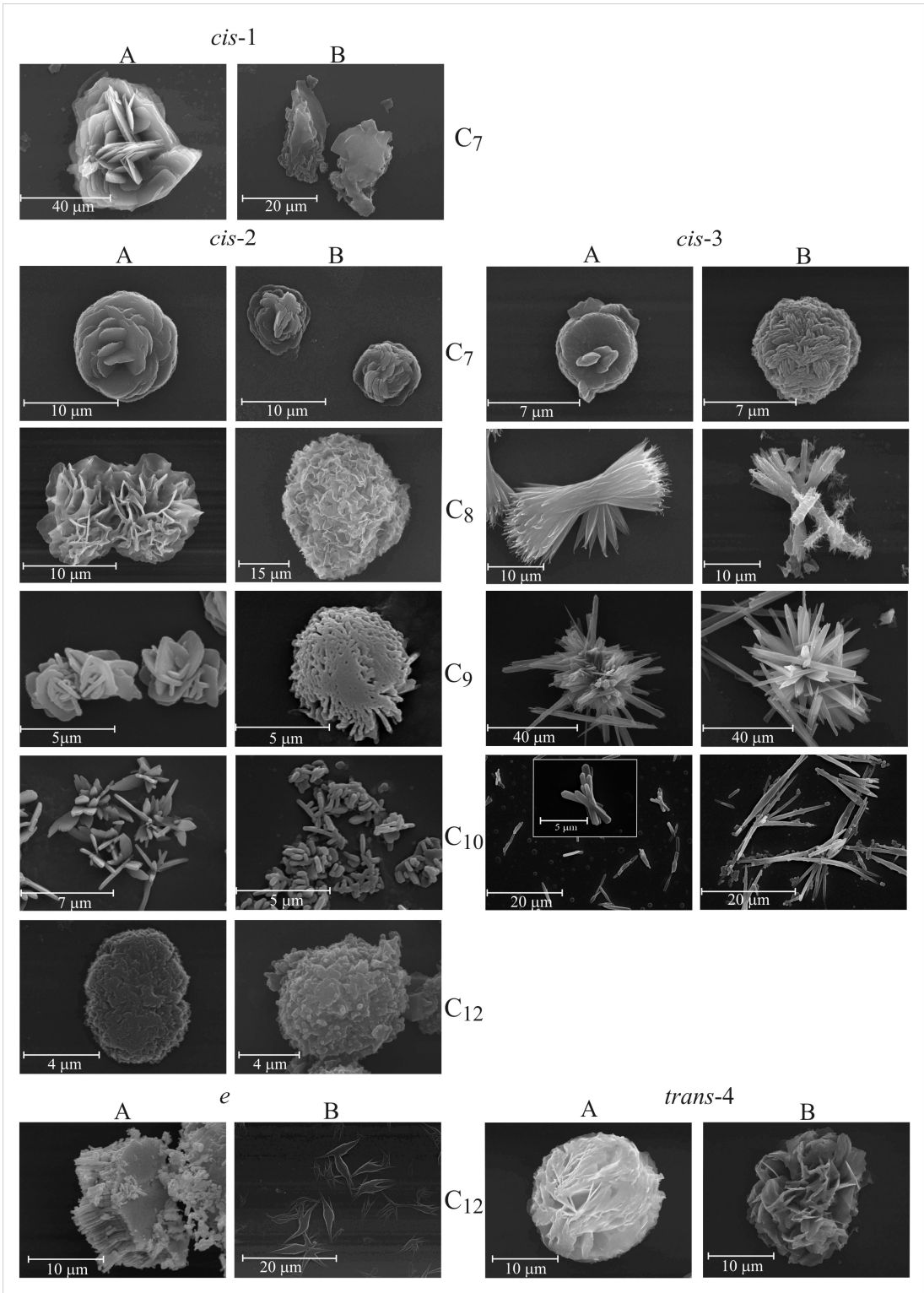


Slika 47: Slike struktura pahuljastog cveta dobijene iz rastvora bisadukta **164** u toluenu (leva kolona) i smeši toluen/izopropanol 1:1 (desna kolona), pri različitim temperaturama.

Uzorci rastvoreni u toluenu na sobnoj temperaturi tretirani su ultrazvukom u ultrazvučnom kupatilu 15 minuta i naneti na staklenu podlogu. Slike dobijene nakon snimanja uzoraka izloženih ultrazvuku ukazuju na to da ultrazvuk nema uticaja na formiranje struktura drugačijih oblika od uzoraka pripremanih bez ultrazvuka (**Slika P1**, str. 179). Međutim, uočava se razlika u dimenzijama formiranih struktura. U oba rastvarača nakon izlaganja ultrazvuku formirane su sitnije mikrostrukture u odnosu na one formirane bez dejstva ultrazvuka.

3.5.2. Uticaj strukture alkil-premošćenih bisadukata na njihovu samoorganizaciju

Poređenjem slika dobijenih SEM-om za *cis*-2 izomere premošćene alifatičnim nizovima različite dužine, dolazi se do zaključka da dužina niza utiče više na stepen uređenosti nego na tip uočene mikrostrukture (**Slika 48**).



Slika 48: Reprezentativne SEM slike mikrostruktura bis-pirolidinskih adukata **161-172** dobijenih sporim uparavanjem rastvora uzoraka pripremljenih na sobnoj temperaturi u: **A)** toluenu i **B)** smesi toluen/izopropanol 1:1, nanetih na staklenu podlogu.

Naime, svi osim *cis*-2 adukta **170** (C_{12}-niz) daju strukture pahuljstih mikrocvetova, ali kod adukta sa nizom dužine sedam C-atoma postoji pravilni raspored pojedinačnih mikroploča koje se spiralno slažu udesno gradeći cvet, kod jedinjenja sa nizovima dužina 8 i 9 C-atoma i dalje se jasno uočavaju pojedinačne mikroploče koje grade mikrocvet, ali ne i njihov pravilan spiralni redosled, dok su kod jedinjenja sa nizom dužine deset C-atoma mikroploče ravne i deblje i grade manje kompaktne cvetove sa manjim brojem „latica" u sebi. Bisadukt **170** gradi granularne mikrostrukture, na čijim se reljefnim površinama tek naziru ivice velikog broja slepljenih ploča iz kojih su izgrađene.

Kod alifatičnih *cis*-3 adukata, jako je ispoljen uticaj dužine niza na oblik izgrađenih mikrostruktura. Porastom dužine niza od sedam ka osam i devet C-atoma, struktura pahuljastog mikrocveta prelazi u strukturu mašne sastavljene iz pojedinačnih vretenastih štapića (kod niza dužine osam) i zvezdastih skupova igličastih štapića (kod niza dužine devet C-atoma). Kod jedinjenja sa C_{10}-nizom štapići su deblji i češće pojedinačno raspoređeni u nizu, nego u skupovima sličnim mašni.

Poređenjem uočenih mikrostruktura kod izomernih jedinjenja premošćenih istim premostnim nizom (**Slika 48**), primećeno je da se kod niza dužine sedam C-atoma osnovni izgled pahuljstog cveta mikrostrukture ne menja bitno u zavisnosti od tipa izomera, dok se za nizove dužine osam do deset C-atoma to ne može reći, jer sa promenom tipa adicije od *cis*-2 do *cis*-3, osnovna struktura pahuljastog cveta prelazi u jasno definisanu štapićastu strukturu. Samouređenje regioizomernih bisadukata premošćenih C_{12}-nizom najviše zavisi od vrste izomera. *Trans*-4 izomer **172** gradi mikrostrukture u obliku pahuljstog cveta kakve smo zapazili kod *cis*-2 adukata sa kraćim nizovima i kod sva tri izomera premošćena heptil-nizom. Bisadukt **170** (*cis*-2) gradi mikrostrukture sa blago izraženim pahuljastim reljefom, znatno kompaktnije u odnosu na kraće nizove. *Ekvatorijalni* izomer **171** u toluenu gradi gusto pakovane dvoslojne ploče koje se sastoje iz prethodno formiranih manjih vretenastih struktura. U smesi rastvarača trodimenzionalnost struktura *e*-izomera izostaje, već su vretenaste strukture grupisane u jednoslojne zvezdaste oblike.

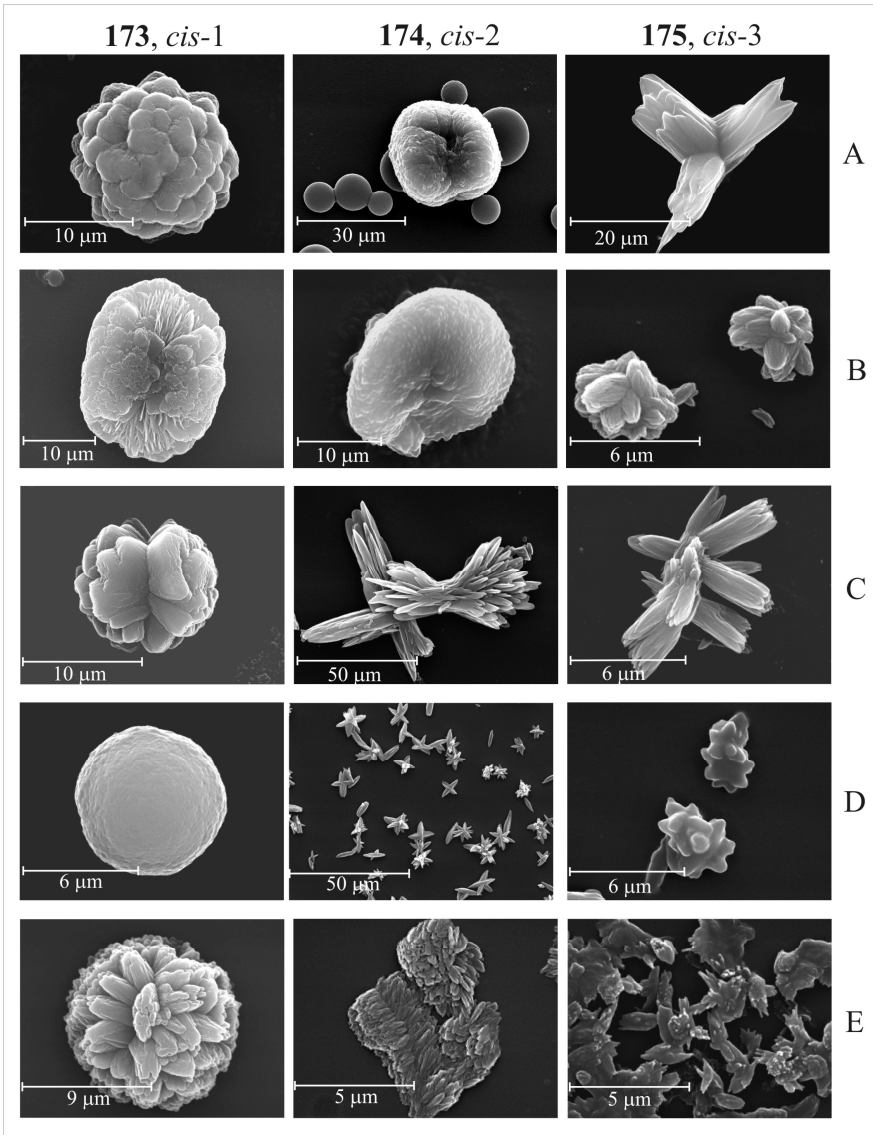
Kvadratne ploče stranica 0,2 do 0,9 μm uočene su uglavnom u smeši rastvarača, kod *cis*-2 izomera sa nizom dužine 8 i 9 i *trans*-4 izomera sa nizom dužine 12, dok

sferni oblici poluprečnika 0,1 do 0,9 μm dominiraju kod većine jedinjenja i pri većini primenjenih uslova (**Slika P2,** str. 180).

3.5.3. Morfološke osobine bis-pirolidinskih derivata fulerena premošćenih dioksaoktametilenskim i trioksatridekametilenskim nizom

Imajući u vidu rezultate dobijene pri određivanju uslova za pripremu uzoraka alifatičnih bisadukata, pri ispitivanju morfoloških osobina bisadukata premošćenih kiseoničnim nizovima pripremali smo sve uzorke na koncentraciji od 0,5 mM, na sobnoj temperaturi, bez upotrebe ultrazvuka i tako pripremljene rastvore nanosili na staklenu podlogu. Budući da je na uređenje alifatičnih analoga najviše uticala promena rastvarača, a imajući u vidu znatno bolju rastvorljivost kiseoničnih bisadukata, odlučili smo da ispitamo uticaj što je moguće više različitih rastvarača na uređenje kiseoničnih bisadukata. Kako postoje parovi rastvarača iz kojih se model-jedinjenje **177** uređuje na istovetan način ($CHCl_3$-CCl_4; dioksan-dioksan/toluen 1:1 i ^{i}PrOH-^{i}PrOH/toluen 1:1), prvobitni broj od osam rastvarača smanjen je na pet, tako da su svi ostali kiseonični bisadukti rastvarani u: **A)** ODCB; **B)** PhMe; **C)** PhMe/^{i}PrOH 1:1; **D)** PhMe/dioksan 1:1 i **E)** $CHCl_3$ (**Slike 49** -**51**, **P3** i **P4**).

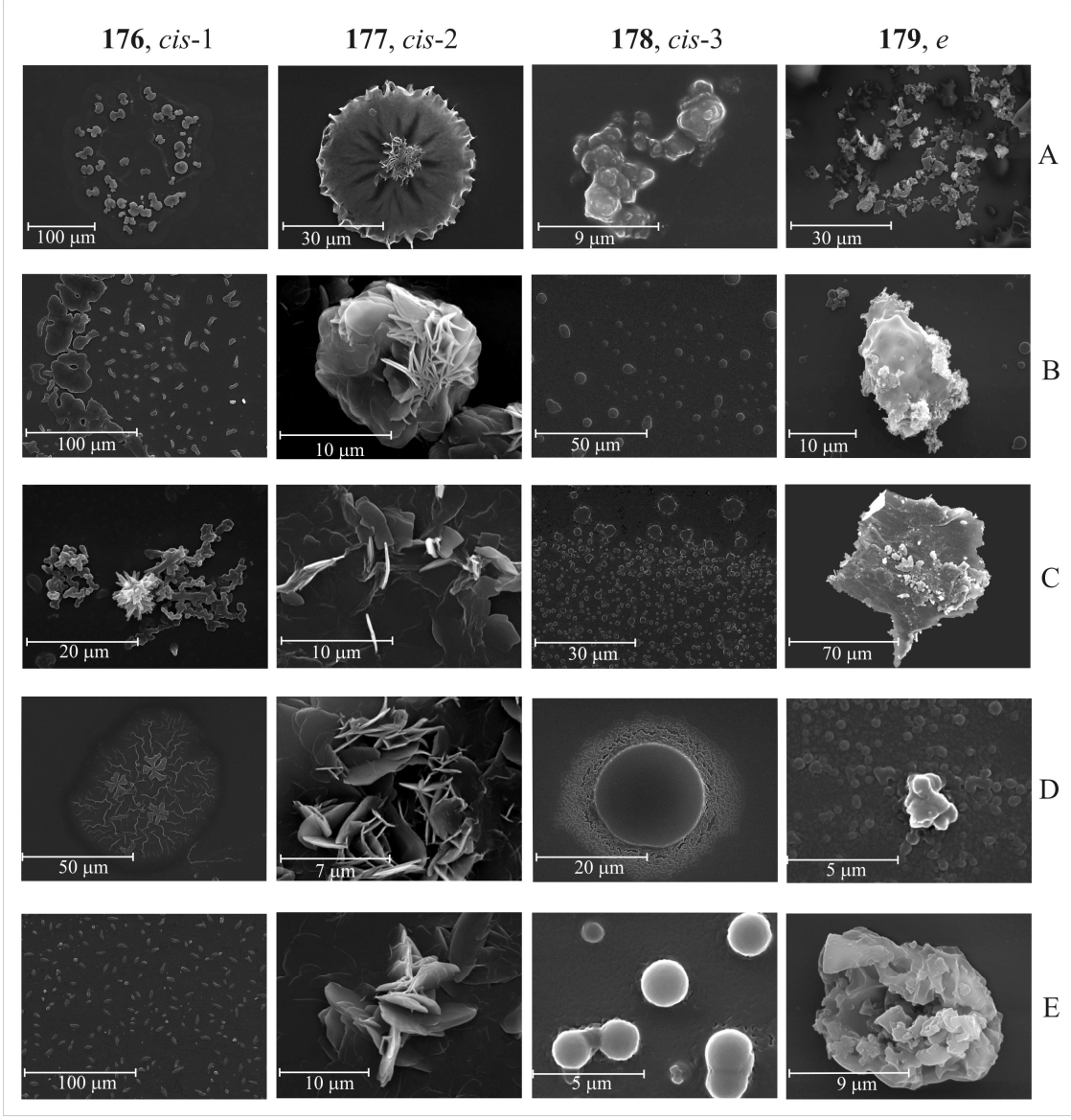
Bisadukti premošćeni dioksaoktametilenskim nizom pokazali su zavisnost uređenja od tipa izomera i od vrste rastvarača (**Slika 49**). Najmanju raznolikost mikrostruktura ispoljava jedinjenje **173** (*cis*-1 izomer), koji u svih pet rastvarača gradi mikrosfere, uz blago ispoljenu razliku u njihovoj finoj strukturi. Jedinjenje **175** (*cis*-3 izomer) gradi štapićaste mikrostrukture u svim rastvaračima, s tim što dalje uređenje zavisi od rastvarača: u toluenu i smeši PhMe/dioksan izraženo je grupisanje zaobljenih štapićastih struktura u globule, dok su u polarnijim rastvaračima štapićaste strukture uočljivije, većih dimenzija, grupisane u zvezdaste snopove (ODCB i PhMe/^{i}PrOH) ili čine veće difuzne grupacije sitnijih vretenastih struktura ($CHCl_3$).



Slika 49: SEM slike uzoraka pripremljenih iz 0,5 mM rastvora bisadukata **173-175**, premošćenih 3,6-dioksaoktametilenskim nizom u **A)** ODCB; **B)** PhMe; **C)** PhMe/^{i}PrOH 1:1; **D)** PhMe/dioksan 1:1 i **E)** $CHCl_3$, na sobnoj temperaturi, na staklenoj podlozi.

Jedino bisadukt **174** pokazuje razliku u osnovnim oblicima mikrostruktura u različitim rastvaračima. U ODCB i PhMe zastupljene su mikrostrukture izrazito pravilnog sfernog oblika koje rastu u veće globule oblika blago udubljenih sfera, u dvokomponentnim rasvaračima jako je izražen štapićasti oblik mikrostruktura koji se dalje uređuju u skupove slične mašnicama, dok se u hloroformu takođe grade štapići zaobljenih ivica manjih dimenzija koji, za razliku od prethodna dva rastvarača, ne grade zvezdaste skupove, već se slažu u dvoslojne nizove koji podsećaju na lipidni dvosloj

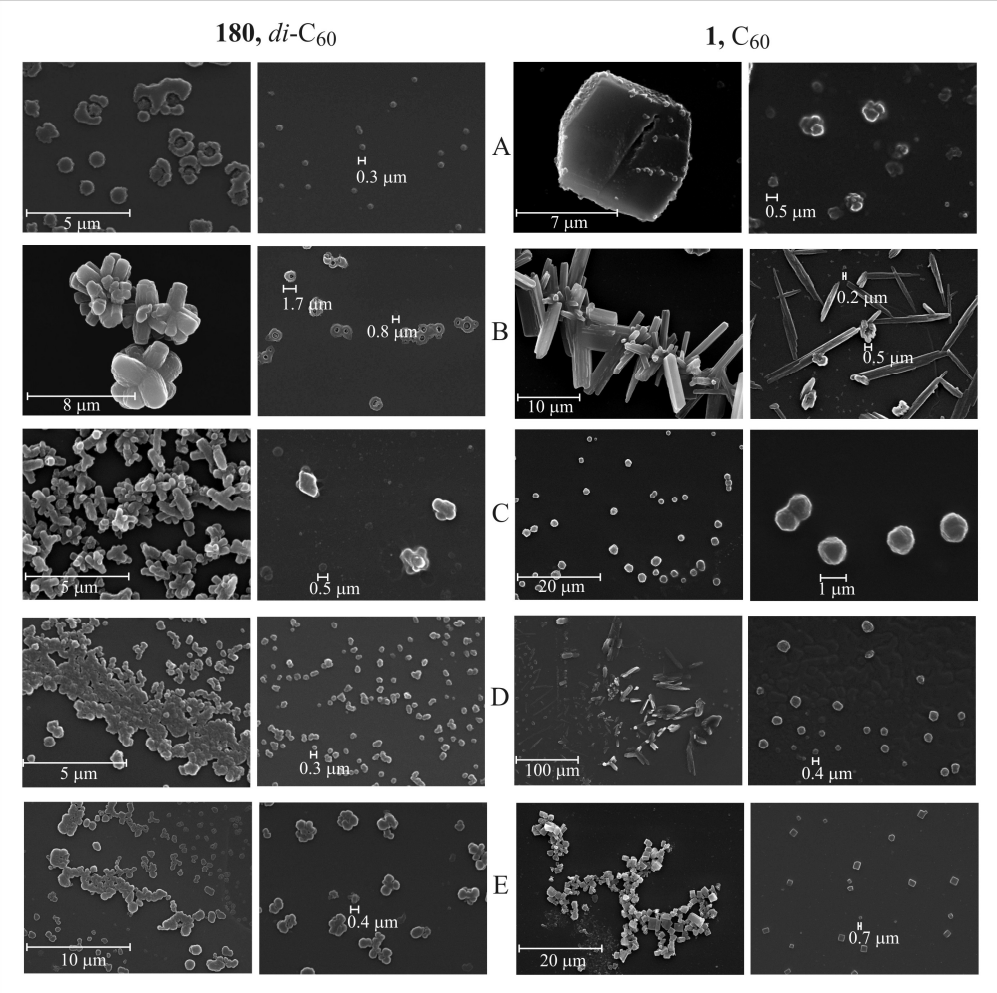
biomembrana. Za uočene strukture dimenzija oko i ispod 1µm može reći da su prilično uniformne (**Slika P3,** str. 181). Uglavnom su sve strukture kružne, dok kod izomera **175** već pri dimenzijama od oko 500 nm oučavamo kako se sferni oblici izdužuju u elipsoidne (**Slika P3, 175-B,E**), što ukazuje na ranije formiranje viših nivoa uređenja.



Slika 50: SEM slike mikrostruktura dobijenih iz 0,5 mM rastvora bisadukata **176-179** u **A)** ODCB; **B)** PhMe; **C)** PhMe/^{i}PrOH 1:1; **D)** PhMe/dioksan 1:1 i **E)** $CHCl_3$, na sobnoj temperaturi, na staklenoj podlozi.

Bisadukti **176-179**, premošćeni trioksatridekametilenskim nizom, iskazuju veću raznolikost u nagrađenim mikrostrukturama (**Slika 50**), u odnosu na bisadukte **173-175**

(**Slika 49**). Uvijeni listići bisadukta **177** (*cis*-2) debljine ispod 1 μm grade različite agregate: od pahuljastih cvetića u ODCB i toluenu, preko prstenastih skupova u PhMe/*i*-PrOH 1:1, do proizvoljno raspoređenih pojedinačnih listića po celoj površini vidnog polja u PhMe/dioksan 1:1 i $CHCl_3$. *Cis*-1 i *cis*-3 adukti uređuju se u tanke mrežaste filmove nastale spajanjem manjih oblika. Dok kod *cis*-1 adukta postoji blago izražena težnja u ODCB i PhMe/^{i}PrOH 1:1 ka građenju trodimenzionalno uređenih struktura iz prethodno nagrađene mreže, dotle se kod *cis*-3 izomera ne nazire takvo uređenje ni u jednom rastvaraču. *Ekvatorijalni* adukt **179** gradi nepravilne, neuređene mikrostrukture. I kod ove grupe jedinjenja najsitnije uočene strukture su ovalnog oblika (**Slika P4,** str. 182).



Slika 51: SEM slike mikro- i nanostruktura dobijenih iz 0,5 mM rastvora difulerena **180** i fulerena C_{60} u **A)** ODCB; **B)** PhMe; **C)** PhMe/^{i}PrOH 1:1; **D)** PhMe/dioksan 1:1 i **E)** $CHCl_3$, na sobnoj temperaturi, na staklenoj podlozi.

Kod difulerenskog derivata **180** agregiranjem sfernih nanostruktura grade se mrežaste strukture (u PhMe/dioksan 1:1 i $CHCl_3$- **Slika 51**), tanki prstenasti filmovi koji čine razuđenu mrežu (u ODCB) ili kompaktni valjkasti oblici koji se dalje agregiraju u manje i razuđene (PhMe/^{i}PrOH 1:1 i $CHCl_3$) ili krupnije izolovane cvetove (u toluenu).

Iz svega navedenog može se zaključiti da većina ispitivanih jedinjenja poseduje jako izražen afinitet ka hijerarhijskom supramolekulskom uređivanju, koje u većini slučajeva mnogo više zavisi od strukturnih nego od ambijentalnih faktora. Međutim, kod jedinjenja **174** izrazito i kod jedinjenja **175** i **176** u manjoj meri, javlja se i polimorfizam nagrađenih mikrostruktura uzrokovan rastvaračem. Faktori kao što su temperatura, podloga i ultrazvučna stimulacija ne dovode ni kod jednog jedinjenja do polimorfizma, već samo do promene dimenzija mikrostruktura koje zadržavaju svoj osnovni izgled.

Većina uzoraka izgrađuje više nivoe uređenja iz osnovnog ovalnog oblika nanometarskih dimenzija. Dalje usložnjavanje i rast strukture nastaje agregiranjem nanostruktura na dva osnovna načina:

1) blago izduživanje do elipsoidnih struktura, koje se daljim rastom lepe u dvoslojne pločaste mikrostrukture, monosloj sa vretenastim strukturama grupisanim u zvezdaste oblike, ili igličaste strukture jasno definisanih ivica i vrlo pravilne geometrije, koje ili nastavljaju nezavisan rast do dimenzija reda veličine 100 μm ili u nekom trenutku rasta počinju da se grupišu u zvezdaste skupove;
2) direktno spajanje većeg broja sfernih nanostruktura u tanke slojevite diskove većih površina, koji dalje mogu da se upliću u trodimenzionalne strukture gradeći pahuljaste strukture (cvetove, izdužene valjkaste strukture ili prstenaste skupove) ili mogu i dalje da se šire u filmove većih okruglih površina ili mrežaste filmove sa različitim grananjem.

3.6. Ispitivanje antioksidativnog dejstva sintetisanih jedinjenja

Poznato je da C_{60} iskazuje jako antioksidativno dejstvo i da se može koristiti kao antioksidans u nekim granama medicine i u kozmetici. Ovde smo hteli da utvrdimo da li i kako derivatizacija utiče na antioksidativni kapacitet i da li može da se utvrdi neka vrsta pravilnosti u promeni *in vitro* aktivnosti u odnosu na tip bisadicije i vrstu mosta. Zbog slabe rastvorljivosti u polarnim rastvaračima, antioksidativni kapacitet sintetisanih derivata ispitivan je u lipozomalnoj formi.

Antioksidativni kapacitet izražen je kao procenat utrošenog peroksida (ispitivano je dejstvo na vodonik-peroksid i *terc*-butil-hidroperoksid) nakon inkubacije sa uzorkom ispitivanog jedinjenja i kao odnos procenata utrošaka peroksida određenih za jedinjenje i za standard vitamin C[144]. Budući da je ispitivanje vršeno na jednoj masenoj koncentraciji za sve uzorke i standard vitamin C, data je i preračunata vrednost za molarnu efikasnost antioksidativnog dejstva. Uzorci fulerenskih derivata pripremljeni su kao lipozomi koji sadrže 20% fulerenske i 80% lecitinske komponente (fulerozomi). Rastvori fulerozoma razblaženi su vodom do koncentracije od 0,002 mg/l u odnosu na fulerensku komponentu. Kao standard korišćen je vodeni rastvor vitamina C iste koncentracije. Detaljan opis procedura za pripremu standardnih rastvora i uzoraka fulerozoma i za određivanje koncentracije peroksida u uzorku FOX-metodom dat je u eksperimentalnom delu[145].

Opšti zaključak je da sva ispitivana jedinjenja poseduju antioksidativni kapacitet koji je kod većine jednak ili veći od kapaciteta vitamina C. Kada se uzme u obzir velika razlika u molekulskim masama uzoraka i referentnog jedinjenja-vitamina C, može se reći da je većina jedinjenja višestruko aktivnija od vitamina C.

Kod *cis*-2 i *cis*-3 izomera premošćenih alkil-nizovima (**Tabela 9**), najefikasnija jedinjenja su sa osam metilenskih grupa u nizu, slede izomeri sa dužinom mosta n=7, pa n=9 i 10 (i najmanje za *cis*-2 adukt sa 12 metilenskih grupa). Ovakav poredak važi za oba ispitivana peroksida. Kod sva tri alifatična niza gde su izolovani i *cis*-2 i *cis*-3 izomer, *cis*-2 se pokazao kao efikasniji. Ukupno gledano, sa porastom hidrofobnosti niza opada aktivnost bisadukata, tako da su bisadukti premošćeni C_{10} i C_{12}-nizom najmanje aktivni.

Tabela 9: Zavisnost antioksidativnog kapaciteta bisadukata premošćenih alifatičnim nizovima od vrste izomera i dužine niza u vodonik-peroksidu i TBHP

Jedinjenje	H_2O_2				TBHP			
	Δ (%)	AOA *vs.* vit C	AOA_{mol} *vs.* vit C	AOA_{mol} *vs.* C_{60}	Δ (%)	AOA *vs.* vitC	AOA_{mol} *vs.* vitC	AOA_{mol} *vs.* C_{60}
161, *cis*-1	-17,3	1,3	6,6	1,1	-16,7	1,4	7,2	1,2
162, *cis*-2	-22,5	1,6	8,2	1,5	-19,3	1,6	8,2	1,5
163, *cis*-3	-17,5	1,3	6,6	1,1	-16,7	1,4	7,2	1,2
164, *cis-2*	-22,4	1,7	8,5	1,5	-22,3	1,9	9,9	1,6
165, *cis*-3	-18,7	1,4	7,1	1,3	-20,6	1,8	9,2	1,5
166, *cis*-2	-17,7	1,3	6,9	1,2	-16,1	1,4	7,3	1,3
167, *cis*-3	-13,5	1,0	5,2	0,9	-11,0	0,9	5,0	0,9
168, *cis*-2	-16,8	1,2	6,6	1,2	-14,9	1,3	6,8	1,2
169, *cis*-3	-11,2	0,8	4,3	0,8	-10,2	0,9	4,8	0,8
170, *cis*-2	-16,3	1,2	6,6	1,1	-15,6	1,1	6,0	1,0
171, *e*	-12,0	0,9	5,0	0,8	-11,5	1,0	5,4	0,9
172, *trans*-4	-11,3	0,8	4,4	0,8	-8,94	0,8	4,2	0,7
C_{60}	-19,0	1,4	5,7	1	-16,7	1,4	5,8	1
Vitamin C	-13,7	1,0	1	0,2	-11,7	1	1	0,2

Svi bisadukti sa dva i tri atoma kiseonika u premostnim nizovima iskazuju jako antioksidativno dejstvo (**Tabela 10**), u proseku devetostruko efikasnije u vodonik-peroksidu i desetostruko u TBHP od vitamina C. Za nijansu slabije dejstvo ispoljavaju *cis*-2 izomeri u oba niza, dok su, ukupno uzevši, dejstva bisadukata sa dužim kiseoničnim nizom nešto jača od jedinjenja sa kraćim kiseoničnim nizom. Aktivnost difulerenskog adukta **180** je približno dvostruko veća u odnosu na bisadukte **176-179** sa istim premostnim nizom, što je i očekivano, jer je u pitanju jedinjenje sa dve fulerenske podjedinice.

Tabela 10: Zavisnost antioksidativnog kapaciteta bisadukata sa etarskim podjedinicama u mostu od vrste izomera u vodonik-peroksidu i TBHP

Jedinjenje	H_2O_2				TBHP			
	Δ (%)	AOA *vs.* vit C	AOA_{mol} *vs.* vit C	AOA_{mol} *vs.* C_{60}	Δ (%)	AOA *vs.* vitC	AOA_{mol} *vs.* vitC	AOA_{mol} *vs.* C_{60}
173, *cis*-1	-23,7	1,73	9,05	1,58	-23,0	1,97	10,3	1,76
174, *cis*-2	-23,4	1,71	8,94	1,57	-22,3	1,91	9,99	1,71
175, *cis*-3	-23,8	1,74	9,10	1,60	-23,1	1,97	10,3	1,76
176, *cis*-1	-23,2	1,69	9,53	1,68	-24,1	2,06	11,6	1,98
177, *cis*-2	-22,1	1,61	9,08	1,60	-22,0	1,88	10,6	1,81
178, *cis*-3	-22,7	1,66	9,39	1,64	-22,2	1,90	10,7	1,83
179, *e*	-22,1	1,61	9,10	1,60	-22,8	1,95	11,0	1,87
180, di-C_{60}	-24,8	1,81	17,59	3,09	-23,9	2,04	19,8	3,40
C_{60}	-19,0	1,39	5,69	1	-16,7	1,43	5,85	1
Vitamin C	-13,7	1	1	-	-11,7	1	1	-

Iz prikazanih rezultata određene antioksidativne aktivnosti za sintetisane fulerenske derivate, zaključujemo:

- svi sintetisani premošćeni bis(pirolidino)fulereni (osim jedinjenja sa dekametilenskim i dodekametilenskim mostom) iskazuju znatno više antioksidativno dejstvo u odnosu na vitamin C i blago jače u odnosu na C_{60};
- imajući u vidu veliku razliku u molekulskim masama, relativne antioksidativne aktivnosti su umnožene za faktor masa (dobijen iz količnika molekulske mase fulerenskog uzorka i vitamina C), iz čega se zaključuje da se molarna antioksidativna efikasnost bisadukata kreće od dvostruke za najmanje aktivno jedinjenje, bisadukt **172**, do

dvanaestostruke za najaktivniji bisadukt **176**, odnosno dvadesetostruko za ukupno najaktivnije jedinjenje, difulerenski adukt **180**;

- većina ispitivanih jedinjenja (osim jedinjenja sa dvanaest metileskih grupa u nizu i *cis*-3 izomera sa nizom dužine 9 i 10, koji imaju slabije dejstvo) iskazuje blisku do dvostruko jaču aktivnost i od svog prekursora, fulerena C_{60};
- prisustvo kiseonikovih atoma u premostnom nizu utiče na povećanje aktivnosti bis(pirolidino)fulerena i na smanjenje razlika u dejsvu između izomera sa istim kiseoničnim nizom; aktivnosti su gotovo nezavisne od tipa adicije, osim što se uočava da kod oba niza neznatno slabiju aktivnost u odnosu na ostale izomere imaju *cis*-2 bisadukti;
- kod alifatičnih jedinjenja, najaktivnija su dva izomera sa nizom dužine 8 i može se reći da, uglavnom, aktivnost opada sa produženjem niza; u sva tri niza gde postoje oba izomera, aktivniji je *cis*-2 od *cis*-3; zavisnost aktivnosti od tipa adicije mnogo je izraženija kod alifatičnih nizova;
- difulerenski adukt **180** je, očekivano, pokazao najvišu aktivnost, zbog dve aktivne fulerenske podstrukture i zbog činjenice da su te dve fulerenske podjedinice po tipu monoadukti.

4. EKSPERIMENTALNI DEO

Opšte napomene

Nomenklatura i asignacija: Alkilovani diaminski derivati imenovani su kao glicinski, odnosno diglicinski derivati, supstituisani premostnim nizom i zaštitnim grupama. Zbog lakšeg praćenja sintetičkih transformacija i spektralnih podataka, numeracija je vršena samo na ugljenicima premostnog niza, iako to u nekim slučajevima odstupa od IUPAC-ovih pravila nomenklature. Atomi glicinske podstrukture u spektralnim podacima obeleženi su oznakom ^{Gly}, a oznakama ^{Z} - atomi benziloksikarbonil-grupe, ^{Bn} - atomi benzil- grupe glicinata i ^{BOC} - atomi *terc*-butoksikarbonil-grupe. Pri asignaciji signala u protonskim spektrima sintetisanih bisfuleropirolidina oznake CH^{m} i $CH^{m'}$ odnose se na signale geminalnih protona na *m*-tom ugljenikovom atomu premostnog niza.

Reagensi i hemikalije: Svi polazni diaminoalkani upotrebljeni u sintezi diglicinskih supstrata poručeni su od Sigma Aldrich-a i korišćeni su sveži bez dodatne obrade. Svi rastvarači korišćeni u sintezama su sveže predestilovani, a slučajevi u kojima je bila potrebna dodatna obrada su posebno napomenuti u samom opisu procedure. Reagensi korišćeni u sintezama dobijeni od Sigma Aldrich-a i Merck-a, korišćeni su bez dodatne obrade.

Ferocen i TBAP korišćeni pri cikličnoj voltametriji fulerenskih derivata dobijeni su od Sigma Aldrich-a i korišćeni su u stanju u kom su isporučeni od dobavljača. Svi rastvarači korišćeni u eksperimentima ciklične voltametrije i u pripremi uzoraka za SEM su rastvarači HPLC čistoće, čuvani nad sitima od 3Å. Neposredno pre upotrebe degasirani su pod vakuumom.

Reagensi, standardi i metanol (HPLC čistoće) korišćeni pri određivanju antioksidativnog kapaciteta poručeni su od Merck-a. Za pripremu fulerozoma korišćen je komercijalni sojin lecitin.

Za pripremu uzoraka za snimanje UV/Vis spektara korišćen je toluen HPLC čistoće.

Za hromatografiju na tankom sloju (HTS) korišćen je silika-gel GH_{254}, Merck, a za dry-flash hromatogrfiju silika-gel (12-26 mesh), ICN.

Aparati: IR spektri (KBr pločice ili ATR) snimani su na spektrofotometru PERKIN-ELMER FT-IR 1725X. Vrednosti su date kao talasni brojevi, izraženi u cm^{-1}. Intenziteti traka označeni su sa (j)-jaka, (sr)-srednja i (sl)-slaba.

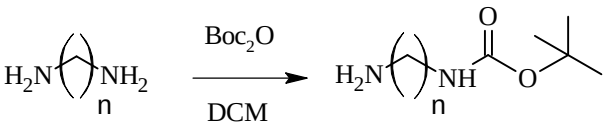
UV spektri jedinjenja i apsorbance rastvora prilikom određivanja antioksidativnog kapaciteta merene su na spektrofotometru *GBC-Cintra 40*.

^{1}H NMR spektri snimani su na spektrometrima VARIAN GEMINI-200 na 200 MHz i BRUKER AVANCE 500 MHz na 500 MHz, dok su ^{13}C NMR spektri snimani na istim spektrometrima na 50 MHz, odnosno 125 MHz, redom, u deuterisanim rastvaračima proizvođača Merck, naznačenim u daljem tekstu i uz TMS kao interni standard. Hemijska pomeranja izražena su u ppm (δ) jedinicama, a konstante kuplovanja (J) u Hz. 2D NMR spektri snimljeni su na spektrometru BRUKER AVANCE 500 MHz.
HRMS spektri snimani su na AGILENT 6210 LCESI-MS TOF spektrometru.

Sva elektrohemijska merenja izvršena su na elektrohemijskom radnom uređaju model CHI760b (CH Instruments, Austrin, Texas, SAD). Korišćen je troelektrodni sistem: elektroda od staklastog ugljenika kao radna elektroda, Ag/Ag^{+} kao referentna (srebrna žica u kontaktu sa 0,01 M $AgNO_3$ i 0,10 M TBAP u acetonitrilu) i platinska žica kao pomoćna elektroda. Radna ćelija je bila zapremine 5 cm^3.

Skenirajuća elektronska mikroskopija vršena je na JEOL JSM-840A mikroskopu (sa naponom ubrzanja 30kV) uz prethodno naparavanje uzorka zlatom u uređaju JFC 1100.

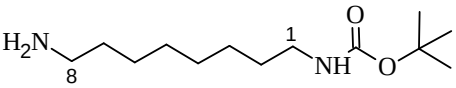
4.1. Sinteze mono-*terc*-butoksikarbonil-derivata polaznih diaminoalkana



Opšti postupak:

Za selektivnu zaštitu jedne amino grupe diaminoalkana prilagođen je ranije poznati postupak.[139] U rastvor 1,8-oktandiamina (5,00 g, 0,035 mol; 3 mol ekv.) u dihlormetanu (100 mL) ohlađen na ledenom kupatilu do 0 °C ukapavan je rastvor di-*terc*-butil-dikarbonata (BOC_2O, 2,29g, 0,0105 mol, 1 mol ekv.) u dihlormetanu (30 mL), u toku 2 sata i dobijena suspenzija ostavljena je na sobnoj temperaturi uz mešanje do završetka reakcije (56 h, HTS (SiO_2): razvijač EtOAc/MeOH/NH_4OH 9:1:1, izazivač CAM). Reakciona smeša je, zatim, uparena do suva, resuspendovana u etil-acetatu (100 mL) i isprana zasićenim rastvorom NaCl (6×50 mL). Vodeni ekstrakti su spojeni i isprani etil-acetatom (4×50 mL). Kombinovani organski slojevi osušeni su anhidrovanim Na_2SO_4, procеđeni i upareni do suva. Sirovi proizvodi prečišćeni su dry-flash hromatografijom na koloni silika-gela korišćenjem eluenata navedenih u daljem tekstu.

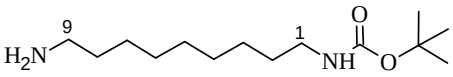
4.1.1. *terc*-Butil-(8-aminooktil)karbamat (147c) dobijen je po opisanom opštem postupku iz 1,8-oktandiamina (5,00 g, 0.035 mol; 3 mol ekv.) , BOC_2O (2,29g, 0,0105 mol, 1 mol ekv.) i CH_2Cl_2 (100 + 30 mL), nakon 2 h ukapavanja na ledu, 56 h mešanja na sobnoj temperaturi, i prečišćavanja sirovog proizvoda dry-flash hromatografijom na koloni silika-gela (eluent aceton/TEA 100:1), u obliku bezbojnog ulja (2,16 g, 84%).



IR (KBr): 3356 (j,š), 2918 (j), 2852 (j), 1684 (j), 1645(sr), 1554 (sr), 1519 (j), 1445 (sr), 1167 (j), 594 (j) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 4,93(*šs*, 1H, NH^{BOC}), 3,09 (*dd*, *J*=13,4; 6,6 Hz, 2H, CH_2^1), 2,67 (*t*, *J*=6,6 Hz, 2H, CH_2^8), 1,44 (*šs*, 13H), 1,30 (*šs*, 8H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 155,87 ($C{=}O^{BOC}$), 78,55 (C_q^{BOC}), 41,90 (C^8), 40,29 (C^1), 33,45 (C^7), 29,79 (C^2), 29,12; 28,99; 28,17(CH_3^{BOC}), 26,53; 26,48 ppm.

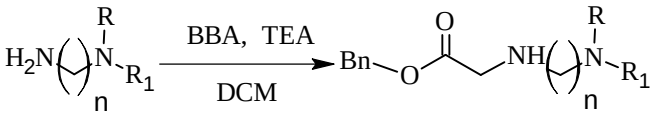
ESI-TOF-MS: *m/z*: izračunato za $C_{13}H_{29}N_2O_2$: 245,2224 $[M+H]^+$, izmereno 245,2224; izračunato za $C_{13}H_{28}N_2O_2Na$: 267,2043 $[M+Na]^+$, izmereno 267,2007.

4.1.2. *terc*-Butil-(9-aminononil)karbamat (147d) dobijen je po opisanom opštem postupku iz 1,9-nonandiamina (5,00 g, 0,032 mol; 3 mol ekv.), $(BOC)_2O$ (2,10 g, 0,010 mol, 1 mol ekv.) i CH_2Cl_2 (100+30 mL) posle 1,5 h ukapavanja na ledu, 56 h mešanja sa sobnoj temperaturi i prečišćavanja dry-flash hromatografijom (eluent: EtOAc/MeOH/NH_4OH 9:1:1) kao bezbojan uljasti proizvod (1,81 g, 73%).



IR (KBr): 3367 (j), 2923 (j), 2851 (j), 1683 (j), 1518 (j), 1465 (sr), 1267 (sr), 1248 (sr), 1166 (j), 781 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 4,60 (*šs*, 1H, NH^{BOC}), 3,10 (*dd*, *J*=12,8; 6,6 Hz, 2H, CH_2^1), 2,68 (*d*, *J*=6,8 Hz, 2H, CH_2^9), 2,12 (*šs*, 2H, H_2N), 1,44 (*šs*, 13H, $2CH_2$ + CH_3^{BOC}), 1,29 (*šs*, 10H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 156,00 ($C{=}O^{BOC}$), 78,91 (C_q^{BOC}), 41,95 (C^9), 40,53(C^1), 33,36 (C^8), 29,93 (C^2), 29,42; 29,30 (C^5), 29,15, 28,35(CH_3^{BOC}), 26,77; 26,69 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{14}H_{31}N_2O_2$: 259,2380 $[M+H]^+$, izmereno 259,2388; izračunato za $C_{14}H_{30}N_2O_2Na$: 281,2200 $[M+Na]^+$, izmereno 281,2197.

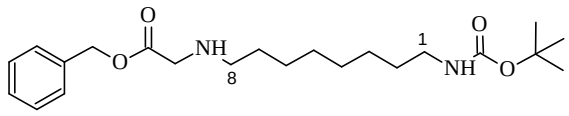
4.2. Alkilovanja primarnih amina pomoću benzil-bromacetata (BBA)



Opšti postupak:

U ohlađen rastvor mono-BOC zaštićenog diamina **147** (0,035 mol, 1 ekv) i TEA (2,83 g, 3,89 mL, 0,028 mol, 0,8 mol ekv.) u dihlormetanu (120 mL) ukapan je rastvor BBA (6,35 g, 4,35 mL, 0,028 mol, 0,8 mol ekv.) u dihlormetanu (60 mL) u toku 3,5 sati. Reakciona smeša ostavljena je na sobnoj temperaturi uz mešanje do završetka reakcije (~ 24 h, HTS: razvijač EtOAc, izazivač $KMnO_4$ i/ili CAM). Nakon uparavanja rastvarača sirovi proizvod prečišćen je dry-flash hromatografijom na koloni silika-gela korišćenjem eluenata navedenih u daljem tekstu.

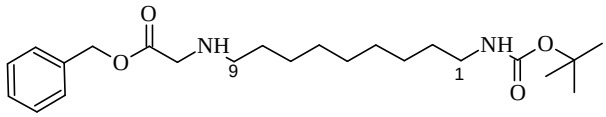
4.2.1. Benzil-*N*-(8-((*terc*-butoksikarbonil)amino)oktil)glicinat (148c) dobijen je po



opisanom opštem postupku iz amina **147c** (1,52 g, 5,88 mmol), TEA (0,48 g, 0,65 mL, 4,70 mmol), BBA (1,07 g, 0,73 mL, 4,70 mmol) i CH_2Cl_2 (30+15 mL). Eluiran je sa kolone silika-gela smesom toluen/etil-acetat 6:4. Po uparavanju rastvarača, izolovan je kao bezbojan uljasti proizvod (1,30 g, 70%).

IR (ATR): 3375 (j), 2973 (sr), 2924 (j), 2852 (sr), 1690 (j), 1657 (sr), 1577 (j), 1533 (j), 1474 (sl), 1383 (sr), 1251 (sr), 1179 (j) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,35 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,16 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 4,77 (*šs*, 1H, NH^{BOC}), 3,44 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,08 (*q*, *J*=6,4 Hz, 2H, CH_2^{1}), 2,58 (*t*, *J*=7,0 Hz, 2H, CH_2^{8}), 1,72 (*s*, 1H, NH^{Gly}), 1,44 (*šs*, 13H), 1,29 (*šs*, 8H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 172,30 ($C{=}O^{Gly}$), 155,84 ($C{=}O^{BOC}$), 135,46 (C_q^{Ar}), 128,40; 128,14 (CH^{Ar}), 78,64 (C_q^{BOC}), 66,24 (CH_2^{Bn}), 50,73 (CH_2^{Gly}), 49,33 (C^8), 40,35 (C^1), 29,80; 29,75; 29,15; 28,97; 28,20(CH_3^{BOC}), 26,88; 26,49 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{22}H_{37}N_2O_4$: 393,2748 $[M+H]^+$, izmereno 393,2768; izračunato za $C_{22}H_{36}N_2O_4Na$: 415,2567 $[M+Na]^+$, izmereno 415,2566.

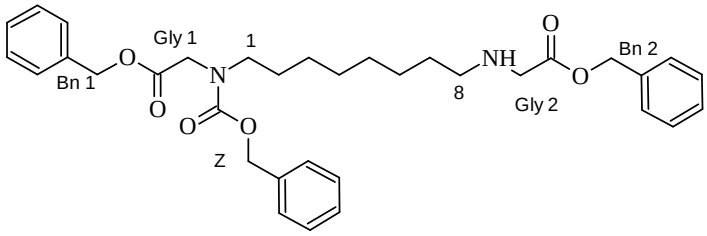
4.2.2. Benzil-*N*-(9-((*terc*-butoksikarbonil)amino)nonil)glicinat (148d) dobijen je po



opisanom opštem postupku iz amina **147d** (670 mg, 2,92 mmol, 1 mol ekv.), TEA (240 mg; 0,33 mL; 2,34 mmol; 0,8 mol ekv.), BBA (530 mg, 0,36 mL; 2,34 mmol; 0,8 mol ekv.) i CH_2Cl_2 (20+10 mL). Eluiran je smesom T/EA 1:1. Dobijen je kao bezbojan uljasti proizvod (620 mg, 65%).

IR (KBr): 3300 (š,sr), 2925 (sr), 2853 (sr), 1739 (sr), 1697 (j), 1508 (sr), 1248 (sr), 1167 (j) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,35 (*s*, 5H, CH^{Ar})), 5,16 (*s*, 2H, CH_2^{Bn})), 4,66 (*šs*, 1H, NH^{BOC}), 3,44 (*s*, 2H, CH_2^{Gly})), 3,08 (*q*, *J*=6,6 Hz, 2H, CH_2^{1}), 2,58 (*t*, *J*=7,0 Hz, 2H, CH_2^{9}), 2,30 (*šs*, 1H, NH^{Gly}), 1,44 (*šs*, 13H), 1,27 (*šs*, 10H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 172,30 ($C{=}O^{Gly}$), 155,91($C{=}O^{BOC}$), 135,50 (C_q^{Ar}), 128,45; 128,24; 128,20 (CH^{Ar}), 78,77 (C_q^{BOC}), 66,35 (CH_2^{Bn}), 50,73 (CH_2^{Gly}), 49,40 (C^9), 40,44 (C^1), 29,86; 29,77; 29,26; 29,21; 29,02; 28,26(CH_3^{BOC}), 26,97; 26,58 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{23}H_{39}N_2O_4$: 407,2904 $[M+H]^+$, izmereno 407,2906; izračunato za $C_{23}H_{38}N_2O_4Na$: 429,2724 $[M+Na]^+$, izmereno 429,2728.

4.2.3. Dibenzil-*N*-((benziloksi)karbonil)-*N,N'*-(oktan-1,8-diil)diglicinat (151c)

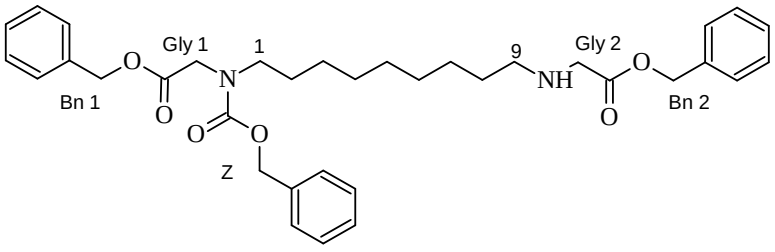


dobijen je po opisanom opštem postupku iz amina **150c** (570 mg, 1,34 mmol), TEA (107 mg; 0,15 mL; 1,07 mmol; 0,8 mol ekv.), BBA (245 mg; 0,17 mL; 1,07 mmol; 0,8 mol ekv.) i CH_2Cl_2 (10+5 mL), posle ukapavanja na 0°C u toku 45 min i mešanja na sobnoj temperaturi narednih 24 h. Eluiran je sa kolone silika-gela smesom toluen/etil-acetat 7:3. Dobijen je kao bledožuti uljasti proizvod (380 mg, 62%).

IR(KBr): 3064 (sl), 3032 (sl), 2927 (sr), 2853 (sr), 1741 (j), 1700 (j), 1608 (sl), 1497 (sl), 1455 (sr), 1427 (sr), 1363 (sl), 1211 (j), 1173 (j), 996 (sr), 735 (j), 696 (j) cm^{-1}.

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7,36-7,25 (*m*, 15H, CH^{Ar}), 5,16 (*s*, 4H, $CH_2^{Bn\ 1,2}$), 5,09; 5,08 (2*s*, 2H, CH_2^{Z}), 4,06; 3,99 (2*s*, 2H, CH_2^{Bn1}), 3,45 (*s*, 2H, CH_2^{Bn2}), 3,32 (*q*, *J*=6,9 Hz, 2H, CH_2^{1}), 2,58 (*t*, *J*=6,6 Hz, 2H, CH_2^{8}), 1,78 (*šs*, 1H, NH), 1,62-1,40 (*m*, 4H), 1,35-1,15 (*m*, 8H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 172,41 ($C{=}O^{Gly2}$), 169,62 ($C{=}O^{Gly1}$), 156,51; 155,75 ($C{=}O^{Z}$), 136,52 (C_q^{Z}), 135,57 (C_q^{Bn2}), 135,30 (C_q^{Bn1}), 128,53; 128,38; 128,29; 128,19; 127,85; 127,69 (CH^{Ar}), 67,30; 67,15 (CH_2^{Z}), 66,79; 66,71 (CH_2^{Bn1}), 66,40(CH_2^{Bn2}), 50,87(CH_2^{Gly2}), 49,47 (CH_2^{8}), 49,00 (CH_2^{1}), 48,83(CH_2^{Gly1}), 48,14($CH_2^{1'}$), 29,89; 29,26; 29,15; 29,08; 28,19; 27,82; 26,99; 26,49 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{34}H_{43}N_2O_6$: 575,3116 $[M+H]^+$, izmereno 575,3087.

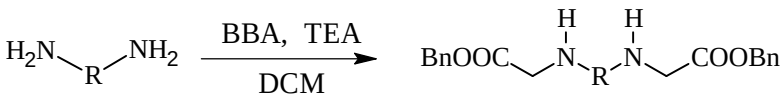
4.2.4. Dibenzil-*N*-((benziloksi)karbonil)-*N,N'*-(nonan-1,9-diil)diglicinat (151d)



dobijen je po opisanom opštem postupku iz amina **150d** (660 mg, 1,50 mmol; 1 mol ekv.), TEA (121 mg; 0,17 mL; 1,20 mmol; 0,8 mol ekv.), BBA (274 mg; 0,19 mL; 1,20 mmol; 0,8 mol ekv.) i CH_2Cl_2 (10+5 mL), posle ukapavanja na 0°C u toku 1 h i naknadnog mešanja na sobnoj temperaturi 48 h. Eluiran je sa kolone silika-gela smesom toluen/etila-acetat 1:1. Posle uklanjanja rastvarača pod sniženim pritiskom dobijeno je žuto ulje (410 mg, 46,5%).

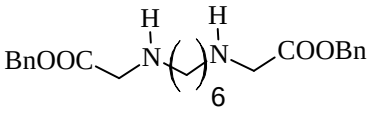
IR (ATR): 3438 (sl), 3332 (sl), 3065 (sl), 3034 (sl), 2930 (sr), 2857 (sr), 1744 (j), 1698 (j), 1571 (sr), 1496 (sr), 1408 (sr), 1219 (sr), 961 (sl), 761 (sr), 731 (sl), 702 (sr) cm^{-1}.
^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7,36-7,25 (*m*, 15H, CH^{Ar}), 5,16 (*s*, 4H, $CH_2^{Bn1,2}$), 5,09; 5,08 (*s*, 2H, CH_2^{Z}), 4,06; 3,98 (2*s*, 2H, CH_2^{Gly1}), 3,44 (*s*, 2H, CH_2^{Gly2}), 3,32 (*q*, *J*=6,9 Hz, 2H, CH_2^{1}), 2,58 (*t*, *J*=7,0 Hz, 2H, CH_2^{9}), 2,00 (*šs*, 1H, NH), 1,62-1,41 (*m*, 4H), 1,35-1,15 (*m*, 10H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 172,33 ($C{=}O^{Gly2}$), 169,60 ($C{=}O^{Gly1}$), 156,48; 155,73 ($C{=}O^{Z}$), 136,45 (C_q^{Z}), 135,54 (C_q^{Bn2}), 135,28 (C_q^{Bn1}), 128,49; 128,25; 128,16; 127,84; 127,65 (CH^{Ar}), 67,26; 67,11 (CH_2^{Z}), 66,68(CH_2^{Bn1}), 66,37 (CH_2^{Bn2}), 50,80 (CH_2^{Gly2}), 49,45 (CH_2^{9}), 48,96 (CH_2^{1}), 48,82 (CH_2^{Gly1}), 48,11 ($CH_2^{1'}$), 29,84; 29,24; 29,12; 28,17; 27,80; 27,00; 26,51 ppm.

4.3. Direktna sinteza dibenzil-diglicinata iz odgovarajućih diamina



Opšti postupak: u rastvor diamina (0,043 mol; 1 mol ekv.) i TEA (8,70 g; 11,9 mL; 0,086 mol; 2 mol ekv.) u dihlormetanu (250 mL), ohlađen na ledenom kupatilu na 0°C, ukapavan je rastvor BBA (17,9 g, 13,5 mL, 0,086 mol, 2 mol ekv.) u dihlormetanu (100 mL), u toku 4 h. Po završetku ukapavanja reakciona smeša ostavljena je uz mešanje na sobnoj temperaturi 24 h. Reakcije su praćene HTS-om (razvijač EtOAc ili EtOAc/MeOH 4:1; izazivač CAM). Po završenoj reakciji, proizvodi su prečišćeni dry-flash hromatografijom preko kolone silika-gela korišćenjem eluenata navedenih u daljem tekstu.

4.3.1. Dibenzil-*N*,*N*'-(heksan-1,6-diil)diglicinat (153a) dobijen je po opisanom opštem

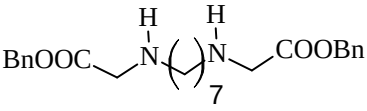


postupku iz 1,6-heksandiamina (5,00 g, 0,043mol), TEA (8,70 g; 11,9 mL; 0,086 mol), BBA (17,9 g, 13,5 mL, 0,086 mol) i CH_2Cl_2 (250+100 mL), posle 4 h ukapavanja na 0°C i naknadnog mešanja na sobnoj temperaturi 24 h. Eluiran je sa kolone silika-gela smesom EtOAc/MeOH 100:2 i po uparavanju rastvarača izolovan kao bezbojno ulje (5,30 g; 30%).

IR(ATR): 3390 (šj), 3037 (sl), 2933 (sr), 2852 (sr), 1656 (j), 1607(sr), 1573 (j), 1494 (sr), 1453 (sl), 1389 (sr), 1319 (sl), 1206 (sl), 1019 (sl), 738 (sr), 699 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR**

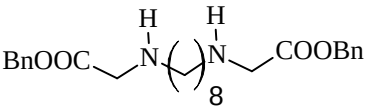
(200 MHz, $CDCl_3$): 7,30 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,15 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 3,42 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 2,57 (*t*, *J*=7,0 Hz, 2H, CH_2^{1}), 1,82 (*šs*, 1H, NH), 1,58-1,40 (*m*, 2H), 1,40-1,26 (*m*, 2H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 172,21 (C=O), 135,43 (C_q^{Ar}), 128,35; 128,11 (CH^{Ar}), 66,19 (CH_2^{Ar}), 50,65 (CH_2^{Gly}), 49,20 (CH_2^{1}), 29,66; 26,77 ppm. **ESI-TOF-MS: *m/z*:** izračunato za $C_{24}H_{33}N_2O_4$: 413,2435 $[M+H]^+$, izmereno 413,2434.

4.3.2. Dibenzil-*N*,*N*'-(heptan-1,7-diil)diglicinat (153b) dobijen je po opisanom opštem postupku iz 1,7-heptandiamina (2,00 g, 0,0154 mol), TEA (3,11 g; 4,26 mL; 0,031 mol), BBA (7,06 g; 4,83 mL; 0,31 mol) i CH_2Cl_2 (100+50 mL), ukapavanjem na 0°C i naknadnim mešanjem na sobnoj temperaturi 20 h. Eluiran je sa kolone silika-gela etil-acetatom. Uparavanjem rastvarača pod sniženim pritiskom, izolovan je bezbojan uljasti proizvod (1,77g; 27%).



IR (ATR): 3388 (šj), 3031 (sl), 2935 (sr), 2859 (sr), 1746 (sr), 1656 (j), 1582 (sr), 1491 (sr), 1456 (sr), 1388 (sr), 1329 (sr), 1218 (sr), 1080 (sl), 1045 (sl), 740 (sr), 701(sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,33 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,14 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 3,42 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 2,57 (*t*, *J*=7,1 Hz, 2H, CH_2^{1}), 1,90 (*s*, 1H, NH), 1,57-1,37 (*m*, 2H), 1,29 (*šs*, 2H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 172,12 (C=O), 135,37 (C_q^{Ar}), 128,27; 128,04 (CH^{Ar}), 66,11 (CH_2^{Bn}), 50,58 (CH_2^{Gly}), 49,20 (CH_2^{1}), 29,59; 28,97 (CH_2^{4}), 26,77 ppm. **ESI-TOF-MS: *m/z*:** izračunato za $C_{25}H_{35}N_2O_4$: 427,2591 $[M+H]^+$, izmereno 427,2585.

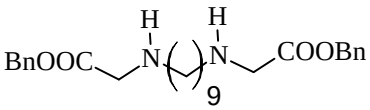
4.3.3. Dibenzil *N*,*N*'-(oktan-1,8-diil)diglicinat (153c) sintetisan je po opisanom opštem postupku iz 1,8-oktandiamina (250 mg, 1,73 mmol), TEA (350 mg; 0,48 mL; 3,466 mmol), BBA (793 mg; 0,54 mL; 3,466 mmol) i CH_2Cl_2 (12+6 mL), ukapavanjem na 0 °C u toku 4 h i naknadnim mešanjem na sobnoj temperaturi narednih 24 h. Nakon eluiranja sa kolone silika-gela smešom toluen/etil-acetat 1:1 i uparavanja rastvarača, izolovan je bezbojan uljasti proizvod (890 mg; 31%).



IR (ATR): 3339(šj), 3034sl), 2927(sr), 2854(sr), 1740(sr), 1668(j), 1457(sr), 1379(sr), 1343(sr), 1186(sl), 1080(sl), 740(sr), 699(sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,30 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,16 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 3,44 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 2,58 (*t*, *J*=7.1 Hz, 2H, CH_2^{1}), 1,94 (*s*, 1H, NH), 1,58-1,38 (*m*, 2H), 1,28 (*šs*, 4H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):**

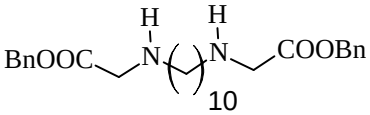
172,41 (C=O), 135,57 (C_q^{Ar}), 128,53, 128,29 (CH^{Ar}), 66,40 (CH_2^{Bn}), 50,85 (CH_2^{Gly}), 49,49 (CH_2^{1}), 29,88, 29,28, 27,02 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $[C_{26}H_{36}N_2O_4+H]^+$: 441,2748, izmereno 441,2749.

4.3.4. Dibenzil *N*,*N*'-(nonan-1,9-diil)diglicinat (153d) dobijen je po opisanom opštem postupku iz 1,9-nonandiamina (1,00 g, 6,00 mmol), TEA (1,21 g; 1,66 mL; 12,00 mmol), BBA (2,74 g; 1,90 mL; 12,00 mmol) i CH_2Cl_2 (50+25 mL), ukapavanjem na 0 °C u toku 4 h i mešanjem na sobnoj temperaturi narednih 24 h. Po eluiranju sa kolone silika-gela smešom toluen/etil-acetat 1:1 i uparavanju rastvarača, dobijeno je bezbojno ulje (890 mg; 33%).



IR (ATR): 3325 (sr,š), 3062 (sr), 3033(sr), 2923 (j), 2852 (j), 1737 (sr), 1657 (j), 1578 (j), 1491 (sl), 1459 (sr), 1393 (sr), 1329 (sl), 1182 (sr), 1023 (sl), 737 (sr), 699 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,35 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,16 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 3,43 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 2,58 (*t*, *J*=7,0 Hz, 2H, CH_2^{1}), 2,22 (*s*, 1H, NH), 1,58-1,38 (*m*, 2H), 1,27 (*šs*, 5H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 172,28 (C=O), 135,59 (C_q^{Ar}), 128,47; 128,22 (CH^{Ar}), 66,35 (CH_2^{Bn}), 50,78 (CH_2^{Gly}), 49,47 (CH_2^{1}), 29,82; 29,30; 29,26 (CH_2^{5}), 27,02 ppm.

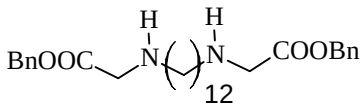
4.3.5. Dibenzil-*N*,*N*'-(dekan-1,10-diil)diglicinat (153e) sintetisan je po opisanom opštem postupku iz 1,10-dekandiamina (2,50 g, 0,0145 mol), TEA (2,93 g; 4,01 mL; 0,029 mol), BBA (6,65 g; 4,55 mL; 0,029 mol) i CH_2Cl_2 (90+45 mL), ukapavanjem na 0 °C u toku 5 h i mešanjem na sobnoj temperaturi narednih 43 h. Eluiran je sa kolone silika-gela etil-acetatom i nakon uparavanja rastvarača izolovan kao bezbojno ulje (1,49g; 21,6%).



IR (ATR): 3444 (jš), 2976 (j), 2939 (j), 1748 (j), 1473 (j), 1434 (sr), 1399 (sr), 1217 (j) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,34 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,15 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 3,43 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 2,58 (*t*, *J*=7,0Hz, 2H, CH_2^{1}), 1,89 (*šs*, 1H, NH), 1,60-1,40 (*m*, 2H), 1,26(*šs*, 6H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 172,22 (C=O), 135,48 (C_q^{Bn}), 128,36; 128,13 (CH^{Bn}), 66,20 (CH_2^{Bn}), 50,71 (CH_2^{Gly}), 49,36 (CH_2^{1}), 29,77; 29,22 (2C), 26,93 ppm.

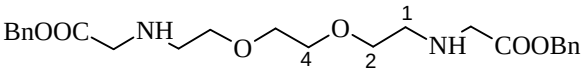
ESI-TOF-MS: *m/z*: izračunato za $C_{28}H_{42}N_2O_4$: 235,1567 $[M+2H]^{2+}$, izmereno: 235,1566; izračunato za $C_{28}H_{41}N_2O_4$: 469,3061 $[M+H]^+$, izmereno: 469,3054.

4.3.6. Dibenzil-*N*,*N*'-(dodekan-1,12-diil)diglicinat (153f) dobijen je po opisanom opštem postupku iz 1,12-dodekandiamina (3,00 g , 0,015 mol), TEA (3,02 g; 4,14 mL; 0,030 mol), BBA (6,86 g; 4,70 mL; 0,030 mol) i CH_2Cl_2 (94+47 mL), ukapavanjem na 0 °C u toku 4 h i naknadnim mešanjem na sobnoj temperaturi 30 h. Eluiran je sa kolone silika-gela smesom toluen/etil-acetat 1:1 i po uparavanju rastvarača dobijen kao bezbojno ulje (1,48 g; 20%).



IR (ATR): 3327 (sl), 3034 (sl), 2921 (j), 2851 (j), 1742 (j), 1656 (j), 1577 (sr), 1464 (sr), 1391 (sr), 1215(sr), 1188 (sr), 994 (sl), 736 (sr), 699 (sl) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,32 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,16 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 3,45 (*s*,2H, CH_2^{Gly}), 2,59 (*t*, *J*=7,0 Hz, 2H, CH_2^1), 1,71 (*s*, 1H, NH), 1,58-1,38 (*m*, 2H), 1,26 (*šs*, 8H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 172,41 (C=O), 135,54 (C_q^{Ar}), 128,49; 128,25 (CH^{Ar}), 66,35 (CH_2^{Bn}), 50,85 (CH_2^{Gly}), 49,51 (CH_2^1), 29,92; 29,42; 29,42; 29,37; 27,08 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{30}H_{46}N_2O_4$: 249,1723 $[M+2H]^{2+}/2$ izmereno: 249,1732; izračunato za $C_{30}H_{45}N_2O_4$: 497,3374 $[M+H]^+$, izmereno: 497,3372.

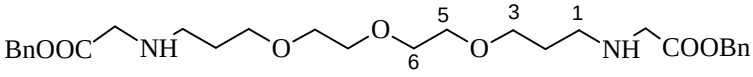
4.3.7. Dibenzil-*N*,*N*'-(3,6-dioksaoktan-1,8-diil)diglicinat (154) dobijen je po opisanom opšem postupku iz 3,6-dioksaoktan-1,8-diamina (4,06 g; 4,00 mL, 0,027 mol), TEA (5,53 g; 7,80 mL; 0,055 mol), BBA (12,6 g; 8,60 mL; 0,055 mol) i CH_2Cl_2 (160+80 mL), ukapavanjem na 0 °C u toku 5 h i naknadnim mešanjem na sobnoj temperaturi 24 h. Eluiran je sa kolone silika-gela smešom etil-acetat/metanol 9:1 i nakon uparavanja rastvarača izolovan je kao bezbojan uljasti proizvod (4,94 g, 40,6%).



IR (ATR): 3379 (šj), 3031 (sr), 2872 (j), 1745 (j), 1665 (j), 1456 (sr), 1353 (sr), 1198 (j), 1117 (j), 1023 (sl), 746 (sr), 702 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$):** 7,34 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,15 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 3,61 (*s*, 2H, CH_2^4), 3,60 (*t*, *J*=5,0 Hz, 2H, CH_2^2), 3,51 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,31 (*šs*, 1H, NH), 2,83 (*t*, *J*=5,0 Hz, 2H, CH_2^1) ppm. **^{13}C NMR(125MHz, $CDCl_3$):** 171,89 (C=O), 135,50 (C_q^{Ar}), 128,50; 128,28; 128,26 (CH^{Ar}),

70,22; 70,04($CH_2^{2,4}$) 66,48 (CH_2^{Bn}), 50,62 (CH_2^{Gly}), 48,63 (CH_2^{1}), ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{24}H_{33}N_2O_6$: 445,2333 $[M+H]^+$, izmereno 445,2318; izračunato za $C_{24}H_{32}N_2O_6Na$: 467,2153 $[M+Na]^+$, izmereno 467,2134.

4.3.8. Dibenzil-*N,N'*-(4,7,10-trioksatridekan-1,13-diil)diglicinat (156) sintetisan je po opisanom opštem postupku iz 4,7,10-trioksatridekan-1,13-diamina (4,02 g; 4,00 mL; 0,018 mol), TEA (3,68 g; 5,04 mL, 0.036 mol), BBA (8,34 g; 5,72 mL; 0,036 mol) i CH_2Cl_2 (112+56 mL), posle 6 h ukapavanja i 20 h mešanja na sobnoj temperaturi. Eluiran je sa kolone silika-gela smešom etil-acetat/metanol 4:1. Po uparavanju rastvarača, izolovan je bezbojan uljasti proizvod (1,54 g, 32,7%).



IR (ATR): 3379 (j), 3340 (sl), 3064 (sl), 3033 (sl), 2941 (sr), 2868 (š,sr), 1742 (j), 1665 (j), 1458 (sr), 1350 (sr), 1212 (j), 1184 (j), 1150 (j), 968 (sl), 750 (sr), 701 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,35 (*s*, 5H, CH^{Ar}), 5,16 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 3,66-3,50 (*m*, 6H, $CH_2^{3,5,6}$), 3,44 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 2,69 (*t*, *J*=6,6 Hz, 2H, CH_2^{1}), 1,87 (*šs*, 1H, NH), 1,77 (*qui*, *J*=6,6 Hz, 2H, CH_2^{2}) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 172,33 (C=O), 135,59 (C_q^{Ar}), 128,53; 128,29 (CH^{Ar}), 70,50; 70,10 ($CH_2^{5,6}$), 69,52 (CH_2^{3}), 66,39 (CH_2^{Bn}), 50,91 (CH_2^{Gly}), 46,81 (CH_2^{1}), 29,86 (CH_2^{2}), ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{28}H_{42}N_2O_7$: 259,1490 $[M+2H]^{2+}/2$, izmereno 259,1498; izračunato za $C_{28}H_{40}N_2O_7Na$: 539,2728 $[M+Na]^+$, izmereno 539,2733; izračunato za $C_{28}H_{41}N_2O_7$: 517,29083 $[M+H]^+$, izmereno 517,2911.

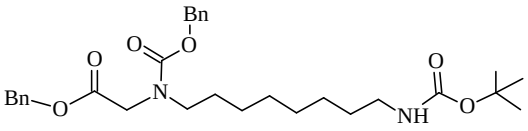
4.4. Zaštita sekundarnih amina benziloksi-karbonil grupom (Z)



Opšti postupak:[140] rastvoru amina (0,35 mmol; 1 mol ekv) i TEA (1,05 mmol; 3 mol ekv) u dihlormetanu (20 mL), ohlađenom na ledenom kupatilu na 0 °C, dodavan je rastvor benzil-hlorformijata (0,38 mmol; 1,1 mol ekv) u dihlormetanu (5 mL). Zatim je smeša ostavljena na sobnoj temperaturi do završetka reakcije (HTS na silika-gelu,

razvijač PhMe/EtOAc 9:1 do 1:1). Prečišćavanje dry-flash hromatografijom (eluenti PhMe/EtOAc 9:1 do 1:1).

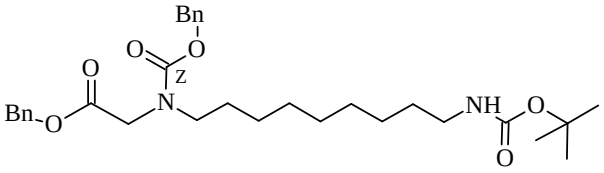
4.4.1. Benzil-*N*-((benziloksi)karbonil)-*N*-(8-((*terc*-butooksikarbonil)amino)oktil)-



-glicinat (149c) sintetisan je po opisanom opšem postupku iz amina **148c** (1,50 g, 3,82 mmol), TEA (1,16 g; 1,59 mL; 11,46 mmol), benzil-hlorformijata (0,716 g; 0,705 mL; 4,20 mmol) i dihlormetana (160+40 mL). Eluiran je sa kolone silika-gela smešom toluen/etil-acetat 1:1 kao bezbojno ulje (1,87 g, 93%).

IR(KBr): 2928 (sr), 2855 (sl), 1749 (sr), 1697 (j), 1508 (sr), 1243 (j), 1167 (j), 1001(sr), 750 (sr), 697 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,34-7,14 (*m*, 10H, CH^{Ar}), 5,17; 5,16 (2*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 5,09; 5,08 (*2s*, 2H, CH_2^{Z}), 4,59 (šs, 1H, NH), 4,06; 3,98 (2*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,33 (*q*, *J*=6,9 Hz, CH_2^{1}), 3,08 (*q*, *J*=6,2 Hz, 2H, CH_2^{8}), 1,44 (*šs*, 13 H), 1,27-1,22 (*m*, 8H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 169,62 ($C{=}O^{Gly}$), 156,49 ($C{=}O^{Z}$), 155,93 ($C{=}O^{BOC}$), 155,75($C{=}O^{Z}$), 136,47 (C_q^{Z}), 135,34 (C_q^{Bn}), 128,47; 128,35; 128,29; 128,14; 127,85; 127,82; 127,63 (CH^{Ar}), 78,78 (C_q^{BOC}), 67,26; 67,11 (CH_2^{Z}), 66,73; 66,68 (CH_2^{Bn}), 48,99; 48,78; 48,07 ($CH_2^{Gly,\ 8}$), 40,40 (CH_2^{1}), 29,84(CH_2^{2}), 28,99; 28,28 (CH_3^{BOC}), 28,11; 27,75; 26,51; 26,40, ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{30}H_{42}N_2O_6Na$: 549,2935 $[M+Na]^+$, izmereno 549,2930.

4.4.2. Benzil-*N*-((benziloksi)karbonil)-*N*-(9-((*terc*-butooksikarbonil)amino)nonil)-

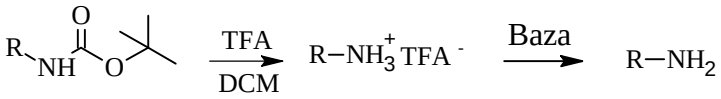


-glicinat (149d) sintetisan je po opisanom opštem postupku iz amina **148d** (750 mg, 1,85 mmol), TEA (560 mg; 0,77 mL; 5,535 mmol), benzil-hlorformijata (350 mg; 0,340 mL, 2,030 mmol) i dihlormetana (75+20 mL). Eluiran je sa kolone silika-gela smešom toluen/etil-acetat 7:3 i nakon uparavanja rastvarača izolovan kao bezbojno ulje (810 mg, 81%).

IR(KBr): 3300 (šsr), 2927 (sr), 2854 (sr), 1749 (sr), 1697 (j), 1508 (sr), 1244 (j), 1167 (j), 997 (sr), 750 (j), 696 (j) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,34-7,26 (*m*, 10H, CH^{Ar}), 5,17; 5,16 (*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 5,09; 5,08 (*s*, 2H, CH_2^{Z}), 4,56 (*šs*, NH), 4,06; 3,99(2*s*,

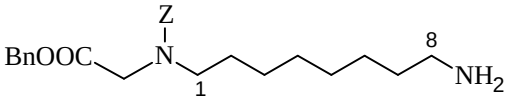
2H, CH_2^{Gly}), 3,33 (*q*, *J*=6,4 Hz, 2H, CH_2^{1}), 3,08 (*q*, *J*=6,4 Hz, 2H, CH_2^{9}), 1,44 (*šs*, 13H), 1,26-1,22 (*m*, 10H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 169,66 ($C{=}O^{Gly}$), 156,53 ($C{=}O^{Z}$), 155,95 ($C{=}O^{BOC}$), 155,77 ($C{=}O^{Z}$), 136,52(C_q^{Z}), 135,30 (C_q^{Bn}), 128,53; 128,35; 128,20; 127,89; 127,69 (CH^{Ar}), 78,89 (C_q^{BOC}), 67,31; 67,17 (CH_2^{Z}), 66,79; 66,73 (CH_2^{Bn}), 49,02 (CH_2^{Gly}), 48,85 (CH_2^{9}), 48,16 (CH_2^{Gly}), 40,49 (CH_2^{1}), 29,93 (CH_2^{2}), 29,28; 29,06; 28,33 (CH_3^{BOC}), 28,19; 27,82; 26,62; 26,53, ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{31}H_{44}N_2O_6Na$: 563,3092 $[M+Na]^+$, izmereno 563,3079.

4.5. Deprotekcija primarnih amina zaštićenih *terc*-butoksikarbonil-grupom (BOC)



Opšti postupak: zaštićeni amin (1,50 mmol) rastvoren je u dihlormetanu (1,50 mL), dodata mu je TFA (1,50 mL) i smeša je ostavljena da se meša 24 h na sobnoj temperaturi. Rastvarači su uklonjeni iz smeše destilacijom pod sniženim pritiskom na rotacionom vacuum uparivaču i tragovi TFA uklonjeni su kouparavanjem sa toluenom (7 x 10 mL). Slobodni amin dobija se neutralizacijom rastvora TFA soli u dihlormetanu (30 mL) 10%-nim rastvorom Na_2CO_3 (2×15 mL), ispiranjem zasićenim rastvorom NaCl (2×10 mL) sušenjem preko anh. Na_2SO_4, ceđenjem i uparavanjem dihlormetana do suva.

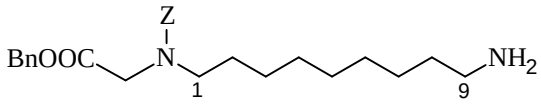
4.5.1.Benzil-*N*-(8-aminooktil)-*N*-(benziloksikarbonil)glicinat (150c) sintetisan je po opisanom opštem postupku iz amina **149c** (810 mg, 1,54 mmol), u prinosu od 570 mg (87%), kao bezbojno ulje.



IR(ATR): 3331 (sr), 3065(sl), 3032 (sl), 2931 (j), 2857 (sr), 1750 (sr), 1703 (j), 1544 (sr), 1458 (sr), 1238 (sr), 1003 (sl), 739 (sr), 700 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,38-7,23 (*m*, 10H, CH^{Ar}), 6,34 (*šs*, NH), 6,00 (*šs*, NH), 5,16-5,14 (*m*, CH_2^{Bn}), 5,09; 5,07; 4,66 (3*s*, CH_2^{Z}), 4,05; 3,98; 3,86(3*s*, CH_2^{Gly}), 3,37-3,26 (*m*, CH_2^{1}), 3,21-3,05; 2,65-2,58 (2*m*, CH_2^{8}), 2,39 (*šs*, NH_2), 1,6-1,1 (*m*, 12H) ppm. **^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$):** 169,64 ($C{=}O^{Bn}$), 155,78($C{=}O^{Z}$), 141,16 ($C{=}O^{Z}$), 136,51; 136,50;

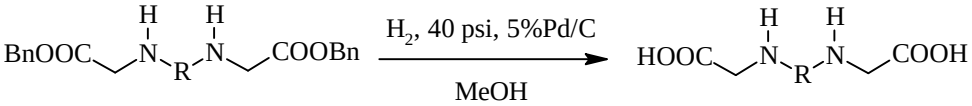
136,19; 135,21; 135,22 (C_q^{Ar}), 128,51; 128,47; 128,36; 128,18; 128,13; 127,80; 127,67; 127,33; 126,82 (CH^{Ar}), 67,48; 67,31; 67,17 (CH_2^{Z}), 66,73; 64,89 (CH_2^{Bn}), 49,00 (CH_2^{Gly}), 48,82 (CH_2^{1}), 48,14 (CH_2^{Gly}), 41,82; 39,26; 33,18; 29,86; 29,28; 29,17; 28,30; 28,17; 27,79; 26,58; 26,46, ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{25}H_{35}N_2O_4$: 427,2591 $[M+H]^+$, izmereno 427,2570.

4.5.2. Benzil-*N*-(9-aminononil)-*N*-(benziloksikarbonil)glicinat (150d) sintetisan je po opisanom opštem postupku iz amina **149d** (810 mg, 1,50 mmol), u prinosu od 660 mg (99%), kao bezbojno ulje.



IR(ATR): 3303(sl,š), 3065(sl), 3033(sl), 2925(j), 2853(sr), 1749(sl), 1691(j), 1656(j), 1548(sr), 1454(sr), 1424(sr), 1365(sl), 1216(j), 1141(sr), 1101(sr), 1004(sr), 951(sl), 914(sl), 879(sl), 821 (sl), 768(sr), 732(j), 696(j) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):** 7,35-7,23 (*m*, 10H, CH^{Ar}), 6,35 (*šs*, NH), 6,00 (*šs*, NH), 5,16; 5,15; 5,14 (3*s*, 2H, CH_2^{Bn}), 5,09; 5,07; 4,66 (3*s*, 2H, CH_2^{Z}), 4,05; 3,98; 3,86 (3*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,37-3,26 (*m*, CH_2^{1}), 3,21-3,05; 2,66-2,59 (2*m*, 2H, CH_2^{9}), 2,32 (*šs*, NH_2), 1,6-1,1 (*m*, 14H) ppm.
^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): 169,62 ($C=O^{Gly}$), 155,75($C=O^{Z}$), 141,24 ($C=O^{Z}$), 136,17; 135,32 (C_q^{Ar}), 128,45; 128,33; 128,14; 128,09; 127,76; 127,63; 127,27; 126,78 (CH^{Ar}), 67,44; 67,28; 67,13 (CH_2^{Z}), 66,77; 64,77 (CH_2^{Bn}), 48,98 (CH_2^{Gly}), 48,80 (CH_2^{1}), 48,12 (CH_2^{Gly}), 41,88; 39,28; 33,34; 29,28; 29,20; 29,06; 28,17; 27,79; 26,64; 26,49, ppm.

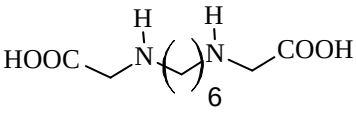
4.6. Hidrogenolize dibenzil-estara diglicinskih derivata



R: $-(CH_2)_n-$ (n=6-10, 12); $-C_6O_2-$; $-C_{10}O_3-$

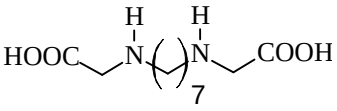
Opšti postupak: u rastvor dibenzil-estra (2,50 mmol) u metanolu (100 mL) dodat je katalizator 5% Pd/C (10 % u odnosu na masu supstrata) i dobijena suspenzija hidrogenizovana 24 h pod pritiskom od 40 psi. Po završetku reakcije, reakciona smeša je zasićena argonom, suspenzija procеđena i iz dobijenog rastvora metanol uklonjen uparavanjem na vakuum uparivaču.

4.6.1. *N,N'*-(1,6-heksandiil)diglicin (152a). Hidrogenolizom dibenzil-estra **153a** (1,03g, 2,50 mmol) po opisanom opštem postupku dobijena je uljasta dikiselina **152a** (490 mg, 84 %).



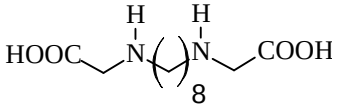
IR (ATR): 3027 (sr), 2845(sr), 1608 (sr), 1570 (j), 1388 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, D_2O):** 3,59 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,05 (*t*, *J*=7,8 Hz, 2H, CH_2^1), 1,79-1,64 (*m*, 2H), 1,45-1,40 (*m*, 2H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 174,20 (C=O), 51,82 (CH_2^{Gly}), 49,98 (CH_2^1), 27,91; 27,82 ppm. **ESI-TOF-MS: *m/z*:** izračunato za $C_{10}H_{22}N_2O_4$: 234,1580 $[M+H]^+$, izmereno 233,1484.

4.6.2. *N,N'*-(1,7-heptandiil)diglicin (152b). Hidrogenolizom dibenzil-estra **153b** (1,77 g, 4,15 mmol) po opisanom opštem postupku dobijena je dikiselina **152b** (740 mg, 72,5%), kao uljasti proizvod.



IR (ATR): 2929 (j), 2854 (j), 2362 (sr), 1620 (j), 1570 (j), 1469 (sr), 1375 (j), 1321 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, D_2O):** 3,62 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,05 (*t*, *J*=7,6 Hz, 2H, CH_2^1), 1,82-1,45 (*m*, 2H), 1,38 (*šs*, 3H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 173,95 (C=O), 51,64 (CH_2^{Gly}), 50,11 (CH_2^1), 30,26; 28,00; 27,97 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{11}H_{23}N_2O_4$: 247,1652 $[M+H]^+$, izmereno 247,1640; izračunato za $C_{11}H_{22}N_2O_4Na$: 269,1472 $[M+Na]^+$, izmereno 269,1464.

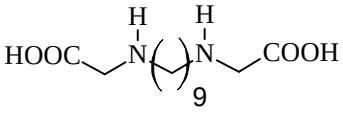
4.6.3. *N,N'*-(1,8-oktandiil)diglicin (152c). 1^o Hidrogenolizom dibenzil-estra **151c** (1,28 g, 2,23 mmol) po opisanom opštem postupku dobijena je dikiselina **152c** (430 mg, 74%).



2^o Hidrogenolizom dibenzil-estra **153c** (238 mg, 0,054 mmol) po opisanom opštem postupku dobijena je dikiselina **152c (**110 mg, 78%**).**

IR (KBr):3026 (sr), 2914 (j), 2847 (j), 2362 (sr), 1609 (j), 1573 (j), 1449 (sr), 1418 (j), 1320 (sr), 1301 (sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, D_2O):** 3,58 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,02 (*t*, *J*=7,6 Hz, 2H, CH_2^1), 1,80-1,60 (*m*, 2H), 1,35 (*s*, 4H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 174,46 (C=O), 51,90 (CH_2^{Gly}), 50,24 (CH_2^1), 30,59; 28,22; 28,19 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{12}H_{25}N_2O_4$: 261,1809 $[M+H]^+$, izmereno 261,1796; izračunato za $C_{12}H_{24}N_2O_4Na$: 283,1628 $[M+Na]^+$, izmereno 283,1620.

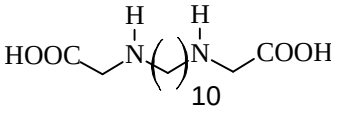
4.6.4. *N,N'*-(1,9-nonandiil)diglicin (152d). 1^{o} Hidrogenolizom dibenzil-estra **153d** (820mg, 1,80 mmol) po opisanom opštem postupku dobijena je dikiselina **152d** (390 mg, 79%).



2^{o} Hidrogenolizom dibenzil-estra **151d** (64 mg, 0,11 mmol) po opisanom opštem postupku dobijena je dikiselina **152d** (23 mg, 77%) .

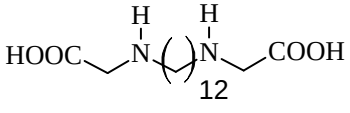
IR (ATR): 3201(sl), 3037(sl), 2924(sr), 2851(sr), 1621(j), 1570(j), 1498(sl), 1466(sr), 1375(j), 1307(sr), 597(sr) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, D_2O):** 3,58 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,03 (*t*, *J*=7,9 Hz, 2H, CH_2^{1}), 1,82-1,50 (*m*, 2H), 1,33 (*šs*, 5H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 174,20 (C=O), 51,79 (CH_2^{Gly}), 50,20 (CH_2^{1}), 30,79; 30,68; 28,24; 28,10 ppm. **ESI-TOF-MS: *m/z*:** izračunato za $C_{13}H_{28}N_2O_4$: 138,1019 $[M+2H]^{2+}/2$, izmereno: 138,1010; izračunato za $C_{13}H_{27}N_2O_4$: 275,1965 $[M+H]^{+}$, izmereno: 275,1953.

4.6.5. *N,N'*-(1,10-dekandiil)diglicin (152e). Hidrogenolizom dibenzil-estra **153e** (1,02g, 2,18 mmol) po opisanom opšem postupku dobijena je dikiselina **152e** (500 mg, 79%) .



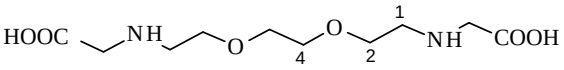
IR (ATR): 2922 (j), 2850 (j), 1741 (sl), 1578 (j), 1446 (sl), 1392 (sr), 1326 (sl), 1217 (sl) cm^{-1}. **^{1}H NMR (200 MHz, D_2O):** 3,58 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,03 (*t*, *J*=7,9 Hz, 2H, CH_2^{1}), 1,80-1,50 (*m*, 2H), 1,31 (*šs*, 6H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 174,26 (C=O), 51,82 (CH_2^{Gly}), 50,26 (CH_2^{1}), 30,99; 30,81; 28,32; 28,17 ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{14}H_{30}N_2O_4$: 145,1097 $[M+2H]^{2+}/2$, izmereno: 145,1098; izračunato za $C_{14}H_{29}N_2O_4$: 289,2122 $[M+H]^{+}$, izmereno: 289,2110.

4.6.6. *N,N'*-(1,12-dodekandiil)diglicin (152f). Hidrogenolizom dibenzil-estra **153f** (480 mg, 0,97 mmol) po opisanom opštem postupku dobijena je dikiselina **152f** (290 mg, 95%) .



IR (ATR): 3066 (sl), 2920 (j), 2851 (j), 1617 (sr), 1576 (j), 1496 (sl), 1465 (sl), 1440 (sl), 1381 (sr), 1321 (sl), 1305 (sl), 595 (sl), 569 (sl) cm^{-1}. ^{1}H NMR (200 MHz, D_2O-susp.): 3,53 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 2,97 (*t*, *J*=7,6 Hz, 2H, CH_2^{1}), 1,90-1,52 (*m*, 2H), 1,29 (*šs*, 8H) ppm. **^{13}C NMR(50 MHz, $CDCl_3$):** 174,69 (C=O), 52,13 (CH_2^{Gly}), 50,36 (CH_2^{1}), 31,26; 31,14; 30,90; 28,42 (2 CH_2) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{16}H_{34}N_2O_4$: 159,1254 $[M+2H]^{2+}/2$, izmereno: 159,1258; izračunato za $C_{16}H_{33}N_2O_4$: 317,2435 $[M+H]^{+}$, izmereno: 317,2428.

4.6.7. *N,N'*-(3,6-dioksaoktan-1,8-diil)diglicin (155). Hidrogenolizom dibenzil-estra

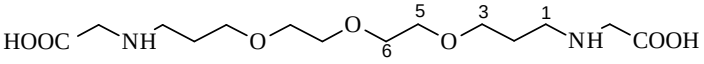


154 (1,61 g, 3,622 mmol) po opisanom opštem postupku dobijeno je bezbojno ulje dikiseline 155 (940 mg, 98%). **IR(ATR):** 3093(š,sr), 2955 (sl), 2891(sr), 1626 (j), 1573(j), 1462(sl), 1417(sr), 1371 (j), 1310 (sr), 1242(sl), 1211 (sl), 1119 (j), 1085 (sr), 868 (sl), 600 (sl), 563 (sl) cm^{-1}. **^{1}H NMR** (500 MHz, CD_3OD): 3,82 (*t*, *J*=5,0 Hz, 2H, CH_2^{2}), 3,73 (*s*, 2H, CH_2^{4}), 3,61 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,29 (*t*, *J*=5,0 Hz, 2H, CH_2^{1}) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, CD_3OD): 171,55 (C=O), 71,13 (CH_2^{4}), 66,95 (CH_2^{2}), 50,43 (CH_2^{Gly}), 48,16 (CH_2^{1}),ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{10}H_{21}N_2O_6$: 265,1394 $[M+H]^+$, izmereno 265,1387; izračunato za $C_{10}H_{20}N_2O_6Na$: 287,1214 $[M+Na]^+$, izmereno 287,1196.

COSY: 3,82 (*t*, CH_2^{2}) ↔ 3,29 (*t*, CH_2^{1}) ppm.

HSQC: 71,13 (CH_2^{4}) ↔ 3,73 (*s*, CH_2^{4}); 66,95 (CH_2^{2}) ↔ 3,82 (*t*, CH_2^{2});
50,43 (CH_2^{Gly}) ↔ 3,61 (*s*, CH_2^{Gly}), 48,16 (CH_2^{1}) ↔3,29 (*t*, CH_2^{1}) ppm.

4.6.8. *N,N'*-(4,7,10-trioksatridekan-1,13-diil)diglicin (157). Hidrogenolizom dibenzil-

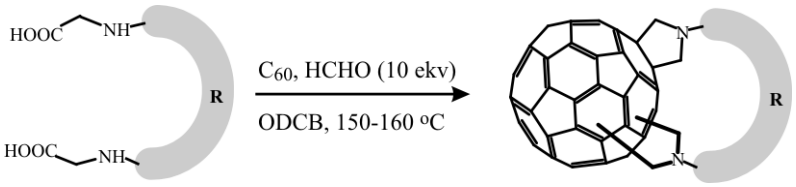


estra **156** (840 mg, 1,626 mmol) po opisanom opštem postupku dobijeno je bezbojno ulje dikiseline **157** (530 mg, 97 %). **IR(ATR):** 3315 (š,sr), 3064 (š,sr), 2926 (j), 2874 (j), 1740 (sl), 1620 (j), 1600 (j), 1454 (sl), 1395 (j), 1324 (sr), 1243 (sl), 1208 (sl), 1134 (š,sr), 733 (sl), 697 (sl), cm^{-1}. **^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD):** 3,69-3,62 (*m*, 6H, $CH_2^{3,5,6}$), 3,52 (*s*, 2H, CH_2^{Gly}), 3,18 (*t*, *J*=5,0 Hz, 2H, CH_2^{1}), 2,01-1,96 (*m*, 2H, CH_2^{2}) ppm. **^{13}C NMR(125 MHz, CD_3OD):** 171,28 (C=O), 71,50 ($CH_2^{5,6}$); 71,73 (CH_2^{3}), 50,98 (CH_2^{Gly}), 48,32 (CH_2^{1}), 27,22 (CH_2^{2}) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{14}H_{30}N_2O_7$: 169,1021 $[M+2H]^{2+}/2$, izmereno 169,1017; izračunato za $C_{14}H_{29}N_2O_7$: 337,1969 $[M+H]^+$, izmereno 337,1954; izračunato za $C_{14}H_{28}N_2O_7Na$: 359,1789 $[M+Na]^+$, izmereno 359,1772.

COSY: 3,69-3,62 (*m*, $CH_2^{3,5,6}$) ↔ 2,01-1,96 (*m*, CH_2^{2});
3,18 (*t*, CH_2^{1}) ↔ 2,01-1,96 (*m*, CH_2^{2}) ppm.

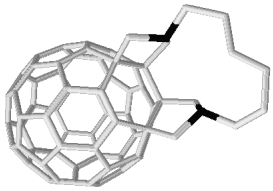
HSQC: 71,50 ($CH_2^{5,6}$) ↔ 3,69-3,62 (*m*, $CH_2^{3,5,6}$);
71,73 (CH_2^{3}) ↔ 3,69-3,62 (*m*, $CH_2^{3,5,6}$); 50,98 (CH_2^{Gly}) ↔ 3,52 (*s*, CH_2^{Gly});
48,32 (CH_2^{1}) ↔3,18 (*t*, CH_2^{1}); 27,22 (CH_2^{2}) ↔ 2,01-1,96 (*m*, CH_2^{2}) ppm.

4.7. Sinteze premošćenih bis-pirolidinskih adukata fulerena C_{60}

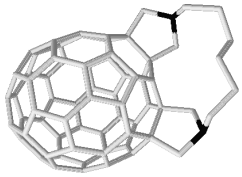


Opšti postupak: suspenzija C_{60} (300 mg, 0,416 mmol), diglicinskog supstrata (0,416 mmol; 1 mol ekv.) i paraformaldehida (125 mg, 4,160 mmol, 10 mol ekv.) u ODCB (100 mL) mešana je na 150-160 ^{o}C u toku 3-5 sati. Po završetku reakcije, ohlađena reakciona smeša tretirana je istom zapreminom petrol-etra i direktno nanešena na kolonu silika-gela. Posle razdvajanja smese dry-flash hromatografijom uz eluente navedene u daljem tekstu i uparavanja rastvarača rotacionim vakuum uparivečem, svaki od proizvoda dodatno je prečišćen taloženjem dietil-etrom ili metanolom iz visoko koncentrovanog CH_2Cl_2/CS_2 rastvora. Svi proizvodi dobijaju se u obliku braon praha.

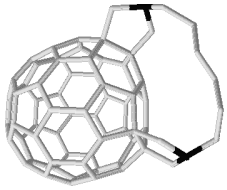
4.7.1. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih heksametilenskim nizom



158, *cis*-1, 3,9%



159, *cis*-2, 0,2%



160, *cis*-3, 2,8%

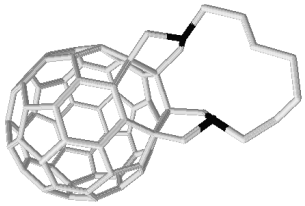
U reakciji C_{60} (160 mg, 0,222 mmol), dikiseline **152a** (50,4 mg, 0,222 mmol) i paraformaldehida (70 mg, 2,220 mmol) u ODCB (50 mL), nakon 5 h zagrevanja na 150-160 °C i prečišćavanja preko kolone silika-gela izolovani su preostali C_{60} (eluiran toluenom; 49,0 mg; 31%) i sledeći proizvodi, nabrojani po redosledu eluiranja: bisadukt **158** (*cis*-1-izomer, 7,5 mg, 3,9%, eluiran smešom toluen/etil-acetat 9:1), bisadukt **160** (*cis*-3-izomer, 5,5 mg, 2,8%, eluiran smešom toluen/etil-acetat 9:1) i bisadukt **159** (*cis*-2-izomer, 0,4 mg, 0,2%, eluiran smešom toluen/etil-acetat 8:2). Usled nestabilnosti i malog prinosa, proizvodi su okarakterisani samo UV spektroskopijom.

Bisadukt 158 (*cis*-1): UV/Vis (toluen): λ_{max} (ε)= 330 (29000); 403 (6900); 428 (6000); 620 (340); 653 (320); 684 (300); 715 (280) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$).

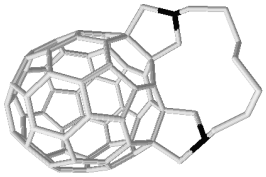
Bisadukt 159 (*cis*-2): UV/Vis (toluen): λ_{max} (ε)= 305 (38000); 372 (5100, rame); 448 (5100); 483 (3000); 578 (900); 643 (420); 679 (280) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$).

Bisadukt 160 (*cis*-3): UV/Vis (toluen): λ_{max} (ε)=300 (50000, prevoj); 331 (32000, rame); 390 (10000); 431 (2900); 467 (2000); 548 (800); 657 (360); 732 (280) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$).

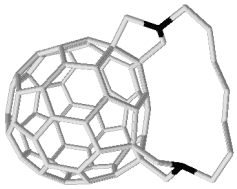
4.7.2.Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih heptametilenskim nizom



161, *cis*-1, 2,7%



162, *cis*-2, 5,9%



163, *cis*-3, 11,7%

Reakcijom C_{60} (292 mg, 0,406 mmol), dikiseline **152b** (100 mg, 0,406 mmol) i paraformaldehida (120 mg, 4,06 mmol) u ODCB (100 mL) posle 6 h zagrevanja na 150-160 °C i prečišćavanja dry-flash hromatografijom, izolovan je preostali C_{60} (120,4 mg, 41%, eluiran smesom petrol-etar/toluen 1:1) i premošćeni bisadukti (ukupno74,5 mg, 20,3%, navedeni po redosledu eluiranja), od kojih je bisadukt **161** (*cis*-1 izomer, 9,9 mg, 2,7%), eluiran smešom toluen/etil-acetat 95:5, bisadukt **163** (*cis*-3 izomer, 43 mg, 11,7%), eluiran smešom toluen/etil-acetat 9:1 i bisadukt **162** (*cis*-2 izomer, 22 mg, 5,9%) eluiran smešom toluen/etil-acetat 9:1. Svi proizvodi prečišćeni su taloženjem dietil-etrom iz koncentrovanog rastvora (CH_2Cl_2/CS_2).

Bisadukt 161 (*cis*-1): $\boldsymbol{R_f}$=0,50 (PhMe). **IR (ATR):** 2924 (j), 1566 (sr), 1340 (sr) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 329 (31000); 403 (6800); 428 (5800); 610 (240); 650 (220); 677 (180); 714 (180) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,74 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,55 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,95 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,43 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,25 (*dd*, *J*=9,5; 13,5 HZ, 2H, $CH^{1,7}$), 2,97 (*dd*, *J*=6,0; 13,5 Hz, 2H, $CH^{1',7'}$), 2,20-2,00 (*m*, 4H), 1,85-1,60 (*m*, 6H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 151,97 (2C), 151,42 (2C), 150,20 (2C), 149,01 (2C), 148,10 (1C), 147,05 (2C), 146,89 (2C), 146,41 (2C), 146,19 (1C); 146,15 (2C), 145,55 (2C), 145,37 (2C),

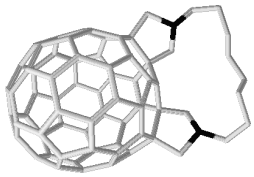
145,07 (2C), 144,64 (2C), 144,26 (2C), 144,08 (2C), 144,02 (2C), 143,81 (2C), 143,22 (2C), 143,09 (2C), 142,78 (2C); 142,46 (2C); 142,42 (1C); 142,37 (2C), 142,05 (2C), 141,74 (2C), 140,84 (2C), 137,99 (1C), 135,18 (2C), 134,96 (2C), 67,68 ($2C_{sp3}^{full}$), 66,28 ($2CH_2^{pyrr}$), 66,14 ($2C_{sp3}^{full}$), 65,36 ($2CH_2^{pyrr}$), 52,74 ($2C^{1,7}$), 27,53 (C^4) , 26,04 (2C), 23,60 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: Izračunato za $C_{71}H_{23}N_2$: 903,1856 $[M+H]^+$, izmereno 903,1823.

Bisadukt 162 (*cis*-2): R_f=0,02 (PhMe). **IR (ATR):** 2914 (j), 1574 (sl), 1335 (sr) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 305 (37000), 373 (5000), 449 (4900), 489 (3200), 585 (1100), 643 (520), 682 (340) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,92 (*dd*, *J*=11,5; *J*=2,7 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,36 (*dd*, *J*=10,5; *J*=2,7 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,96 (*d*, *J*=10,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,83 (*ddd*, *J*=4,5; 8,5; 12,5 Hz, 2H, $CH^{1,7}$), 3,55 (*d*, *J*=11,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 2,84 (*dt*, *J*=11,0; 5,0 Hz, 2H, $CH^{1',7'}$), 2,26 (*heptet*, *J*=7,0 Hz, 2H), 2,10-1,97 (*m*, 2H); 1,97-1,83 (*m*, 4H), 1,83-1,70 (*m*, 2H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 160,18 (2C), 155,92 (2C), 149,06 (2C), 148,83 (1C), 148,80 (1C), 147,29 (2C), 146,75 (2C), 146,61 (1C), 146,50 (2C); 146,50 (2C), 146,15 (2C), 145,98 (2C), 145,83 (2C), 145,70 (2C), 145,37 (2C), 145,09 (2C), 145,02 (2C), 144,67 (2C), 144,57 (2C), 144,12 (2C), 144,12 (2C); 143,92 (2C); 143,92 (2C); 142,71 (2C), 141,72 (2C), 140,73 (2C), 137,71 (2C), 133,11 (2C), 132,46 (2C), 129,40 (1C), 69,72 ($2C_{sp3}^{full}$), 69,55 ($2CH_2^{pyrr}$), 69,47 ($2C_{sp3}^{full}$), 66,71 ($2CH_2^{pyrr}$), 52,14 ($C^{1,7}$), 29,60 (2C), 28,35 (C^4), 27,92 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: Izračunato za $C_{71}H_{23}N_2$: 903,1856 $[M+H]^+$, izmereno 903,1830.

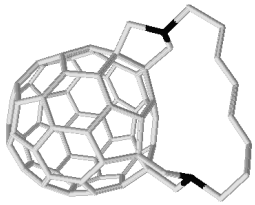
Bisadukt 163 (*cis*-3): R_f=0,02 (PhMe). **IR (ATR):** 2926 (j), 1507 (sl), 1334 (sr) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 301 (49000, prevoj); 332 (32000, rame); 391 (10000); 435 (3800), 469 (2300), 554 (1300), 657 (450), 729 (310) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,59 (*dd*, *J*=11,0; *J*=2,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,48 (*dd*, *J*=10,5; *J*=2,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,31 (*d*, *J*=10,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,56 (*d*, *J*=11,0 Hz, 2H CH^{pyrr}), 3,50 (*ddd*, J=7,0; 8,5; 11,5 Hz, 2H, $CH^{1,7}$), 2,81 (*ddd*, *J*=3,5; 7,5; 11,5 Hz, 2H, $CH^{1'}$), 1,95-1,83 (*m*, 2H), 1,83-1,64 (m, 4H), 1,64-1,53 (*m*, 4H) ppm. **^{13}C NMR, (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 154,70 (2C); 150,10 (2C); 148,85 (2C); 148,21 (2C); 148,13 (2C); 147,85 (2C); 147,43 (2C); 146,64 (2C); 146,46 (2C); 146,03 (2C); 146,02 (2C); 145,75 (2C);

145,72 (2C); 145,53 (2C); 144,88 (2C); 144,79 (2C); 144,68 (2C); 142,20 (2C), 142,14 (2C), 141,98 (2C), 141,50 (2C), 141,43 (2C), 139,63 (2C), 138,31 (2C), 135,94 (2C), 134,62 (2C), 134,45 (2C), 130,70 (2C), 71,47 ($2C_{sp3}^{full}$), 69,51($2CH_2^{pyrr}$), 67,84 ($2C_{sp3}^{full}$), 65,08 ($2CH_2^{pyrr}$), 51,58 ($2C^{1,7}$), 28,37 (C^4), 27,88 (2C); 24,38 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: Izračunato za $C_{71}H_{23}N_2$: 903,1856 $[M+H]^+$, izmereno 903,1843.

4.7.3. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih oktametilenskim nizom



164, *cis*-2, 14,8%



165, *cis*-3, 11,5%

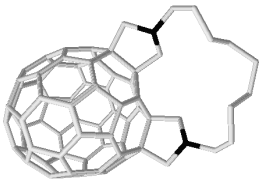
Reakcijom C_{60} (138 mg, 0,192 mmol, 1 mol ekv), dikiseline **152c** (50 mg, 0,192 mmol, 1mol ekv) i paraformaldehida (58 mg, 1,920 mmol; 10 mol ekv) u ODCB (45 mL), posle 4 h zagrevanja na 150-160 °C i prečišćavanja dry-flash hromatografijom, izolovan je preostali C_{60} (ukupno 58,8 mg (42,6%), eluiran smešom petrol-etar/ toluen 1:1) i dva premošćena bisadukta (ukupno 46,3 mg, 26,3%): bisadukt **165** (*cis*-3 izomer, 20,2 mg, 11,5%) i bisadukt **164** (*cis*-2 izomer, 26,1 mg, 14,8%), oba eluirana toluenom i navedena po redosledu eluiranja. Proizvodi su nakon uparavanja eluenta na rotacionom vakuum uparivaču prečišćeni taloženjem dietil-etrom iz koncentrovanog CH_2Cl_2/CS_2 rastvora.

Bisadukt 164 (*cis*-2): R_f=0,21 (PhMe). **IR (ATR):** 2931 (j), 2855 (sr), 2786 (j), 1574 (sl), 1513 (sl), 1463 (sr), 1341 (sr), 1170 (sr), 768 (sl) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 307 (38000), 370 (4700), 447 (4600), 484 (2700), 575 (860), 645 (400), 681 (250) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,54 (*dd*, *J*=9,0 Hz, *J*=1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,20 (*dd*, *J*=8,5; *J*=1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,44 (*d*, *J*=8,5Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,23(*td*, *J*=7,0; 4,5 Hz, 2H, $CH^{1,8}$), 3,04 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 2,63 (*šd*, *J*=11,0 Hz, 2H, $CH^{1',8'}$), 2,37-2,25 (*m*, 2H), 1,94-1,83 (*m*, 2H), 1,76-1,65 (*m*, 4H), 1,62-1,52 (*m*, 2H), 1,46-1,35 (*m*, 2H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 160,12 (2C), 155,35 (2C), 149,14 (2C), 148,84 (1C), 148,81 (1C), 147,57 (2C), 146,78 (3C), 146,70 (2C), 146,65 (2C), 146,65 (2C), 146,36 (2C), 146,31 (2C), 146,09 (2C), 145,78 (2C), 145,46 (2C),

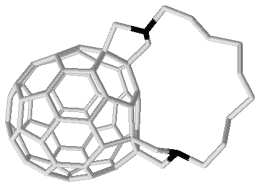
145,24 (2C), 145,14 (2C), 144,60 (2C), 144,53 (2C), 144,12 (2C), 144,02 (2C), 144,01 (2C), 143,10 (2C), 141,53 (2C), 140,82 (2C), 138,66 (2C), 133,87 (2C), 133,05 (2C), 130,68 (1C), 67,36 ($2C_{sp3}^{full}$), 67,33 ($2CH_2^{pyrr}$), 67,00 ($2C_{sp3}^{full}$), 65,15 ($2CH_2^{pyrr}$), 51,94 ($C^{1,8}$), 27,85 (2C), 27,49 (2C); 22,96 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: Izračunato za $C_{72}H_{25}N_2$: 917,2012 $[M+H]^+$, izmereno 917,2009.

Bisadukt 165 (*cis*-3): R_f=0,38 (PhMe). **IR (ATR):** 2923 (j), 2851 (sr), 2785 (j), 1505 (sr), 1453 (sr), 1427 (sr), 1334 (sr), 1304 (sl), 1151 (sr), 1115 (sr), 757 (sl) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 299 (51000, prevoj), 333 (33000, rame), 393 (10000), 434 (2900), 465 (2000), 555 (900), 656 (380), 731 (300) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,28 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,27 (*d*, *J*=9,0 Hz 2H, CH^{pyrr}), 3,88 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,18 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,15 (*q*, *J*=6,0 Hz, 2H, $CH^{1,8}$), 2,71 (*šd*, *J*=11,5 Hz, 2H, $CH^{1',8'}$), 2,35-2,24 (*m*, 2H), 1,83-1,65 (*m*, 6H), 1,29-1,01 (*m*, 4H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 153,89 (2C), 149,14 (2C), 148,93 (2C), 148,45 (2C), 148,10 (2C), 147, 75 (2C), 147,71 (2C), 146,79 (2C), 146,52 (2C), 146,15 (2C), 145,94 (2C), 145,86 (2C), 145,59 (2C), 145,57 (2C), 144,96 (2C), 144,84 (2C), 144,61 (2C), 142,97 (2C), 142,03 (2C), 142,02 (2C), 142,01 (2C), 141,66 (2C), 139,69 (2C), 138,11 (2C), 136,98 (2C), 135,36 (2C), 134,59 (2C), 130,03 (2C), 69,09 ($2C_{sp3}^{full}$), 68,41 ($2CH_2^{pyrr}$), 65,58 ($2C_{sp3}^{full}$), 64,63 ($2CH_2^{pyrr}$), 51,90 ($C^{1,8}$), 29,56 (2C), 28,78 (2C); 25,23 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: Izračunato za $C_{72}H_{25}N_2$: 917,2012 $[M+H]^+$, izmereno 917,2005.

4.7.4. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih nonametilenskim nizom



166, *cis*-2, 13,4%



167, *cis*-3, 9,5%

Reakcijom C_{60} (263 mg, 0,365 mmol, 1 mol ekv), dikiseline **152d** (100 mg, 0,365 mmol, 1 mol ekv) i paraformaldehida (110 mg, 3,65 mmol, 10 mol ekv) u ODCB (90 mL), posle 3 h zagrevanja na 150-160 °C i prečišćavanja dry-flash hromatografijom, izolovani su neizreagovali C_{60} (85,2 mg, 32,4%, eluiran smešom petrol-etar/ toluen 1:1)

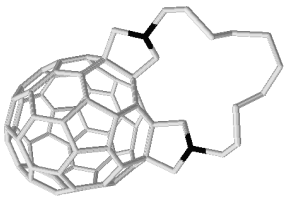
i dva premošćena bisadukta (ukupno 77,5 mg, 22,9%, navedena po redosledu eluiranja), od kojih je bisadukt **167** (*cis*-3 izomer, 32,2 mg, 9,5%) eluiran smešom petrol-etar/toluen 1:9 i bisadukt **166** (*cis*-2 izomer, 45,3 mg, 13,4 %) eluiran toluenom. Proizvodi su posle uparavanja rastvarača prečišćeni su taloženjem dietil-etrom iz koncentrovanog rastvora (CH_2Cl_2/CS_2).

Bisadukt 166 (*cis*-2): R_f=0,32 (PhMe). **IR (ATR):** 2917 (j), 2849 (sr), 2763 (j), 1511 (j), 1450 (j), 1377 (sl), 1341 (j), 1312 (sr), 1114 (sr), 765 (sl), 729 (sl), 707 (sl), 524 (j) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=307 (40000), 374 (5200), 442 (5100), 484 (3100), 570 (1000), 643 (460), 681(290) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,68 (*dd*, *J*=9,5; 1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,27 (*dd*, *J*=9,5; 1,5 Hz 2H, CH^{pyrr}), 3,54 (*d*, *J*=9,5Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,23 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,21 (*td*, *J*=12,0; 4,0 Hz, 2H, $CH^{1,9}$), 2,67 (*dt*, *J*=12,0; 4,0 Hz, 2H, $CH^{1',9'}$), 2,00-1,50 (*m*, 14H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 159,65 (2C), 156,04 (2C), 149,15 (2C), 148,85 (1C), 148,80 (1C), 147,73 (1C), 147,49 (2C), 147,17 (2C), 147,03 (2C), 146,80 (2C), 146,64 (2C), 146,39 (2C), 146,02 (2C), 145,79 (2C), 145,64 (2C), 145,41 (2C), 145,19 (2C), 145,14 (2C), 144,74 (2C), 144,67 (2C), 144,19 (2C), 144,07 (2C), 144,01 (2C), 143,10 (2C), 141,54 (2C), 140,86 (2C), 138,89 (2C), 133,45 (2C), 132,13 (2C), 129,20 (1C), 68,67; 67,77 i 67,63 ($4C_{sp3}^{full}$ + $4CH_2^{pyrr}$), 54,84 ($C^{1,9}$), 29,00 (2C), 28,78 (C^5), 27,42 (2C), 27,07 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: Izračunato za $C_{73}H_{27}N_2$: 931,2169 $[M+H]^+$, izmereno 931,2180.

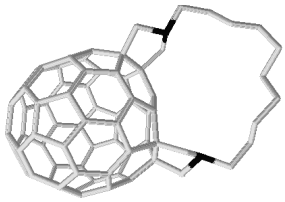
Bisadukt 167 (*cis*-3): R_f=0,44 (PhMe). **IR:** 2923 (j), 2848 (sr), 2776 (j), 1513 (sl), 1451 (sr), 1336 (j) 1308 (sr), 1146 (sr), 1119 (j), 763 (sr) 524 (j) cm^{-1}. **UV/Vis** (toluen): λ_{max} (ε)= 300 (48000, prevoj), 332 (34000, rame), 390 (9800), 430 (3700), 466 (2200), 550 (1200), 657 (410), 727 (300) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2): 4,37 (*dd*, *J*=9,5; 1,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,36 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,81 (*dd*, *J*=8,5; 1,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,26 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,14 (*td*, *J*=11,5; 3,5 Hz, 2H, $CH^{1,9}$), 2,67 (*dt*, *J*=11,5; 4,0 Hz, 2H, $CH^{1',9'}$), 2,07-1,96 (*m*, 2H), 1,83-1,65 (*m*, 4H), 1,63-1,42 (*m*, 6H), 1,39-1,28 (*m*, 2H) ppm. **^{13}C NMR** (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2): 153,78 (2C), 149,67 (2C), 149,01 (2C), 148,53 (2C), 148,25 (2C), 148,06 (2C), 147,78 (2C), 146,91 (2C), 146,43 (2C), 146,20 (2C), 146,05 (2C), 145,94 (2C), 145,67 (2C), 145,65 (2C),

145,12 (2C), 144,95 (2C), 144,75 (2C), 142,11 (2C), 142,10 (2C), 141,93 (2C), 141,86 (2C), 141,68 (2C), 139,73 (2C), 138,24 (2C), 137,14 (2C), 134,95 (2C), 134,20 (2C), 130,49 (2C), 69,29 ($2C_{sp3}^{full}$), 69,07 ($2CH_2^{pyrr}$), 66,90 ($2CH_2^{pyrr}$), 65,62 ($2C_{sp3}^{full}$), 53,43 ($C^{1,9}$), 29,13 (C^5), 28,89 (2C), 28,45 (2C), 25,13 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: Izračunato za $C_{73}H_{27}N_2$: 931,2169 $[M+H]^+$, izmereno 931,2181.

4.7.5. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih dekametilenskim nizom



168, *cis*-2, 11,0%



169, *cis*-3, 5,4%

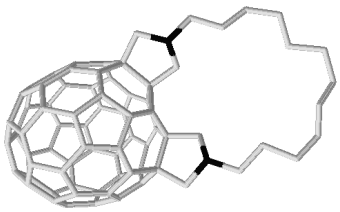
Reakcijom C_{60} (500 mg, 0,694 mmol, 1 mol ekviv.), dikiseline **152e** (200 mg, 0,694 mmol, 1 mol ekviv.) i paraformaldehida (208 mg, 6,940 mmol, 10 mol ekviv.) u ODCB (140 mL), posle 3 h zagrevanja na 150-160 °C i prečišćavanja dry-flash hromatografijom, izolovani su preostali C_{60} (142 mg, 38,0%, eluiran smešom toluen/petrol-etar 1/1) i dva premošćena bisadukta (ukupno 107,0 mg, 16,4%), navedena po redosledu eluiranja: bisadukt **169** (*cis*-3 izomer, 35,1 mg, 5,4%) i bisadukt **168** (*cis*-2 izomer, 71,9 mg, 11,0%), oba eluirana toluenom. Prečišćeni su, nakon uparavanja toluene, taloženjem dietil-etrom iz koncentrovanog rastvora (CH_2Cl_2/CS_2).

Bisadukt 168 (*cis*-2): R_f=0,44 (PhMe). **IR (ATR):** 2926 (j), 2852 (sr), 2798 (sr), 1738 (sr), 1680 (sr), 1537(sl), 1460 (sr), 1432 (sr), 1343 (sr), 1171(sr), 1118 (sl), 771 (sl), 528 (sl), cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 305 (48000), 373 (4500), 447 (4300), 483 (2500), 572 (830), 640 (390), 702 (250) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,44 (*dd*, *J*=9,0; *J*=1,5 Hz, 1H, CH_2^{pyrr}), 4,22 (*dd*, *J*=9,0; *J*=1,5 Hz, 1H, CH_2^{pyrr}), 3,44 (*d*, *J*=9,0 Hz, 1H, CH_2^{pyrr}), 3,37 (*d*, *J*=9,0 Hz, 1H, CH_2^{pyrr}), 2,99 (*ddd*, J=4,5; 8,5; 12,5 Hz, 2H, $CH^{1,10}$), 2,85 (*ddd*, J=4,5; 8,5; 13,0 Hz, 2H, $CH^{1',10'}$), 2,05-1,95 (*m*, 2H), 1,88-1,69 (*m*, 4H), 1,65-1,45 (*m*, 10H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 159,82 (2C), 155,97 (2C), 149,22 (2C), 148,90 (1C), 148,86 (1C), 147,70 (1C), 147,60 (2C), 147,25 (2C), 147,06 (2C), 146,84 (2C), 146,81 (2C), 146,48 (2C),

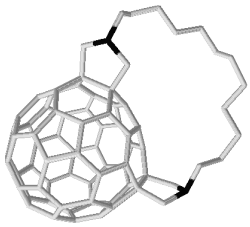
146,15 (2C), 145,99 (2C), 145,73 (2C), 145,53 (2C), 145,26 (2C), 145,23 (2C), 144,72 (2C), 144,68 (2C), 144,22 (2C), 144,14 (2C), 144,06 (2C), 143,19 (2C), 141,58 (2C), 140,90 (2C), 138,91 (2C), 133,70 (2C), 132,59 (2C), 130,08 (1C), 68,25; 67,47 i 67,13 ($4C_{sp3}^{full}$ + $4CH_2^{pyrr}$), 52,63 ($C^{1,10}$), 28,07 (2C), 27,83 (2C), 27,23 (2C), 25,89 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{74}H_{29}N_2$: 945,2325 $[M+H]^+$, izmereno: 945,2317.

Bisadukt 169 (*cis*-3): R_f=0,65 (PhMe). **IR (ATR):** 2923(j), 2850(sr), 2785(j), 2334(sr), 1505(sr), 1453(sl), 1427(sr) cm^{-1}. **UV/Vis (PhMe):** λ_{max} (ε) = 429 (3600), 465 (2200), 552 (1000), 650 (410), 727 nm (300) ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,36 (*dd*, *J*=9,5; 1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}); 4,35 (*dd*, *J*=9,5; 1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}); 3,79 (*d*, *J*= 9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}); 3,36 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}); 3,01 (*ddd*, *J*=11,5; 9,5; 4,0 Hz, 2H, $CH^{1,10}$); 2,82 (*ddd*, *J*=11,5; 5,5; 4,5 Hz, 2H, $CH^{1',10'}$); 2,02-1,92 (*m*, 2H); 1,82-1,72 (*m*, 2H); 1,72-1,63 (*m*, 2H); 1,50-1,42 (*m*, 10H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** δ =153,68 (2C), 149,81 (2C), 149,03 (2C), 148,56 (2C), 148,27 (2C), 148,06 (2C), 147,80 (2C), 146,96 (2C), 146,28 (2C), 146,21 (2C), 146,05 (2C), 145,95 (2C), 145,69 (2C), 145,59 (2C), 145,17 (2C), 144,94 (2C), 144,77 (2C), 143,06 (2C), 142,09 (2C), 142,08 (2C), 142,06 (2C), 141,59 (2C), 139,75 (2C), 138,26 (2C), 137,27 (2C), 134,98 (2C), 133,95 (2C), 130,59 (2C), 69,26 ($2C_{sp3}^{full}$), 68,48 ($2CH_2^{pyrr}$), 67,74 ($2CH_2^{pyrr}$), 65,79 ($2C_{sp3}^{full}$), 53,02 ($C^{1,10}$), 27,52 (2C), 27,05 (2C), 26,98 (2C), 25,73 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{74}H_{29}N_2$: 945,2325 $[M+H]^+$, izmereno: 945,2316.

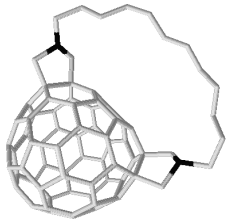
4.7.6. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih dodekametilenskim nizom



170, *cis*-2, 6,2%



171, *e*, 6,5%



172, *trans*-4, 17,7%

Reakcijom C_{60} (300 mg, 0,416 mmol, 1 mol ekv), dikiseline **152f** (132 mg, 0,416 mmol, 1 mol ekv) i paraformaldehida (125 mg, 4,160 mmol, 10 mol ekv) u ODCB (100 mL), posle 3 h zagreavanja na 150-160 °C i prečišćavanja dry-flash hromatografijom,

izolovani su preostali C_{60} (126 mg, 42,0%, eluiran smešom petrol-etar/toluen 1:1) i sledeći premošćeni bisadukti (ukupno 121,8 mg, 32,3%, navedeni po redosledu eluiranja): bisadukt **171** (*e*-izomera, 26,4 mg, 6,5%, eluiran smešom petrol-etar/toluen 2:8), bisadukt **172 (***trans*-4- izomer, 71,9 mg, 17,7%, eluiran smešom petrol-etar/toluen 1:9) i bisadukt **170** (*cis*-2-izomer, 25,2 mg, 6.2 %, eluiran toluenom). Svi proizvodi prečišćeni su taloženjem dietil-etrom iz visoko koncentrovanih rastvora u CH_2Cl_2/CS_2.

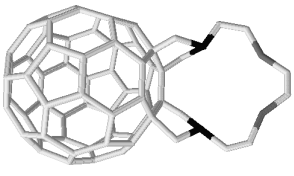
Bisadukt 170 (*cis*-2): R_f=0,49 (PhMe). **IR (ATR):** 2920 (j), 2862 (sr), 2780 (sr), 1524 (sl), 1430 (sl), 1345 (sr), 1169 (sr), 1110 (sl), 768 (sl), 526 (sr), cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=306 (39000), 371 (5200), 446 (5000), 483 (300), 570 (900), 640 (420), 683 (280) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,04 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,99 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,69 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,67 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 2,88 (*dt*, *J*=11,5; 7,0 Hz, 2H, $CH^{1,12}$), 2,82 (*dt*, *J*=11,5; 7,0 Hz, 2H, $CH^{1',12'}$) 1,84 (*quint*, *J*=7,5 Hz, 4H), 1,68-1,56 (*m*, 4H), 1,50-1,42 (*m*, 12H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 159,02 (2C), 156,11 (2C), 149,20 (2C), 148,82 (1C), 148,75 (1C), 147,69 (1C), 147,49 (4C), 147,42 (2C), 146,93 (2C), 146,83 (2C), 146,43 (2C), 146,08 (2C), 145,69 (2C), 145,66 (2C), 145,61 (2C), 145,27 (2C), 145,12 (2C), 144,76 (2C), 144,58 (2C), 144,37 (2C), 144,13 (2C), 144,00 (2C), 142,97 (2C), 141,56 (2C), 140,89 (2C), 138,83 (2C), 133,80 (2C), 132,91 (2C), 129,56 (1C), 67,69 ($2CH_2^{pyrr}$), 67,49 ($2CH_2^{pyrr}$), 66,89 ($2C_{sp3}^{full}$), 66,71 ($2C_{sp3}^{full}$), 54,16 (C^1), 28,22 (2C), 28,20 (2C), 27,23 (2C), 26,96 (2C), 26,30 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{76}H_{33}N_2$: 973,2638 $[M+H]^+$, izmereno 973,2630.

Bisadukt 171 (*e*): R_f=0,80 (PhMe). **IR (ATR):** 2921 (sr), 2853 (sr), 2788 (sl), 1733 (sl), 1462 (sr), 1370 (sl), 1470 (sl), 1276 (sr), 764 (j) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=317 (42000, prevoj), 407 (6800), 424 (6400), 452 (5900), 550 (1600), 591 (1100), 625 (550), 710 (210) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,32 (*dd*, *J*=10,0; 1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,05 (*s*, 2H, CH_2^{pyrr}), 3,82 (*s*, 2H, CH_2^{pyrr}), 3,73 (*dd*, *J*=8,5; 1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 2,95 i 2,94 (2*t*, *J*=5,5 Hz, 4H, $CH_2^{1,12}$), 1,80-1,60 (*m*, 8H), 1,45-1,20 (*m*, 12H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 159,21 (2C), 154,54 (2C), 153,36 (2C), 152,51 (2C), 149,60(1C), 148,77 (2C), 148,05 (2C), 147,63(1C), 147,49 (2C), 147,49 (2C), 147,31 (2C), 147,12 (2C), 145,94 (2C), 145,70 (2C), 145,12 (2C),

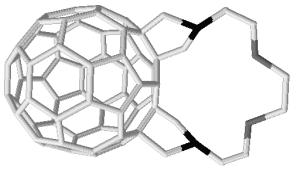
144,97 (2C), 144,59 (2C), 144,51 (2C), 144,32 (2C), 143,48 (2C), 143,26 (2C), 142,24 (2C), 141,54 (2C), 141,48 (2C), 141,15 (2C), 140,91 (2C), 138,88 (2C), 136,58 (2C), 135,70 (2C), 70,34($2C_{sp3}^{full}$), 69,68 (C_{sp3}^{full}), 69,27 (C_{sp3}^{full}), 68,19 (CH_2^{pyrr}), 66,75 ($2CH_2^{pyrr}$), 65,41 (CH_2^{pyrr}), 53,34 i 51,60 ($C^{1,12}$), 30,28 (2C), 30,25 (2C), 29,86 (2C), 29,61 (2C), 28,95 (2C), 28,37 (2C) 28,07 (2C), 27,27 (2C), 26,44 (2C), 25,33 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{76}H_{33}N_2$: 973,2638 $[M+H]^+$, izmereno 973,2645.

Bisadukt 172 (*trans*-4): R_f=0,50 (PhMe). **IR (ATR):** 2919 (j), 2846 (j), 2774 (j), 1681 (sl), 1456 (sr), 1375 (sl), 1337 (sr), 1160 (sr), 769 (sl), 732 (sl), 703 (sl), 523 (sr), cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 309 (48000, prevoj), 364 (15000, prevoj), 417 (5.2), 433 (4.1), 456 (2.9), 642 (0.71), 673 (0.23), 706 (0.55) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,55 (*dd*, *J*=9,0; 2,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,53 (*dd*, *J*=9,0; 2,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,09 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,70 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,26-3,19 (*m*, 2H, $CH^{1,12}$), 2,95 (*dt*, *J*=12,0; 5,0 Hz, 2H, $CH^{1',12'}$), 1,88-1,25 (*m*, 12H), 1,25-1,05 (*m*, 8H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 154,14 (2C), 153,43 (2C), 152,13 (2C), 150,64 (1C), 150,03 (2C), 149,04 (1C), 148,89 (2C), 148,57 (2C), 148,17 (2C), 147,10 (1C), 146,76 (2C), 145,99 (2C), 145,92 (2C), 145,83 (2C), 145,62 (2C), 145,57 (2C), 144,40 (2C), 144,02 (2C), 142,81 (1C), 142,32 (2C), 142,08 (2C), 141,72 (2C), 141,34 (2C), 141,29 (2C), 141,16 (2C), 138,75 (2C), 138,48 (2C), 136,09 (2C), 135,49 (2C), 131,19 (2C), 70,25 ($2C_{sp3}^{full}$), 70,03 ($2C_{sp3}^{full}$), 68,88 ($2CH_2^{pyrr}$), 65,40 ($2CH_2^{pyrr}$), 52,86 ($C^{1,12}$), 31,23 (2C), 30,65 (2C), 29,76 (2C), 28,53 (2C), 27,54 (2C) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{76}H_{33}N_2$: 973,2638 $[M+H]^+$, izmereno 973,2640.

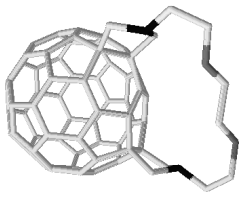
4.7.7. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih 3,6-dioksaokta-metilenskim nizom



173, *cis*-1, 2,5%



174, *cis*-2, 17,9%



175, *cis*-3, 6,6%

Reakcijom dikiseline **155** (200 mg, 0,757 mmol, 1 mol ekv), C_{60} (545 mg, 0,757 mmol, 1 mol ekv) i paraformaldehida (230 mg, 7,570 mmol, 10 mol ekv) u ODCB (150 mL),

posle 4 h zagrevanja na 150-160 °C i prečišćavanja dry-flash hromatografijom, izolovani su neizreagovali C_{60} (220 mg, 40,4%, eluiran toluenom) i sledeći premošćeni bisadukti (ukupno 187,7 mg, 27,0 %), nabrojani po redu eluiranja: bisadukt **173** (*cis*-1 izomer; 17,3 mg (2,5%), eluiran smešom toluen/etil-acetat 7:3), bisadukt **174** (*cis*-2 izomer; 124,6 mg (17,9%), eluiran smešom toluen/etil-acetat 6:4) i bisadukt **175** (*cis*-3 izomer; 45,8 mg (6,6%), eluiran smešom toluen/etil-acetat 1:1). Svi sintetisani bisadukti prečišćeni su taloženjem dietil-etrom iz koncentrovanog CH_2Cl_2/CS_2 rastvora.

Bisadukt 173 (*cis*-1): R_f=0,52 (PhMe/EtOAc 1:1). **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 330 (30000), 402 (7000), 430 (6000), 622 (210), 654 (200), 684 (160), 722 (160) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,80 (*d*, *J*=10,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,47 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,01 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,00-3,92 (*m*, 4H, $CH_2^{2,7}$), 3,88-3,82 (*m*, 2H, $CH_2^{4,5}$), 3,82-3,76 (*m*, 2H, $CH_2^{4',5'}$); 3,52 (*d*, *J*=10,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,38 (*ddd*, *J*=3,0; 7,0; 13,5 Hz, 2H, $CH^{1,8}$), 3,11 (*ddd*, *J*=3,0; 5,5; 14,0 Hz, 2H, $CH^{1',8'}$) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 151,96 (2C), 151,15 (2C), 150,58 (2C), 148,79 (2C), 147,87 (2C), 147, 08 (2C), 146,82 (2C), 146,20 (2C), 145,96 (2C), 145,92(1C), 145,37 (2C), 145,18 (2C), 144,89 (2C), 144,84 (2C), 144,42 (2C), 144,11 (2C), 143,88 (2C), 143,79 (2C), 143,59 (2C), 142,87 (2C), 142,55 (1C), 142,30 (2C), 142,24 (1C), 142,17 (2C), 141,82 (2C), 141,58 (2C), 140,61 (2C), 137,85 (1C), 135,08 (2C), 134,89 (2C), 69,46 ($C^{4,5}$), 68,63 ($C^{2,7}$), 67,59 ($2C_{sp3}^{full}$), 66,42 ($2CH^{pyrr}$), 66,16 ($2C_{sp3}^{full}$), 66,06 ($2CH^{pyrr}$), 52,91 ($C^{1,8}$) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{70}H_{20}N_2O_2$: 921,1598 $[M+H]^+$, izmereno 921,1554.

COSY: 4,80 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 3,52 (*d*, CH^{pyrr});

4,47 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 4,01 (*d*, CH^{pyrr});

4,00-3,92 (*m*, $CH^{2,7}$) ↔ 3,38 (*ddd*, $CH^{1,8}$) i 3,11 (*ddd*, $CH^{1',8'}$) ppm.

HSQC: 69,46 ($C^{4,5}$) ↔ 3,82-3,76 (*m*, $CH^{4,5}$);

68,63 ($C^{2,7}$) ↔ 4,00-3,92 (*m*, $CH^{2,7}$);

66,42 (CH^{pyrr}) ↔ 4,47 (*d*, CH^{pyrr}) i 4,01 (*d*, CH^{pyrr});

66,06 (CH^{pyrr}) ↔ 4,80 (*d*, CH^{pyrr}) i 3,52 (*d*, CH^{pyrr});

52,91 ($C^{1,8}$) ↔ 3,38 (*ddd*, $CH^{1,8}$) i 3,11 (*ddd*, $CH^{1',8'}$) ppm.

Bisadukt 174 (*cis*-2): R_f=0,43 (PhMe/EtOAc 1:1). **IR (ATR):** 2930 (sl), 2880 (sr), 2852 (sr), 2808 (sr), 2771 (sr), 1509 (j), 1457 (sl), 1425 (sl), 1347 (sl), 1314 (sl), 1179

(sl), 1129 (sr), 1110 (sr), 1081 (sl), 973 (sl), 733 (sl), 526 (sl) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=310 (40000), 374 (4900), 448 (4800), 487 (3000), 572 (910), 647 (430), 680 nm (280) ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 5,34 (*dd*, *J*=10,0; 2,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,27 (*dd*, *J*=9,0; 2,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,02 (*ddd*, *J*=2,5; 8,0; 9,5 Hz, 2H, $CH^{2,7}$), 3,90-3,80 (*m*, 6H, $CH_2^{2',7';4,5}$), 3,64 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,52 (*ddd*, *J*=2,5; 5,5; 13,0 Hz, 2H, $CH^{1,8}$), 3,32 (*d*, *J*=10,0Hz, 2H, CH^{pyrr}), 2,83 (*ddd*, *J*=2,0; 8,0; 13,0 Hz, 2H, $CH^{1',8'}$) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 159,83 (2C), 155,61 (2C), 149,12 (2C), 148,80 (1C), 148,72 (1C), 148,56 (1C), 147,49 (2C), 147,18 (2C), 147,04 (2C), 146,72 (2C), 146,58 (2C), 146,23 (2C), 146,18 (2C), 146,00 (2C), 145,74 (2C), 145,37 (2C), 145,18 (2C), 145,08 (2C), 144,60 (2C), 144,57 (2C), 144,26 (2C), 143,94 (2C), 143,81 (2C), 143,01 (2C), 141,51 (2C), 140,71 (2C), 139,05 (2C), 133,53 (2C), 132,89 (2C), 129,49 (1C), 71,88 ($C^{2,7}$), 70,38 ($C^{4,5}$), 68,50 ($2CH_2^{pyrr}$), 68,48 ($2CH_2^{pyrr}$), 67,78 ($2C_{sp3}^{full}$), 67,74 ($2C_{sp3}^{full}$), 52,55 ($C^{1,8}$) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{70}H_{20}N_2O_2$: 921,1598 $[M+H]^+$, izmereno 921,1601.

COSY: 5,34 (*dd*, CH^{pyrr}) ↔ 3,32 (*d*, CH^{pyrr});

3,64 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 4,27 (*dd*, CH^{pyrr});

4,02 (*ddd*, $CH^{2,7}$) ↔ 3,90-3,80 (*m*, $CH^{2',7'}$) i 2,83 (*ddd*, $CH^{1',8'}$);

3,52 (*ddd*, $CH^{1,8}$) ↔ 2,83 (*ddd*, $CH^{1',8'}$) i 3,90-3,80 (*m*, $CH^{2',7'}$) ppm.

HSQC: 71,88 ($C^{2,7}$) ↔ 4,02 (*ddd*, $CH^{2,7}$) i 3,90-3,80 (*m*, $CH^{2',7'}$);

70,38 (C^4) ↔ 3,90-3,80 (*m*, $CH_2^{4,5}$);

68,50 (CH^{pyrr}) ↔ 4,27 (*dd*, CH^{pyrr}) i 3,64 (*d*, CH^{pyrr});

68,48 (CH^{pyrr}) ↔ 5,34 (*dd*, CH^{pyrr}) i 3,32 (*d*, CH^{pyrr});

52,55 ($C^{1,8}$) ↔ 3,52 (*ddd*, $CH^{1,8}$) i 2,83 (*ddd*, $CH^{1',8'}$) ppm.

Bisadukt 175 (*cis*-3): R_f=0,17 (PhMe/EtOAc 1:1); R_f=0,48 (PhMe/MeOH 4:1). **IR (ATR):** 2916 (j), 2859 (j), 2772 (j), 1676 (sl), 1451 (sl), 1427 (sl), 1341 (sr), 1305 (sl), 1274 (sl), 1112 (j), 965 (sl), 759 (sl), 521 (sr) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=300 (47000, prevoj), 331 (31000, rame), 391 (11000), 431 (2900), 467 (2000), 548 (800), 657 (360), 732 (280) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,68 (*dd*, *J*=9,5; 2,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,47 (*dd*, *J*=9,0; 2,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,08 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,93-3,90 (*m*, 2H, $CH^{4,5}$); 3,90-3,83 (*m*, 4H, $CH_2^{2,7}$); 3,83-3,78 (*m*, 2H, $CH^{4',5'}$); 3,71 (*ddd*, 12,5; 9,5; 5,0 Hz; 2H, $CH^{1,8}$); 3,49 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 2,85 (*dt*,

J=12,5; 4,0 Hz, 2H, $CH^{1',8'}$) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 153,95 (2C), 149,64 (2C), 149,05 (2C), 148,55 (2C), 148,23 (2C), 148,22 (2C), 147,77 (2C), 146,90 (2C), 146,59 (2C), 146,23 (2C), 146,05 (2C), 145,93 (2C), 145,70 (2C), 145,66 (2C), 145,10 (2C), 144,91 (2C), 144,71 (2C), 142,16 (2C), 142,12 (2C), 142,06 (2C), 141,70 (2C), 139,74 (2C), 138,21 (2C), 137,07 (2C), 135,36 (2C), 134,64 (2C), 130,26 (2C), 70,87 ($C^{4,5}$); 70,36 ($2C_{sp3}^{full}$); 69,41 ($C^{2,7}$); 69,09 ($2CH_2^{pyrr}$); 66,44 ($2C_{sp3}^{full}$); 65,72 ($2CH_2^{pyrr}$); 52,28 (C^1) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{70}H_{20}N_2O_2$: 921,1598 $[M+H]^+$, izmereno 921, 1600.

COSY: 4,68 (*dd*, CH^{pyrr}) ↔ 3,49 (*d*, CH^{pyrr});

4,47 (*dd*, CH^{pyrr}) ↔ 4,08 (*d*, CH^{pyrr});

3,71 (*ddd*, $CH^{1,8}$) ↔ 2,85 (*dt*, $CH^{1',8'}$) ppm.

HSQC: 70,87 ($C^{4,5}$) ↔ 3,93-3,90 (*m*, $CH^{4,5}$) i 3,83-3,78 (*m*, $CH^{4',5'}$);

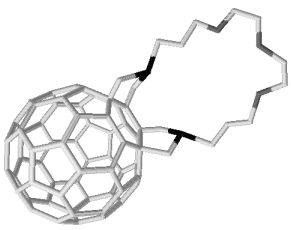
69,41 ($C^{2,7}$) ↔ 3,90-3,83 (*m*, $CH_2^{2,7}$);

68,99 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,47 (*dd*, CH^{pyrr}), i 4,08 (*d*, CH^{pyrr});

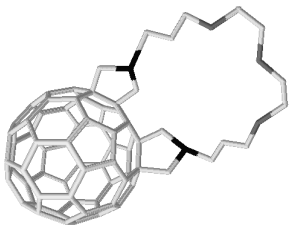
65,72 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,68 (*dd*, CH^{pyrr}) i 3,49 (*d*, CH^{pyrr});

52,33 ($C^{1,8}$) ↔ 3,71 (*ddd*, $CH^{1,8}$) i 2,85 (*dt*, $CH^{1',8'}$).

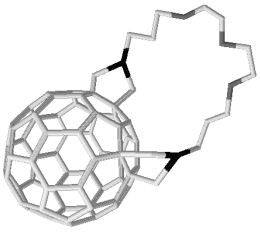
4.7.8. Sinteza bis-pirolidinskih adukata C_{60} premošćenih 4,7,10-trioksatridekametilenskim nizom



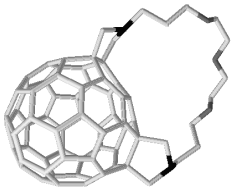
176, *cis*-1, 2,5%



177, *cis*-2, 12,0%



178, *cis*-3, 7,0%



179, *e*, 3,3%



180, 3,2%

Iz reakcije dikiseline **157** (255 mg, 0,757 mmol, 1 mol ekv), C_{60} (545 mg, 0,757 mmol, 1 mol ekv) i paraformaldehida (230 mg, 7,57 mmol, 10 mol ekv) u ODCB (150 mL), posle 4 h zagrevanja na 150-160 °C i prečišćavanja dry-flash hromatografijom,

izolovani su neizreagovali C_{60} (300 mg, 54,5%, eluent: toluen), difulerenski adukt **180** (20,5 mg, 3,2%, eluent: toluen/etil-acetat 8:2) i sledeći premošćeni bisadukti (ukupno 194,6 mg, 24,8%, navedeni po redosledu eluiranja): bisadukt **176** (*cis*-1 izomer; 18,9 mg, 2,5%, eluiran smešom toluen/etil-acetat 7:3), bisadukt **179** (*e* izomer; 24,7 mg, 3,3%, eluiran smešom toluen/etil-acetat 6:4), bisadukt **178** (*cis*-3 izomer, 60,5 mg, 7,0%, eluiran smešom toluen/etil-acetat 1:1) i bisadukt **177** (*cis*-2 izomer; 90,5 mg, 12,0%, eluiran smešom toluen/etil-acetat 1:1). Svi sintetisani bisadukti prečišćeni su taloženjem dietil-etrom iz koncentrovanog CH_2Cl_2/CS_2 rastvora.

Bisadukt 176 (*cis*-1): R_f=0,46 (PhMe/EtOAc 1:1). **IR (ATR):** 2944 (j), 2870 (j), 2810 (j), 1466 (sr), 1426 (sl), 1355 (sr), 1169 (sr), 1124 (j), 735 (sl) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=328 (32000), 406 (7000), 427 (5900), 623 (200), 651 (170), 676 (140), 710 (140) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,28 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,26 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,04 (*d*, *J*=8,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,98 (*ddd*, *J*=5,0; 8,0; 10,0 Hz; 2H, $CH^{3,11}$); 3,86-3,76 (*m*, 10H, $CH^{3',11'}$, 4CH_2-O); 3,66 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}); 3,23 (*ddd*, *J*= 7,0; 8,0; 11,5 Hz; 2H, $CH^{1,13}$); 2,98 (*ddd*, *J*=5,5; 8,5; 12,0 Hz; 2H, $CH^{1',13'}$); 2,23-2,07 (*m*, 4H, $CH_2^{2,12}$) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 151,90 (2C), 151,06 (2C), 150,19 (2C), 148,93 (2C), 148,05 (2C), 147, 24 (2C), 146,99 (2C), 146,34 (2C), 146,09 (2C), 145,91 (1C), 145,43 (2C), 145,34 (2C), 145,00 (4C), 144,57 (2C), 144,22 (2C), 144,04 (2C), 143,96 (2C), 143,72 (2C), 143,00 (2C), 142,69 (1C), 142,43 (2C), 142,34 (1C), 142,30 (2C), 141,91 (2C), 141,56 (2C), 140,77 (2C), 137,94 (1C), 135,24 (2C), 135,06 (2C), 70,91 (C-O), 70,22 (C-O), 69,34($C^{3,11}$), 68,46 ($2CH_2^{pyrr}$), 68,10 ($2C_{sp3}^{full}$), 66,59 ($2CH_2^{pyrr}$), 65,73 ($2C_{sp3}^{full}$), 52,47 ($C^{1,13}$), 28,87 ($C^{2,12}$) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{74}H_{29}N_2O_3$: 993,2173 $[M+H]^+$, izmereno 993,2156.

COSY: 4,28 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 3,66 (*d*, CH^{pyrr});

4,26 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 4,04 (*d*, CH^{pyrr});

3,98 (*ddd*, $CH^{3,11}$) ↔ 3,86-3,76 (*m*, $CH^{3',11'}$);

3,23 (*ddd*, $CH^{1,13}$) ↔ 2,98 (*ddd*, $CH^{1',13'}$);

2,23-2,07 (*m*, $CH_2^{2,12}$) ↔ 3,98 (*ddd*, $CH^{3,11}$); 3,86-3,76 (*m*, $CH^{3',11'}$), 3,23 (*ddd*, $CH^{1,13}$) i 2,98 (*ddd*, $CH^{1',13'}$) ppm.

HSQC: 70,91 (C-O) ↔ 3,86-3,76 (*m*, CH_2-O),

70,22 (C-O) ↔ 3,86-3,76 (*m*, 4H, CH_2-O);

69,34 ($C^{3,11}$) ↔ 3,98 (*ddd*, $CH^{3,11}$) i 3,86-3,76 (*m*, $CH_2^{3',11'}$);

68,46 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,28 (*d*, CH^{pyrr}) i 3,66 (*d*, CH^{pyrr});

66,59 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,26 (*d*, CH^{pyrr}) i 4,04 (*d*, CH^{pyrr});

52,47 ($C^{1,13}$) ↔ 3,23 (*ddd*, $CH^{1,13}$) i 2,98 (*ddd*, $CH^{1',13'}$);

28,87 ($C^{2,12}$) ↔ 2,23-2,07 (*m*, $CH_2^{2,12}$) ppm.

Bisadukt 177 (*cis*-2): R_f=0,16 (PhMe/EtOAc 1:1); R_f=0,46 (PhMe/MeOH 4:1). **IR (ATR):** 2879 (j), 2775 (j), 1452 (sr), 1345 (sr), 1244 (sl), 1120 (j), 1093 (j), 914 (sr), 724 (j), 526 (sr) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=310, 43000), 375 (5300), 448 (5100), 483 (3000), 578 (900), 643 (420), 679 (280) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,01 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,96 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,93 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,83-3,75 (*m*, 4H, $CH_2^{3,11}$); 3,81 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,81-3,70 (*m*, 4H, $2CH_2$-O); 3,72-3,67 (*m*, 4H, $2CH_2$-O); 3,16 (*dt*, *J*=12,0; 7,0 Hz, 2H, $CH^{1,13}$), 2,90 (*dt*, *J*=12,0, 6,0 Hz, 2H, $CH^{1',13'}$), 2,07 (*quint*, *J*=5,5 Hz, 4H, $CH_2^{2,12}$) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 159,01 (2C), 156,41 (2C), 149,27 (2C), 148,86 (1C), 148,78 (1C), 148,27 (1C), 147,93 (2C), 147,64 (2C), 147,51 (2C), 147,05 (2C), 146,89 (2C), 146,46 (2C), 146,11 (2C), 145,71 (2C), 145,70 (2C), 145,65 (2C), 145,34 (2C), 145,15 (2C), 144,83 (2C), 144,57 (2C), 144,43 (2C), 144,18 (2C), 144,01 (2C), 142,98 (2C), 141,63 (2C), 140,94 (2C), 138,86 (2C), 133,79 (2C), 133,05 (2C), 129,18 (1C), 70,69 (C-O); 70,58 (C-O), 68,76 ($C^{3,11}$); 68,22 ($2CH_2^{pyrr}$); 67,43 ($2C_{sp3}^{full}$), 67,35 ($2C_{sp3}^{full}$), 67,07 ($2CH_2^{pyrr}$), 50,96 ($C^{1,13}$), 28,69 ($C^{2,12}$) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{74}H_{29}N_2O_3$: 993,2173 $[M+H]^+$, izmereno 993,2168.

COSY: 4,01 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 3,96 (*d*, CH^{pyrr});

3,93 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 3,81 (*d*, CH^{pyrr});

3,16 (*dt*, $CH^{1,13}$) ↔2,90 (*dt*, $CH^{1',13'}$);

2,07 (*quint*, $CH_2^{2,12}$) ↔ 3,16 (*dt*, $CH^{1,13}$), 2,90 (*dt*, $CH^{1',13'}$) i 3,83-3,75 (*m*, $CH_2^{3,11}$) ppm.

HSQC: 70,69 (C-O) ↔ 3,72-3,67 (*m*, CH_2-O)

70,58 (C-O) ↔ 3,81-3,70 (*m*, CH_2-O);

68,76 ($C^{3,11}$) ↔ 3,83-3,75 (*m*, $CH_2^{3,11}$);

68,22 (CH_2^{pyrr}) ↔ 3,93 (*d*, CH^{pyrr}) i 3,81 (*d*, CH^{pyrr});

67,43 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,01 (*d*, CH^{pyrr}) i 3,96 (*d*, CH^{pyrr});

50,96 ($C^{1,13}$) ↔ 3,16 (*dt*, $CH^{1,13}$) i 2,90 (*dt*, $CH^{1',13'}$),

28,69 ($C^{2,12}$) sa 2,07 (*quint*, $CH_2^{2,12}$).

Bisadukt 178 (*cis*-3): R_f=0,34 (PhMe/EtOAc 1:1). **IR (ATR):** 2944 (j), 2864 (j), 2801(j), 2778 (j), 1455 (sr), 1343 (sr), 1120 (j), 767 (sl), 526 (sl) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=299 (49000, prevoj), 330 (34000, rame), 398 (9600), 435 (3900), 464 (2600), 551 (1400), 640 (470), 729 (320) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,36 (*dd*, *J*=9,0; 1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,28 (*d*, *J*=9,5; 1,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,90-3,84 (*m*, 2H, $CH^{3,11}$), 3,85-3,75 (*m*, 8H, $4CH_2$-O), 3,78 (*d*, *J*=9,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,70 (*dt*, *J*=10,0; 5,5 Hz; 2H, $CH^{3',11'}$) 3,61 (*d*, *J*=9,5 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,25 (*dt*, *J*=12,0; 7,0 Hz, 2H, $CH^{1,13}$), 2,81 (*dt*, *J*=12,0; 6,0 Hz, 2H, $CH^{1',13'}$), 2,11-1,99 (*m*, 4H, $CH_2^{2,12}$) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 153,49 (2C), 149,79 (2C), 149,09 (2C), 148,61 (2C), 148,29 (2C), 148,08 (2C), 147,78 (2C), 147,03 (2C), 146,26 (2C), 146,15 (2C), 146,12 (2C), 145,98 (2C), 145,76 (2C), 145,62 (2C), 145,18 (2C), 144,98 (2C), 144, 85 (2C), 142,16 (4C), 142,13 (2C), 142,07 (2C), 141,65 (2C), 139,79 (2C), 138,37 (2C), 137,11 (2C), 135,10 (2C), 134,05 (2C), 130,49 (2C), 71,09 (C-O), 70,58 (C-O), 69,69 ($2C_{sp3}^{full}$), 69,11 ($2CH_2^{pyrr}$); 68,29 ($C^{3,11}$), 67,33 ($2CH_2^{pyrr}$), 65,66 ($2C_{sp3}^{full}$), 50,06 ($C^{1,13}$), 28,40 ($C^{2,12}$) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{74}H_{29}N_2O_3$: 993,2173 $[M+H]^+$, izmereno 993,2152.

COSY: 4,36 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 3,78 (*d*, CH^{pyrr});

4,28 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 3,61 (*d*, CH^{pyrr});

3,90-3,84 (*m*, $CH^{3,11}$) ↔ 3,70 (*dt*, $CH^{3',11'}$);

2,11-1,99 (*m*, $CH_2^{2,12}$) ↔ 3,90-3,84 (*m*, $CH^{3,11}$), 3,70 (*dt*, $CH^{3',11'}$), 3,25 (*dt*, $CH^{1,13}$) i 2,81 (*dt*, $CH^{1',13'}$) ppm.

HSQC: 71,09 (C-O) ↔3,81-3,75 (*m*, CH_2-O);

70,58 (C-O) ↔ 3,85-3,77 (*m*, CH_2-O);

69,11 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,28 (*d*, CH^{pyrr}) i 3,61 (*d*, CH^{pyrr});

68,29 ($C^{3,11}$) ↔ 3,90-3,84 (*m*, $CH^{3,11}$), 3,70 (*dt*, $CH^{3',11'}$);

67,33 (CH^{pyrr}) ↔ 4,36 (*d*, CH^{pyrr}) i 3,78 (*d*, CH^{pyrr});

50,06 ($C^{1,13}$) ↔ 3,25 (*dt*, $CH^{1,13}$) i 2,81 (*dt*, $CH^{1',13'}$);

28,40 ($C^{2,12}$) ↔ 2,10-2,02 (*m*, $CH_2^{2,12}$).

Bisadukt 179 (*e*): R_f=0,36 (PhMe/EtOAc 1:1). **IR (ATR):** 3048 (sl), 2947 (j), 2870 (j), 2804 (j), 1677 (sl), 1474 (sr), 1345 (sr), 1235 (sl), 1175 (sr), 1126 (j), 771(sl), 738 (sr), 529 (sl) cm^{-1}. **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)= 319 (42000, prevoj), 399 (6700), 423 (6100), 456 (5900), 553 (1300), 584 (980), 627 (410), 710 (100) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,42 (*d*, *J*=10,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 4,11 (*s*, 2H, CH_2^{pyrr}), 4,04 (*s*, 2H, CH_2^{pyrr}), 3,80 (*d*, *J*=10,0 Hz, 2H, CH^{pyrr}), 3,81-3,77 (*m*, 2H, CH_2^{3}); 3,78 (*t*, *J*=6,0; 2H, CH_2^{11}); 3,68 (*dd*, *J*=7,0; 6,5 Hz; 2H, CH_2-O); 3,64-3,61 (*m*, 2H, CH_2-O); 3,53 (*dd*, *J*=7,5; 6,0, 2H, CH_2-O); 3,51-3,48 (*m*, 2H, CH_2-O); 3,10 (*t*, *J*=6,0 Hz, 2H, CH_2^{13}), 3,08 (*t*, *J*=6,0 Hz, 2H, CH_2^{1}), 2,04 (*quint*, *J*=6,0 Hz, 2H, CH_2^{12}), 1,98 (*quint*, *J*=6,0 Hz, 2H, CH_2^{2}) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 159,39 (2C), 154,59 (2C), 153,72 (2C), 152,72 (2C), 149,67 (1C), 148,84 (2C), 148,10 (2C), 147,71 (1C), 147,54 (2C), 147,44 (2C), 147,37 (2C), 147,17 (2C), 146,02 (2C), 145,77 (2C), 145,15 (2C), 145,03 (2C), 144,69 (2C), 144,62 (2C), 144,40 (2C), 143,54 (2C), 143,33 (2C), 142,30 (2C), 141,59 (2C), 141,42 (2C), 141,26 (2C), 140,89 (2C), 138,96 (2C), 136,73 (2C), 135,54 (2C), 70,75 (2C $_{sp3}^{full(pyrr-2)}$), 70,54 (C-O), 70,32 ($C_{sp3}^{full(pyrr-1)}$), ($2C_{sp3}^{full}$), 70,27 (C-O), 69,98 ($C_{sp3}^{full(pyrr-1)}$), 69,83 (C-O), 69,63 (C-O), 68,97 (C^3), 68,56 (C^{11}), 68,24 (CH_2^{pyrr-1}), 67,27 ($2CH_2^{pyrr-2}$), 66,70 (CH_2^{pyrr-1}), 50,75 (C^{13}), 50,22 (C^1); 29,22 (C^{12}); 28,47 (C^2) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{74}H_{29}N_2O_3$: 993,2173 $[M+H]^+$, izmereno 993,2158.

COSY: 4,42 (*d*, CH^{pyrr}) ↔ 3,80 (*d*, CH^{pyrr});

2,04 (*quint*, CH_2^{12}) ↔ 3,10 (*t*, CH_2^{13}) i 3,78 (*t*, CH_2^{11});

1,98 (*quint*, CH_2^{2}) ↔ 3,08 (*t*, CH_2^{1}) i 3,81-3,77 (*m*, CH_2^{3}).

HSQC: 70,54 (C-O) ↔ 3,64-3,61 (*m*, CH_2-O);

70,27 (C-O) ↔ 3,51-3,48 (*m*, CH_2-O);

69,83 (C-O)↔3,53 (*dd*, CH_2-O);

69,63 (C-O) ↔3,68 (*dd*, CH_2-O);

68,97 (C^3) ↔ 3,81-3,77 (m, CH_2^{3});

68,56 (C^{11}) ↔ 3,78 (*t*, CH_2^{11});

68,24 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,11 (*s*, CH_2^{pyrr});

67,27 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,42 (*d*, CH^{pyrr}) i 3,80 (*d*, CH^{pyrr});

66,70 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,04 (*s*, CH_2^{pyrr});

50,75 (C^{13}) ↔ 3,10 (*t*, CH_2^{13});

50,22 (C^{1}) ↔ 3,08 (*t*, CH_2^{1});
29,22 (C^{12}) ↔ 2,04 (*quint*, CH_2^{12});
28,47 ($C^{2'}$) ↔ 1,98 (*quint*, CH_2^{2}).

1,13-bis(*N*-fuleropirolidino)-4,7,10-trioksatridekan (180): R_f=0,73 (PhMe/EtOAc 1:1). **UV/Vis (toluen):** λ_{max} (ε)=330 (39000), 431 (3800), 546 (2100), 610 (1300), 698 (560) nm ($mol^{-1}dm^3cm^{-1}$). **^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 4,41 (*s*, 8H, CH_2^{pyrr}), 3,86 (*t*, *J*=6,5 Hz, 4H, $CH_2^{3,11}$), 3,77 (*šs*, 8H, CH_2-O), 3,21 (*t*, *J*=7,0 Hz, 4H, $CH_2^{1,13}$), 2,23 (*quint*, *J*=6,5 Hz, 4H, $CH_2^{2,12}$) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$+CS_2):** 154,91 (8C); 147,18 (4C); 146,14 (8C); 145,95 (16C); 145,57 (4C); 145,33 (8C); 145,18 (8C); 144,46 (8C); 143,01 (4C); 142,54 (8C); 142,14 (8C); 141,97 (4C), 141,79 (8C); 140,08 (8C); 136,15 (8C); 70,80 (2C-O); 70,58 ($4C_{sp3}^{full}$); 70,50 (2C-O); 69,31 ($C^{3,11}$), 67,89 ($4CH_2^{pyrr}$), 51,64 ($C^{1,13}$), 29,12 ($C^{2,12}$) ppm. **ESI-TOF-MS:** *m/z*: izračunato za $C_{134}H_{29}N_2O_3$: 1713,2173 $[M+H]^+$, izmereno 1713,2525.
COSY: 2,23 (*quint*, $CH_2^{2,12}$) ↔ 3,86 (*t*, $CH_2^{3,11}$) i 3,21 (*t*, $CH_2^{1,13}$).
HSQC: 70,80 i 70,50 (C-O) ↔ 3,77 (*šs*, CH_2-O);
69,31($C^{3,11}$) ↔ 3,86 (*t*, $CH_2^{3,11}$);
67,89 (CH_2^{pyrr}) ↔ 4,41 (*s*, CH_2^{pyrr}),
51,64 ($C^{1,13}$) ↔ 3,21 (*t*, $CH_2^{1,13}$);
29,12($C^{2,12}$) ↔ 2,23 (*quint*, $CH_2^{2,12}$).

4.8. Priprema uzoraka za skenirajuću elektronsku mikroskopiju (SEM)

4.8.1. Priprema uzoraka bisadukata fulerena sa ugljovodoničnim mostovima

U prvom setu eksperimenta, pripremljeni su 1 mM rastvori bisadukta **164** u tri rastvarača, toluenu, izopropanolu i smeši toluen/izopropanol (1:1). Uzorci su pripremani na različitim temperaturama, 0 ºC, sobnoj temperaturi i uz zagrevanje (80 ºC za toluen i 50 ºC za smešu toluen/izopropanol), uz rastvaranje potpomognuto ultrazvukom ili bez pomoći ultrazvuka. Dobijeni rastvori nanošeni su na različite podloge: staklenu, aluminijumsku i silicijumsku. Nakon toga smešteni su u Petrijevu šolju i izlagani su

parama toluena na sobnoj tempertauri u toku 24 sata, tokom kojih je rastvarač lagano ispario. Nagrađene čvrste mikrostrukture na podlozi izložene su parama zlata, nakon čega su analizirane skenirajućim elektronskim mikroskopom (SEM).

Analizom dobijenih rezultata za model jedinjenje, bisadukt **164**, određeni su optimalni uslovi za pripremu uzoraka, pa su preostali uzorci pripremani rastvaranjem u dva rastvarača (toluen i smeša toluen/izopropanol 1:1) na sobnoj temperaturi, bez tretiranja ultrazvukom, a zatim nanošeni na staklenu podlogu i izlagani parama toluena u toku 24 sata.

4.8.2. Priprema uzoraka polioksa-premošćenih bisadukata fulerena

Budući da je na uređenje alifatičnih analoga najviše uticala promena rastvarača, a imajući u vidu znatno bolju rastvorljivost kiseoničnih bisadukata, odlučili smo da ispitamo uticaj što je moguće više različitih rastvarača na uređenje kiseoničnih bisadukata. Pripremljeni su rastvori bisadukta **177** koncentracije 0,5 mM, na sobnoj temperaturi, bez upotrebe ultrazvuka u osam rastvarača: ODCB, toluenu, smeši toluen/izopropanol 1:1, izopropanolu, smeši toluen/dioksan 1:1, dioksanu, dihlormetanu i hloroformu. Tako pripremljeni rastvori nanošeni su na staklenu podlogu, smešteni su u Petrijevu šolju i izlagani su parama toluena na sobnoj tempertauri u toku 24 sata. Po uparavanju rastvarača i izlaganju čvrstog uzorka parama zlata, nagrađene supramolekulske strukture posmatrane su skenirajućim elektronskim mikroskopom.

4.9. Određivanje antioksidativnog kapaciteta sintetisanih fulero-derivata FOX metodom

4.9.1. Priprema reagenasa[146]

FOX-1:

880 mg BHT (M=220.356)

76 mg XO; 95.1 mg XO-Na soli (M=760.59)

900 mL MeOH

FOX-2:

98 mg $(NH_4)_2FeSO_4x6H_2O$ (M=392.136)

100 mL 250 mM H_2SO_4

RADNI FOX REAGENS:

90 mL FOX1 / 10 mL FOX2

(FINALNE koncentracije: 4.0 mM BHT, 125 µM XO, 250 µM Fe(II), 25 mM H_2SO_4, 90% MeOH)

4.9.2. Priprema standardnih rastvora

2mM TBHP:

0.143 mL 7.1 M TBHP + 9.857 mL MeOH ⇒ 0.1 M TBHP

0.200 mL 0.1 M TBHP + 9.800 mL MeOH ⇒ 2.0 mM TBHP

2mM H_2O_2:

0.102 mL 9.8 M H_2O_2 + 9.898 mL H_2O⇒ 0.1 M H_2O_2

0.200 mL 0.1 M H_2O_2 + 9.800 mL H_2O⇒ 2.0 mM H_2O_2

STANDARDNI RASTVOR VITAMINA C

10.0 mg vitamina C + 50.0 mL H_2O ⇒ 0.20 mg/mL

2.00 mL+ 8.00 mL H_2O⇒ 0.02 mg/mL

4.9.3. Priprema rastvora fulerozoma[144]

Odmerena masa fulero-derivata (0,1-2mg) pomešana je sa četvorostrukom masom sojinog lecitina i rastvorena u toluenu (minimalna zapremina neophodna za potpuno rastvaranje) na ultrazvučnom kupatilu (1 minut). Rastvarač je uparen pod vakuumom. Dobijeni lipidni film pažljivo je rastvoren dejonizovanom vodom (Vortex) i razblažen do 0,02 mg/mL. Finalna koncentracija od 0,002 mg/mL dobijena je pri samoj pripremi uzorka za inkubaciju sa peroksidom, mešanjem sa vodom u odnosu 1:9.

4.9.4. Određivanje antioksidativnog kapaciteta uzoraka fulerozoma

Ispitivani rastvor fulerozoma (koncentracija fulerenske komponente 0,002 mg/mL) dobijen je neposredno pred mešanje sa peroksidnim rastvorom, razblaživanjem 0,050 mL 0,02mg/mL rastvora sa 0,450 mL dejonizovane vode.

Na isti način pripremljen je 200 μM rastvor peroksida iz standardnog 2 mM rastvora. Dobijeni rastvori su spojeni (koncentracije komponenti u smesi neposredno po mešanju su: 0,001 mg/mL fulerena i 100 μM peroksida), dobro pomešani (Vortex, 1 min) i inkubirani na sobnoj temperaturi 10 minuta.

Količina preostalog peroksida u uzorku određena je FOX metodom, mešanjem alikvota od 0,050 mL uzorka (ekperimenti rađeni u triplikatu) sa 0,950 mL radnog FOX reagensa. Posle inkubacije od 80 minuta na sobnoj temperaturi, određivana je apsorbanca na 560 nm (A_{uz}).

Standardni 100 μM rastvor peroksida dobijen je razblaživanjem 0,050 mL standardnog 2 mM rastvora peroksida sa 0,950 mL dejonizovane vode.

Vrednost polazne apsorbance rastvora peroksida (A_s) određena je tako što su alikvoti od 0.050 mL 100 μM rastvora peroksida pomešani sa po 0,950 mL radnog FOX-reagensa (ekperiment rađen u pentaplikatu). Nakon inkubacije na sobnoj temperaturi od 80 minuta, određena je A_{560}.

Apsorbanca prazne probe (A_0) određena je iz rastvora dobijenog mešanjem 0.950 mL FOX reagensa sa 0.050 mL dejonizovane vode (eksperiment rađen u triplikatu). Apsorbance su izražene su kao srednje vrednosti izmerenih apsorbanci iz ponovljenih eksperimenata.

Utrošak peroksida u procentima dat je sledećim izrazom:

$$\%\ \text{Peroksida}_{(uz)} = (A_{uz}-A_s)/(A_s-A_0)\times 100$$

Na isti način određen je i utrošak peroksida standardnog rastvora vitamina C (0,002 mg/mL-dobijen kao i rastvor fulerozoma neposredno pred mešanje sa peroksidom desetostrukim razblaženjem rastvora koncentracije 0,02 mg/mL).

$$\%\ \text{Peroksida}_{(vitC)} = (A_{vitC}-A_s)/(A_s-A_0)\times 100$$

Antioksidativna aktivnost (AA/vitC) izražena je kao relativan odnos utroška peroksida ispitivane supstance i standarda vitamina C.

(AA/vitC)= % Peroksida$_{(uz)}$ / % Peroksida$_{(vit\ C)}$

Molarni antioksidativni kapacitet izračunat je iz relativne antioksidativne aktivnosti množenjem faktorom odnosa molekulskih masa ispitivanih jedinjenja sa masom vitamina C (AA/vitC)×M_{uz}/M_{vitC}.

Na isti način izračunate su i relativne aktivnosti u odnosu na polazni fuleren C_{60}.

4.10. Ispitivanje elektrohemijskih osobina sintetisanih fulero-derivata cikličnom voltametrijom

Ciklični voltamogrami snimljeni su pri različitim brzinama skeniranja (brzinama promene potencijala sa vremenom) kako bi se ispitalo njihovo elektrohemijsko ponašanje. Ispitana su dva rastvarača, ODCB/DMF 2:1 i dihlormetan. Rastvarači su pre upotrebe degasirani pod vakuumom.

Napravljeni su rastvori ispitivanih fulero-derivata koncentracija 1 mM u navedenim rastvaračima koji su sadržali pomoćni elektrolit TBAP u koncentraciji od 0,1 mM.

U cilju provere stabilnosti primenjenih sistema snimljeni su ciklični voltamogrami osnovnih elektrolita ODCB/DMF 2:1 i dihlormetana koji su sadržali pomoćni elektrolit TBAP u koncentraciji od 0,1 mM i dobijena je potvrda da osnovni i pomoćni elektrolit ne daju pikove, odnosno da ne učestvuju u redoks procesima pod primenjenim uslovima snimanja.

5. ZAKLJUČAK

U toku ovog rada sintetisano je osam diglicinskih supstrata (šest diglicina premošćenih alifatičnim nizovima dužine od šest do dvanaest C-atoma, 3,6-dioksaoktametilenskim i 4,7,10-trioksatridekametilenskim nizom) u cilju ispitivanja uslova i regioselektivnosti dvostruke Prato-ve cikloadicije na fuleren C_{60}. Na C_8 supstratu određeni su optimalni reakcioni uslovi, kojima su zatim podvrgnuti i preostali. Upotrebom premošćenih supstrata postignuto je značajno smanjenje broja regioizomera u reakciji (po dva proizvoda u reakcijama C_8, C_9 i C_{10}-nizova; tri u reakcijama C_6, C_7, C_{12} i C_6O_2 nizova i četiri za $C_{10}O_3$ niz, od mogućih osam).

U većini reakcija biscikloadicije (sve osim onih izvedenih na diglicinima premošćenim dodekametilenskim i trioksatridekametilenskim nizom) izolovani su isključivo *cis*-izomeri. Pokazalo se da je reakcijom diglicinskih supstrata premošćenih čak i fleksibilnim alkil-nizovima moguće selektivno dobiti *cis*-2, *cis*-3 ili *trans*-4 izomere (u slučaju C_{10}, C_7 i C_{12} premošćenog supstrata, redom). Selektivnost je još izraženija u reakcijama dioksa- i trioksaalkil-premošćenih diglicina. Dioksaoktametilenski supstrat daje smešu tri *cis*-adukta, od kojih *cis*-2 izomer čini 66%. Trioksatridekametilenski niz takođe diriguje reakciju u smeru dobijanja *cis*-2 izomera, ali ne tako efikasno kao kraći kiseonični niz, budući da je u reakciji ovog supstrata ukupno sintetisano četiri izomerna bisadukta i difulerenski adukt **180**.

Sintetisano je ukupno 22 bis-pirolidinska derivata fulerena (jedinjenja **158**-**179**), od kojih je 19 (adukti **161**-**179**) nedvosmilsleno okarakterisano analizom spektralnih podataka, simetrijskih elemenata i komparativnom analizom sa spektralnim podacima poznatih jedinjenja.

Detaljnim ispitivanjem morfoloških osobina skenirajućom elektronskom mikroskopijom utvrđeno je da sva jedinjenja podležu supramolekulskom samouređenju u hijerarhijski organizovane agregate. Dok su niži nivoi uređenja uniformni, viši nivoi pokazuju zavisnost od strukturnih elemenata kao što su dužina i priroda mosta i međusobna orijentacija pirolidinskih prstenova na jezgru. Polimorfizam mikrostruktura uslovljen rastvaračem uočen je samo kod jedinjenja **171**, **172**, **176** i **180**.

Ispitivanjem elektrohemijskih osobina cikličnom voltametrijom utvrđeno je da one u velikoj meri zavise od broja i rasporeda pirolidinskih prstenova na jezgru, a da (očekivano) priroda mosta nema gotovo nikakvog uticaja. Potvrđeno je pravilo da sa porastom broja adenada na jezgru opada redukcioni potencijal derivata. Zaključeno je i da postoji blagi daljinski elektron-privlačni efekat druge fuleropirolidinske podjedinice u molekulu, koji pomera polutalasne potencijale difulerena **180** od očekivanih vrednosti za monoadukt ka negativnijim vrednostima.

Svi sintetisani bisadukti iskazuju jako *in vitro* antioksidativno dejstvo prema vodonik-peroksidu i TBHP, 4-10 puta jače od standardnog antioksidansa, vitamina C.

6. CONCLUSION

Eight diglycinic substrates (six tethered with aliphatic chains of diferent length, dioxaoctyl-tethered and trioxatridecyl-tethered diglycines) were synthesized during this work, with the aim to investigate conditions and regioselectivity of the double Prato's cycloaddition to fullerene C_{60}. All substrates underwent the same reaction conditions, previously optimized for C_8 substrate. Significant decrease in the number of regioisomers (from possible eight to two for C_8, C_9 and C_{10}; three for C_6, C_7, C_{12} and C_6O_2; and four for $C_{10}O_3$ tethered diglycines) was achieved.

In all biscycloadditions, except of those performed on dodecyl- and trioxatridecyl-tethered diglycines, only *cis*-isomers were isolated. It has been shown that even reactions of substrates bridged with flexible alkyl-chains can yield *cis*-2, *cis*-3 or *trans*-4 isomers selectively (in case of C_{10}, C_7 and C_{12}-bridged substrates, respectively). Selectivity is even more expressed in the reactions of dioxa- and trioxaalkyl-tethered diglycines. Dioxaoctamethylene-tethered substrate yielded the mixture of three *cis*-adducts, of which *cis*-2 isomer participation was even 66%. Trioxatridecamethylene-tethered substrate also directed the reaction to the *cis*-2 isomer, but not so efficiently as the shorter chain, having in mind that four isomeric bisadducts were isolated, as well as the difullerene **180**.

22 bis(pyrrolidino)fullerenes were synthesized (compounds **158**-**179**), of which 19 (adducts **161**-**179**) were completely characterized by the spectral analysis, considering the symmetry elements and comparative analysis of the spectral data for known compounds.

Detailed examination of the morphological properties by the scanning electron microscopy revealed that all compounds undergo supramolecular self-assembly into the hierarchically ordered aggregates. While the lower levels of ordering are quite uniform, the upper levels exert strong dependence on structural elements, such as length and nature of the tether, and the mutual orientation of the pyrrolidines on the core. Solvent-dependent polymorphism was observed only for compounds **171**, **172**, **176** i **180**.

Investigation of the electrochemical properties by cyclic voltammetry revealed significant dependence on number and orientation of the pyrrolidinic rings on the core,

and negligible influence of the nature of the linker. It was confirmed that the increase of the number of addends on the core leads to the negative shift of the potentials. We also concluded that second fulleropyrrolidinic moiety in difullerene **180** slightly shifted potentials by its long-range electron-withdrawing effect from the values expected for the monoadduct to more negative values.

All synthesized bisadducts exert strong *in vitro* antioxidant activity against hydrogen-peroxide and TBHP, 4 to 10-fold stronger than the standard antioxidant vitamine C.

7. LITERATURA

[1] A. Hirsch, M. Brettreich, *Fullerenes:Chemistry and Reactions*, **2005**. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

[2] A. Hirsch, *Top. Curr. Chem.*, **1999.**, *199*, 1-65.

[3] R. Kostić, D. Raković i M. Grujić, *Fullerenes & Nanotubes Review*, **1997**, *1*, 55-60.

[4] H. D. Beckhaus, C. Rüchardt, M. Kao, F. Diederich, C.S. Foote, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992.**, *31*, 63-64.

[5] R. C. Haddon, *Science*, **1993.**, *261*, 1545-1550.

[6] a) D. V. Konarev, A. V. Kuzmin, S. S. Khasanov, M. Ishikawa, A. Otsuka, H. Yamochi, G. Saito, R. N. Lyubovskaya, *New J. Chem*., **2013**, *37*, 2521-2527;

b) M. Ricco, D. Pontiroli, M. Mazzani, F. Gianferrari, M. Pagliari, A. Goffredi, M. Brunelli, G. Zandomeneghi, B. H. Meier, T, Shiroka|, *J. Am. Chem. Soc*. **2010,** *132*, 2064–2068;

c) D. V. Konarev, S. S. Khasanov, A. Otsuka, H. Yamochi, G. Saito, R. N. Lyubovskaya, *Inorg. Chem*. **2012**, *51*, 3420−3426.

[7] Y. Nakamura, S.-I. Kato, *Chem. Rec*., **2011,** *11*, 77–94.

[8] a) G. C. Vougioukalakis, M. M. Roubelakis, M. Orfanopoulos, *Chem. Soc. Rev*., **2010,** *39*, 817–844;

b) L. Gan, D. Yang, Q. Zhang, H. Huang, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 1498–1507.

[9] D.-L. Chen, W. Q. Tian, J.-K. Feng, . C.-C. Sun, *ChemPhysChem* **2007**, *8*, 1029–1036.

[10] a) P. W. Dunk, A. Rodríguez-Fortea, N. K. Kaiser, H. Shinohara, J. M. Poblet, H. W. Kroto, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 315–319;

b) K. A. Yee, H. Yi, S. Lee, S. K. Kang, J. S. Song, S. Seong, *Bull. Korean Chem. Soc*. **2003**, *24*, 494-498;

c) N. L. Clipston, T. Brown, Y. Y. Vasil′ev, M. P. Barrow, R. Herzschuh, U. Reuther, A. Hirsch, T. Drewello, *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, 9171-9179;

d) R.-H. Xie, G. W. Bryant, L. Jensen, J. Zhao, V. H. Smith, Jr., *J. Chem. Phys*., 2003, *118*, 8621-8635.

[11] a) H. Okada, T. Komuro, T. Sakai, Y. Matsuo, Y. Ono, K. Omote, K. Yokoo, K. Kawachi, Y. Kasama, S. Ono, R. Hatakeyama, T. Kaneko, H. Tobita, *RSC Adv.*, **2012,** *2*, 10624–10631;

b) F. Rastrelli, D. Frezzato, R. G. Lawler, Y. Li, N. J. Turro, A. Bagno, *Phil. Trans. R. Soc. A*, **2013**, *371***,**20110634;

c) A. F. Jalbout, A. K. Roy, A. de Leon, I.Jiménez-Fabián, *J. Mol. Struct.: (THEOCHEM)*, **2008**, *858*, 39–45.

[12] T. Kusukawa, W. Ando, *Angew. Chem.*, **1996.**, *108*, 1416-1418.

[13] a) C. Bingel, *Chem.Ber*., **1993.**, *126*, 1957-1959;

b) Y. Nakamura, M. Suzuki, Y. Imai, J. Nishimura, *Org. Lett.*, **2004.**, *6*, 2797-2799.

[14] a) X. Camps, A. Hirsch, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997.,** 1595-1596;

b) B. Dardel, R. Deschenaux, M. Even, E. Serrano, *Macromolecules* **1999**, *32*, 5193-5198;

c) J.-F. Nierengarten, J.-F. Nicoud, *Tetrahedron Lett.*, **1997,** *38*, 7737-7740.

[15] a) M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9798-9799;

b) D. M. Guldi, M. Maggini, G. Scorrano, M. Prato, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 974-980;

c) M. Prato, M. Maggini, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 519-526;

d) K. Kordatos, T. Da Ros, S. Bosi, E. Vázquez, M. Bergamin, C. Cusan, F. Pellarini, V. Tomberli, B. Baiti, D. Pantarotto, V. Georgakilas, G. Spalluto, M. Prato, *J. Org. Chem.* **2001.**, *66*, 4915-4920.

[16] a) J. B. Briggs, G. P. Miller, *C. R. Chimie*, **2006.**, *9*, 916–927;

b) G. H. Sarova, M. N. Berberan-Santos, *Chem. Phys. Lett.* , **2004.**, *397*, 402–407;

c) L. M. Giovane, J. W. Barco, T. Yadav, A. L. Lafleur, J. A. Marr, J. B. Howard, V. M. Rotello, *J. Phys. Chem.*, **1993,** *97*, 8560-8561.

[17]a) P. Zhang, Z. X. Guo, S. Lv, *Chin. Chem. Lett.*, **2008,** *19*, 1039–1042;

b) E. Voroshazi, K. Vasseur, T. Aernouts, P. Heremans, A. Baumann, C. Deibel, X. Xue, A. J. Herring, A. J. Athans, T. A. Lada, H. Richter, B. P. Rand *J. Mater. Chem.*, **2011**, *21*, 17345–17352;

c) S. Zhou, J. Ouyang, P. Golas, F. Wang, Y. Pan, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 19741-19747.

[18] a) A. Hirsch, I. Lamparth, H.R. Karfunkel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., **1994.**, *33*, 437-438;

b) M. W. J. Beulen, J. A. Rivera, M. Á. Herranz, B. Illescas, N. Matín, L. Echegoyen, *J. Org. Chem*., **2001.**, *66*, 4393-4398;

c) Q. Lu, D. I. Schuster, S. R. Wilson, *J. Org. Chem.* **1996,** *61*, 4764-4768;

d) K. Kordatos, S. Bosi, T. Da Ros, A. Zambon, V. Lucchini, M. Prato, *J. Org. Chem.* **2001,** *66*, 2802-2808;

e) A. Duarte-Ruiz, T. Müller, K. Wurst, B. Kräutler, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3709-3714.

[19] Y. Nakamura, K. O-kawa, J. Nishimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn*., **2003.**, *76*, 865-882.

[20] Y. Nakamura, K. O-kawa, M. Matsumoto, J. Nishimura, *Tetrahedron*, **2000,** *56*, 5429-5434.

[21] Y. Nakamura, N. Takano, T. Nishimura, E. Yashima, M. Sato, T. Kudo, J. Nishimura, *Org.Lett.*, **2001,** *3*, 1193-1196.

[22] G. Schick, A. Hirsch, H. Mauser, T. Clark, *Chem. Eur. J.*, **1996,** *2*, 935-943.

[23] K. Kordatos, T. Da Ros, M. Prato, R. V. Bensasson, S. Leach, *Chem. Phys.*, **2003**. *293*, 263–280.

[24] D. Milic, M. Prato, *Eur. J. Org. Chem*., **2010.**, 476-483.

[25] S. R. Wilson, Q. Lu, *Tetrahedron Lett*., **1995**, 36, 5707–5710.

[26] a) L. Isaacs, R.F. Haldimann, F. Diederich, *Angew Chem Int Ed* , **1994,** *33*, 2339.

b) L. Isaacs, F. Diederich, R. F. Haldimann, *Helv. Chim. Acta*, **1997,** *80*, 317-342.

[27]a) C. Thilgen, S. Sergeyev, F. Diederich, *Top. Curr. Chem.*, **2004**, *248*, 1–61.

b) F. Diederich, R. Kessinger, *Acc. Chem. Res.*, **1999,** *32*, 537-545.

c) C. Thilgen, F. Diederich, *C. R. Chimie*, **2006,** *9*, 868–880.

d) A. Hirsch, *Chem.l Rec.*, **2005**, *5*, 196-208.

[28] S. Sergeyev, M. Schär, P. Seiler, O. Lukoyanova, L. Echegoyen, F. Diederich, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 2284-2294.

[29] a) J.-F. Nierengarten, V. Gramlich, F. Cardullo, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 2101-2103.

b) T. Hino, M. Hamada, K. Kinbara, K. Saigo, *Chem. Lett*, **2002,** 728.

[30] J.-F. Nierengarten, D. Felder, J.-F. Nicoud, *Tetrahedron Lett*., **1998**, *39*, 2747-2750.

[31] Y. Ishida, H. Ito, D. Mori, K. Saigo, *Tetrahedron Lett*., **2005**, *46*, 109-112.

[32] a) J.-P. Bourgeois, F. Diederich, L. Echegoyen, J.-F. Nierengarten, *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 1835-1844.

b) L. R. Sutton, M. Scheloske, K. S. Pirner, A. Hirsch, D. M. Guldi, J.-P. Gisseelbrecht, *J. Am. Chem. Soc*., **2004.,** *126*, 10370-10381.

c) J. Ranta, T. Kumpulainen, H. Lemmetyinen, A. Efimov, *J. Org. Chem*., **2010,** *75*, 5178-5194.

[33] J.-P. Bourgeois, L. Echegoyen, M. Fibbioli, E. Pretsch, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed*. **1998**, *37*, 2118-2121.

[34] J.-P. Bourgeois, P. Seiler, M. Fibbioli, E. Pretsch, F. Diederich, L. Echegoyen, *Helv. Chim. Acta*, **1999,** *82*, 1572-1595.

[35] Y. Nakamura, A. Asami, S. Inokuma, T. Ogawa, M. Kikuyama and J. Nishimura, *Tetrahedron Lett*., **2000,** *41*, 2193-2197.

[36] a) M. Taki, S. Sugita, Y. Nakamura, E. Kasashima, E. Yashima, Y. Okamoto, J. Nishimura, *J. Am. Chem. Soc*., **1997,** *119*, 926-932.

b) Y. Nakamura, M. Taki, S. Tobita, H. Shizuka, H. Yokoi, K. Ishiguro, Y. Sawaki, J. Nishimura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999,** 127-130.

[37] P. M. Smith, A. Lea McCarty, N. Yen Nguyen, M. E. Zandler, F. D'Souza, *Chem. Commun.*, **2003**, 1754–1755.

[38] G. Rotas, N. Tagmatarchis, *Tetrahedron Lett.*, **2009,** *50*, 398–401.

[39] R. S. Iglesias, C. G.Claessens, T. Torres, G. M. A. Rahman, D. M. Guldi, *Chem. Commun*., **2005,** 2113-2115.

[40] G. S. Bang, W. Chang, J.-Mi Moon, S. H. Kim, I. C. Jeon, *Bull. Korean Chem. Soc*., **1996**, *17*, 107-109.

[41] Z. Zhou, D. I. Schuster, S. R. Wilson, *J. Org. Chem.*, **2006,** *71*, 1545-1551.

[42] V. P. Gubskaya, E. V.Ovechkina, V. V. Yanilkin, V. I. Morozov, N. V. Nastapova, V. V. Zverev, N. M. Azancheev, I. A. Nuretdinov, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed*., **2005,** *54*, 334-341.

[43] T. Da Ros, M. Prato, V. Lucchini, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4289-4297.

[44] a) M. Prato, *J. Mat. Chem*. **1997**, *7*, 1097-1109.

b) Y.-Y. Lai, Y.-J. Cheng, C.-S. Hsu, *Energy Environ. Sci*., **2014**, *7*, 1866-1883.

c) F. Wudl, *J. Mater. Chem*., **2002**, *12*, 1959–1963.

d) C. Wang, Z.-X. Guo, S. Fu, W. Wu, D. Zhu, *Prog. Polym. Sci*. **2004**, *29*, 1079–1141.

e) B. I. Kharisov, O. V. Kharissova, M. J. Gomez, U. O. Mendez, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2009,** *48*, 545–571.

f) B. S. Sherigara, W. Kutner, F. D'Souza, *Electroanalysis* **2003**, *15*, 753-772.

[45] a) R. Bakry, R. M Vallant, M. Najam-ul-Haq, M. Rainer, Z. Szabo, C. W. Huck, G. K. Bonn, *Int. J. Nanomed*. **2007**, *2*, 639–649.

b) X. Yang, A. Ebrahimi, J. Li, Q. Cui, *Int. J. Nanomed*., **2014.,** *9*, 77–92.

[46] a) H. M. Wang, G. Wenz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012,** *8*, 1644–1651.

b) K. Nobusawa, M. Akiyama, A. Ikeda, M. Naito, *J. Mater. Chem*., **2012**, *22*, 22610-22613.

c) T. Anderson, K. Nilsson, M. Sundahl, G. Westman, O. Wennerström, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 604-606.

[47] a) J. Wang, C. D. Gutsche, *J. Org. Chem*. **2000,** *65*, 6273-6275.

b) J. L. Delgado de la Cruz, J.-F. Nierengarten, J. Vicens, J. Harrowfield, *Calixarenes in the Nanoworld* (Chapter 9: *Fullerenes and Calixarenes Toward molecular devices*), 173–196, **2007** Springer.

c) A. Ikeda, S. Nobukuni, H. Udzu, Z. Zhong, S. Shinkai, *Eur. J. Org. Chem*. **2000**, 3287-3293.

d) A. Soi, A. Hirsch, *New J. Chem*., **1999**, 1337-1339.

[48] O. V. Nazarova, G. M. Pavlov, S. N. Bokov, N. A. Mikhailova, I. I. Zaitseva, L. S. Litvinova, E. V. Afanas'eva, E. V. Korneeva, C. Ebel, E. F. Panarin, *Dokl. Phys. Chem.*, **2003,** *391*, 177–179.

[49] V. Milic Torres, M. Posa, B. Srdjenovic, A. L. Simplício, *Colloids Surf., B*, **2011**, *82*, 46–53.

[50] a) A. Ikeda, Y. Kawai, J.-I. Kikuchi, M. Akiyama, E. Nakata, Y. Uto, H. Hori, *Org. Biomol. Chem*., **2011**, *9*, 2622-2627.

b) S. Kato, H. Aoshima, Y. Saitoh, N. Miwa, *Toxicol. Ind. Health*, **2009**, *25*, 197–203.

c) Z. Zhou, *Pharmaceutics* **2013,** *5*, 525-541.

d) A. Ikeda, T. Sue, M. Akiyama, K. Fujioka, T. Shigematsu, Y. Doi, J.-i. Kikuchi, T. Konishi, R. Nakajima, *Org. Lett*., **2008,** *10*, 4077-4080.

e) M. Lens, Lj. Medenica, U. Citernesi, *Biotechnol. Appl. Biochem*., **2008**. *51*, 135–140.

f) Z. Zhou, R. P. Lenk, A. Dellinger, S. R. Wilson, R. Sadler, C. L. Kepley, *Bioconjugate Chem.* **2010,** *21*, 1656–1661.

[51] a) G. Rossi, J. Barnoud, L. Monticelli, *Phys. Scr*., **2013,** *87*, 058503 (10pp).

b) H. Isobe, T. Homma, E. Nakamura, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2007,** *104*, 14895–14898.

[52] P. J. Krusic, E. Wasserman, P. N. Keizer, J. R. Morton, K. F. Preston, *Science*, **1991,** *254*, 1183-1185.

[53] N. Gharbi, M. Pressac, M. Hadchouel, H. Szwarc, S. R. Wilson, F. Moussa, *Nano Lett*., **2005,** *5*, 2578-2585.

[54] S. Foley, C. Crowley, M. Smaihi, C. Bonfils, B. F. Erlanger, P. Seta, C. Larroque, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2002,** *294*, 116–119.

[55] J.-J. Yin, F. Lao, P. P. Fu, W. G. Wamer, Y. Zhao, P. C. Wang, Y. Qiu, B. Sun, G. Xing, J. Dong, X.-J. Liang, C. Chen, *Biomaterials*, **2009**, *30*, 611–621.

[56] D. Monti, L. Moretti, S. Salvioli, E. Straface, W. Malorni, R. Pellicciari, G. Schettini, M. Bisaglia, C. Pincelli, C. Fumelli, M. Bonafe, C. Franceschi, *Biochem. Biophys. Res. Commun*., **2000**, *277*, 711-717.

[57] L. L. Dugan, D. M. Turetsky, C. Du, D. Lobner, M. Wheeler, C. R. Almli, C. K.-F. Shen, T.-Y. Luh, D. W. Choi, T.-S. Lin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1997,** *94*, 9434-9439.

[58] L. L. Dugan, J. K. Gabrielsen, S. P. Yu, T.-S. Lin, D. W. Choi, *Neurobiol. Dis.*, **1996**, *3*, 129–135.

[59] H.-M. Huang, H.-C. Ou, S.-J. Hsieh, L.-Y. Chiang, *Life Sci.*, **2000,** *66*, 1525-1533.

[60] V. Dragojevic-Simic, V. Jacevic, S. Dobric, A. Djordjevic, D. Bokonjic, M. Bajcetic, R. Injac, *Dig. J. Nanomater. Bios.*, **2011,** *6*, 819 – 827.

[61] L. Xiao, H. Aoshima, Y. Saitoh, N. Miwa, *J. Cell. Biochem.*, **2010,** *111*, 955–966.

[62] L. Xiao, H. Takada, K. Maeda, M. Haramoto, N. Miwa, *Biomed. Pharmacother.*, **2005,** *59*, 351–358.

[63] W. Li, L. Zhao, T. Wei, Y. Zhao, C. Chen, *Biomaterials*, **2011,** *32*, 4030-4041.

[64] T. Sun, Z. Xu, *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **2006,** *16*, 3731–3734.

[65] Z. Hu, W. Guan, W. Wang, L. Huang, H. Xing, Z. Zhu, *Cell Biol. Int.*, **2007.,** *31*, 798-804.

[66] J. Yang, L. B. Alemany, J. Driver, J. D. Hartgerink, A. R. Barron, *Chem. Eur. J.* **2007,** *13*, 2530 – 2545.

[67] N. Higashi, T. Shosu, T. Koga, M. Niwa, T. Tanigawa, *J. Colloid. Interf. Sci.*, **2006,** *298*, 118–123.

[68] a)M. S. Bjelaković, T. J. Kop, J. Đorđević, D. R. Milić, *Beilstein J. Nanotechnol*. **2015,** *6*, 1065-1071.

b) M. Bjelaković, N. Todorović, D. Milić, *Eur. J. Org. Chem*., **2012**, 5291–5300.

[69] M. Bjelaković, T. Kop, V. Maslak, D. Milić, *J. Mater. Sci*., **2015**, *51 (2)*, 739-747.

[70] M. S. Bjelaković, T. J. Kop, M. Vlaić, J. Đorđević, D. R. Milić, *Tetrahedron*, **2014,** *70*, 8565-8570.

[71] M. S. Bjelaković, D. M. Gođevac, D. R. Milić, *Carbon*, **2007.,** *45*, 2260-2265.

[72] M. Brettreich, A. Hirsch, *Tetrahedon Lett*., **1998.,** *39*, 2731-34.

[73] S. Durdagi, T. Mavromoustakos, N. Chronakis, M. G. Papadopoulos, *Bioor. Med. Chem*. **2008.**, *16*, 9957–9974.

[74] a) S. Bosi, L. Feruglio, D. Milic, M. Prato, *Eur. J. Org. Chem.* **2003,** 4741-4747.

b) S. Marchesan, T. Da Ros, G. Spalluto, J. Balzarini, M. Prato, *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **2005.** *15*, 3615–3618.

c) S. Bosi, T. Da Ros, G. Spalluto, J. Balzarini, M. Prato, *Bioor. Med. Chem.Lett.*, **2003.** *13*, 4437–4440.

[75] S. Nakamura, T. Mashino, *Fullerene Nano Materials (Symposium N of IUMRS-ICA2008), J. Phys.: Conference Series*, **2009,** *159*, 012003.

[76] a) S. Nakamura, T. Mashino, *J. Nippon Med. Sch*., **2012**, *79*, 248-254.

b) T. Mashino, K. Shimotohno, N. Ikegami, D. Nishikawa, K. Okuda, K. Takahashi, S. Nakamura, M. Mochizuki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , **2005.** *15*, 1107–1109.

[77] T. Mashino, N. Usui, K. Okuda, T. Hirota, M. Mochizuki, *Bioor. Med. Chem.*, **2003.,** *11*, 1433–1438.

[78] S. Bosi, T. Da Ros, S. Castellano, E. Banfi, M. Prato, *Bioor. Med. Chem. Lett.*, **2000.** *10*, 1043-1045.

[79] S. V. Prylutska, A. P. Burlaka, Yu. I. Prylutskyy, U. Ritter, P. Scharff, *Exp. Oncol.*, **2011,** *33*, 162–164.

[80] M. A. Orlova, T. P. Trofimova, O. A. Shatalov, *Der Pharmacia Lettre*, **2013**, *5*, 99-139.

[81] F. Jiao, Y. Liu, Y. Qu, W. Li, G. Zhou, C. Ge, Y. Li, B. Sun, C. Chen, *Carbon*, **2010,** *48*, 2231–2243.

[82] R. D. Bolskar, A. F. Benedetto, L. O. Husebo, R. E. Price, E. F. Jackson, S. Wallace, L. J. Wilson, J. M. Alford, *J. Am. Chem. Soc*. **2003,** *125*, 5471-5478.

b) B. Sitharaman, R. D. Bolskar, I. Rusakova, L. J. Wilson, *Nano Lett*., **2004,** ***4***, 2373-2378.

[83] S. Watanabe, N. S. Ishioka, T. Sekine, H. Kudo, H. Shimomura, H. Muramatsu, T. Kume, *J. Radioanal. Nucl. Chem.,* **2005,** *266,* 499–502.

[84] H. Tokuyama, S. Yamago, E. Nakamura, T. Shiraki, Y. Sugiura, *J.Am. Chem. Soc*., **1993.**, *115*, 7918-7919.

[85] A. Ikeda, T. Iizuka, N. Maekubo, R. Aono, J.-i. Kikuchi, M. Akiyama, T. Konishi, T. Ogawa, N. Ishida-Kitagawa, H. Tatebe, K. Shiozaki, *ACS Med. Chem. Lett.* **2013,** *4*, 752−756.

[86] F. Rancan, S. Rosan, F. Boehm, A. Cantrell, M. Brellreich, H. Schoenberger, A. Hirsch, F. Moussa, *J. Photochem. Photobiol. B,* **2002,** *67*, 157 –162.

[87] X. Yang, L. Chen, X. Qiao, C. Fan, *Int. J. Toxicol.*, **2007.,** *26*, 197–201.

[88] Y. Tabata, Y. Murakami, Y. Ikada, *Fullerene Sci. Technol*., **1997.,** *5*, 989-1007.

[89] E. Otake, S. Sakuma, K. Torii, A. Maeda, H. Ohi, S. Yano, A. Morita, *Photochem. Photobiol*., **2010,** *86*, 1356–1363.

[90]a) R. Partha, L. R. Mitchell, J. L. Lyon, P. P. Joshi, J. L. Conyers, *ACS Nano*, **2008,** *2*, 1950-1958.

b) T. Y. Zakharian, A. Seryshev, B. Sitharaman, B. E. Gilbert, V. Knight, L. J. Wilson, *J. Am. Chem. Soc*., **2005,** *127*, 12508-12509.

[91] a) F. Lu, Sk. A. Haque, S.-T. Yang, P. G. Luo, L. Gu, A. Kitaygorodskiy, H. Li, S. Lacher, Y.-P. Sun, *J Phys Chem C Nanomater Interfaces*., **2009,** *113*, 17768 (17pp).

b) P. Chaudhuri, A. Paraskar, S. Soni, R. A. Mashelkar, S. Sengupta, *ACS Nano*, **2009,** *3*, 2505–2514.

[92] E. Nakamura, H. Isobe, N. Tomita, M. Sawamura, S. Jinno, H. Okayama, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., **2000**, *39*, 4254-4257.

[93] H. Isobe, W. Nakanishi, N. Tomita, S. Jinno, H. Okayama, E. Nakamura, *Chem. Asian. J.* **2006,** *1-2*, 167 – 175.

[94] R. Maeda-Mamiya, E. Noiri, H. Isobe, W. Nakanishi, K. Okamoto, K. Doi, T. Sugaya, T. Izumi, T. Homma, E. Nakamura, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, *107*, 5339–5344.

[95] S. Santhosh Babu, H. Möhwald, T. Nakanishi *Chem. Soc. Rev.*, **2010,** *39*, 4021–4035.

[96] a) C. Park, H. J. Song, H. C. Choi, *Chem.Commun*., **2009.**, 4803-4805.

b) Y. Qu, W. Yu, S. Liang, S. Li, J. Zhao, G. Piao, *J. Nanomater.*, **2011**, *2011*, Article ID 706293, 5 pages.

c) M. Sathish, K. Miyazawa, *Cryst. Eng. Commun.*, **2010**, *12*, 4146–4151.

[97] D.-W. Yan, W. Liu, H.-Z. Wang, C.-R. Wang, *Mater. Trans.*, **2007,** *48*, 700-703.

[98] P. Brough, D. Bonifazi and M. Prato, *Tetrahedron*, **2006,** *62*, 2110–2114.

[99] T. Shiga, T. Motohiro, *J. Mater. Res*., **2007,** *22*, 3029-3035.

[100] a) T. Nakanishi, Y. Shen, J. Wang, H. Li, P. Fernandes, K. Yoshida, S. Yagai, M. Takeuchi, K. Ariga, D. G. Kurth, H. Möhwald, *J. Mater.Chem.*, **2010,** *20*, 1253-1260.
b) X. Zhang, T. Nakanishi, T. Ogawa, A. Saeki, S. Seki, Y. Shen, Y. Yamauchi, M. Takeuchi, *Chem. Commun*., **2010,** *46*, 8752-8754.

[101] A. Mitrović, N. Todorović, A. Žekić, D. Stanković, D. Milić, V. Maslak, *Eur. J. Org. Chem*., **2013**, 2188-2193.

[102] M. Bjelaković, T. Kop, R. Baošić, M. Zlatović, A. Žekić, V. Maslak, D. Milić, *Monatsh. Chem*., **2014**, *145*, 1715-1725.

[103] X. Zhang, M. Takeuchi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009,** *48*, 9646-9651.

[104] T. Chuard, R. Deschenaux, *J. Mater. Chem*., **2002,** *12*, 1944-1951.

[105] C. Wang, Z.-X. Guo, S. Fu, W. Wu, D. Zhu, *Prog. Polym. Sci*., **2004,** *29*, 1079-1141.

[106] S. Campidelli, E. Vázquez, D. Milic, J. Lenoble, C. A. Castellanos, G. Sarova, D. M. Guldi, R. Deschenaux, M. Prato, *J. Org. Chem*., **2006,** *71*, 7603-7610.

[107] U. Hahn, F. Vögtle, J.-F. Nierengarten, *Polymers* **2012,** *4*, 501-538.

[108] L. Echegoyen, L. E. Echegoyen, *Acc. Chem. Res.* **1998,** *31*, 593-601

[109] M. Prato, M. Maggini, C. Giacometti, G. Scorrano, G. Sandonà, G. Farnia, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5221-5234.

[110] T. Da Ros, M. Prato, M. Carano, P. Ceroni, F. Paolucci, S. Roffia, *J. Am. Chem. Soc.* **1998,** *120*, 11645-11648.

[111] B. M. Illescas, N. Martín, *C. R. Chimie*, **2006**, *9*, 1038–1050.

[112] Y. Li, *Acc. Chem. Res*., **2012,** *45*, 723-733.

[113] C. Yang, Y. Li, J. Hou, C. He, Z. Tan, B. Fan, Y. Zhou, Q. Sun, Y. Li, Y. Li, D. Zhu, *Polym. Adv. Technol*., **2006,** *17*, 500–505.

[114] W. Chen, T. Xu, F. He, W. Wang, C. Wang, J. Strzalka, Y. Liu, J. Wen, D. J. Miller, J. Chen, K. Hong, L. Yu, S. B. Darling, *Nano Lett.* **2011,** *11*, 3707–3713.

[115] A. C. Mayer, S. R. Scully, B. E. Hardin, M. W. Rowell, M. D. McGehee, *Materials today*, **2007**., *10*, 28-33.

[116] a) P. A. Troshin, H. Hoppe, J. Renz, M. Egginger, J. Y. Mayorova, A. E. Goryachev, A. S. Peregudov, R. N. Lyubovskaya, G. Gobsch, N. S. Sariciftci, V. F. Razumov, *Adv. Funct. Mater*. **2009,** *19*, 779–788.

b) H. Li, S. Santhosh Babu, S. T. Turner, D. Neher, M. J. Hollamby, T. Seki, S. Yagai, Y. Deguchi, H. Möhwald, T. Nakanishi, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 1943-1951.

c) J. Liu, X. Guo, Y. Qin, S. Liang, Z.-X. Guo, Y. Li, *J. Mater. Chem*., **2012,** *22*, 1758–1761.

[117] M. Carano, T. Da Ros, M. Fanti, K. Kordatos, M. Marcaccio, F. Paolucci, M. Prato, S. Roffia, F. Zerbetto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7139-7144.

[118] C. Liu, S. Xiao, X. Shu, Y. Li, L. Xu, T. Liu, Y. Yu, L. Zhang, H. Liu, Y. Li, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2012**, *4*, 1065−1071.

[119] A. M. Nardes, A. J. Ferguson, J. B. Whitaker, B. W. Larson, R. E. Larsen, K. Maturová, P. A. Graf, O. V. Boltalina, S. H. Strauss, N. Kopidakis, *Adv. Funct. Mater*. **2012**, *22*, 4115–4127.

[120] N. C. Miller, S. Sweetnam, E. T. Hoke, R. Gysel, C. E. Miller, J. A. Bartelt, X. Xie, M. F. Toney, M. D. McGehee, *Nano Lett*. **2012,** *12*, 1566−1570.

[121] A. M. Nardes , A. J. Ferguson , J. B. Whitaker , B. W. Larson, R, E. Larsen , K, Maturová , P, A. Graf , O, V. Boltalina , S. H. Strauss, and N. Kopidakis, *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 4115–4127.

[122] X. Meng, G. Zhao, Q. Xu, Z. Tan, Z. Zhang, L. Jiang, C. Shu, C. Wang, Y. Li, *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*, 158–163.

[123] M.-H. Liao, Y.-Y. Lai, Y.-Y. Lai, Y.-T. Chen, C.-E. Tsai, W.-W. Liang, Y.-J. Cheng, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014,** *6*, 996−1004.

[124] X. Meng, Q. Xu, W. Zhang, Z. Tan, Y. Li, Z. Zhang, L. Jiang, C. Shu, C. Wang, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2012**, *4*, 5966−5973.

[125] a) C. Trinh, K. O. Kirlikovali, A. N. Bartynski, C. J. Tassone, M. F. Toney, G. F. Burkhard, M. D. McGehee, P. I. Djurovich, M. E. Thompson, *J. Am. Chem. Soc*. **2013**, *135*, 11920−11928.

b) M. Thomas, W. Li, Z. S. Bo, M. J. Brett, *Org. Electron.*, **2012,** *13*, 2647–2652.

c) D. I. Son, B. W. Kwon, J. D. Yang, D. H. Park, B. Angadi, W. K. Choi, *J. Mater. Chem*., **2012,** *22*, 816-819.

d) D. Yu, K. Park, M. Durstock, L. Dai, *J. Phys. Chem. Lett.* **2011,** *2*, 1113–1118.

[126] a) H. Hoppe, N. S. Sariciftci, *J. Mater. Chem*., **2006,** *16*, 45–61.

b) T. Röder, H.-S. Kitzerow, J. C. Hummelen, *Synthetic Met.*, **2004.,** *141*, 271–275.

[127] M. Wang, A. J. Heeger, Fred Wudl, *Small* , **2011,** *7*, 298–301.

[128] H. Imahori, D. M. Guldi, K. Tamaki, Y. Yoshida, C. Luo, Y. Sakata, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc*. **2001,** *123*, 6617-6628.

[129] S. Viswanathan, J. Radecki, *Pol. J. Food Nutr. Sci*. **2008,** *58*, 157-164.

[130] L.-H. Lin, J.-S. Shih, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2011**, *58*, 228-235.

[131] K. Saeedfar, L. Y. Heng, T. L. Ling, M. Rezayi, *Sensors* **2013,** *13*, 16851-16866.

[132] R. N. Goyal, S. P. Singh, *Talanta*, **2006.,** *69*, 932–937.

[133] R. N. Goyal, V. K. Gupta, S. Chatterjee, *Biosens. Bioelectron.*, **2009.,** *24*, 1649–1654.

[134] R. N. Goyal, V. K. Gupta, N. Bachheti, R. A. Sharma, *Electroanalysis*, **2008,** *20*, 757–764.

[135] a) S. D Minteer, B. Y. Liaw, M. J Cooney, *Curr. Opin. Biotech.*, **2007,** *18*, 228–234.

b) M. Zhou, J. Guo, L.-p. Guo, J. Bai, *Anal. Chem.* **2008,** *80*, 4642–4650.

[136] S.-H. Chi, J. M. Hales, M. Cozzuol, C. Ochoa, M. Fitzpatrick, J. W. Perry, *Optic Express*, **2009,** *17*, 22062-22072.

[137] a) E. Koudoumas, M. Konstantaki, A. Mavromanolakis, S. Couris, Y.Ederle, C. Mathis, P. Seta, S. Leach, *Chem. Phys. Lett*., **2001,** *335*, 533-538.

b) J. Venturini, E. Koudoumas, S. Couris, J. M. Janot, P. Seta, C. Mathis and S. Leach, *J. Mater. Chem*., **2002,** *12*, 2071–2076.

[138] M. Maggini, C. De Faveri, G. Scorrano, M. Prato, G. Brusatin, M. Guglielmi, M. Meneghetti, R. Signorini, R. Bozio, *Chem. Eur. J*., **1999,** *5*, 2501-2510.

[139] C. Dardonville, C. Fernandez-Fernandez, S.-L. Gibbons, G. J. Ryan, N. Jagerovic, A. M. Gabilondo, J. J, Meana, L. F. Callado, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6570-6580.

[140] B. Ding, Q. Guan, J. P. Walsh, J. S. Boswell, T. W. Winter, E. S. Winter, S. S. Boyd, C. Li, P. B. Savage, *J. Med. Chem*., **2002**, *45*, 663-669.

[141] N. G. Tsierkezos, *J Solution Chem*, **2007**, *36*, 289-302.

[142] a) J. T. Edward, *J. Chem. Edu*., **1970**, *47*, 261-270.

b) M. Wei, H. Luo, N. Li, S. Zhang, L. Gan, *Microchem. J*., **2002**, *72*, 115-122.

[143] D. Dubois, G. Moninot, W. Kutner, M. T. Jones, K. M. Kadish, *J. Phys. Chem.* **1992,** *96*,7137-7145.

[144] M. B. Lens, E. De Marni, R. Gullo, U. Citernesi, R. Crippa, WO 2007043074, 2007.

[145] a) R. Bou, R. Codony, A. Tres, E. A. Decker, F. Guardiola, *Anal. Biochem*., **2008**, *377*, 1-15.

b) J. M. Lawler, W. S. Barnes, G. Wu, W. Song, S. Demaree, *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2002**, *290*, 47-52.

c) L. Zhou, R. J. Elias, *J. Agric. Food Chem*. **2011**, *59*, 8915-8922.

[146] S. Gao, M. Miler, X. Q. Han, EP 1 593 685, 2005.

Prilog 1: Tabele apsorpcionih maksimuma sintetisanih derivata 146
Prilog 2: Tabele hemijskih pomeranja sintetisanih fuleroderivata 147
Prilog 3: NMR spektri jedinjenja **161** 152
Prilog 4: NMR spektri jedinjenja **162** 153
Prilog 5: NMR spektri jedinjenja **163** 154
Prilog 6: NMR spektri jedinjenja **164** 155
Prilog 7: NMR spektri jedinjenja **165** 156
Prilog 8: NMR spektri jedinjenja **166** 157
Prilog 9: NMR spektri jedinjenja **167** 158
Prilog 10: NMR spektri jedinjenja **168** 159
Prilog 11: NMR spektri jedinjenja **169** 160
Prilog 12: NMR spektri jedinjenja **170** 161
Prilog 13: NMR spektri jedinjenja **171** 162
Prilog 14: NMR spektri jedinjenja **172** 163
Prilog 15: NMR spektri jedinjenja **173** 164
Prilog 16: NMR spektri jedinjenja **174** 166
Prilog 17: NMR spektri jedinjenja **175** 168
Prilog 18: NMR spektri jedinjenja **176** 170
Prilog 19: NMR spektri jedinjenja **177** 172
Prilog 20: NMR spektri jedinjenja **178** 174
Prilog 21: NMR spektri jedinjenja **179** 176
Prilog 22: NMR spektri jedinjenja **180** 178
Prilog 23: Slika P1- uticaj ultrazvuka na samouređenje 179
Prilog 24: Slike P2-P4- SEM mikrografi sa dimenzijama najsitnijih struktura 180
Prilog 25: Tabele P9-P11 parametri čestica određeni cikličnom voltametrijom 183

Prilog 1: Tabele apsorpcionih maksimuma sintetisanih derivata

Tabela P1: Apsorpcioni maksimumi sintetisanih premošćenih *cis*-1 bis-pirolidinskih adukata fulerena

Jedinjenje	R:	λ_1 /ε	λ_2 /ε	λ_3 /ε	λ_4 /ε	λ_5 /ε	λ_6 /ε
158	-$(CH_2)_6$-	403 /6900	428 /6000	620 /340	653 /320	684 /300	715 /280
161	-$(CH_2)_7$-	403 /6800	428 /5800	610 /240	650 /220	677 /180	714 /180
173	-C_6O_2-	402 /7000	430 /6000	622 /210	654 /200	684 /160	722 /160
176	-$C_{10}O_3$-	406 /7000	427 /5900	623 /200	651 /170	676 /140	710 /140

Tabela P2: Apsorpcioni maksimumi sintetisanih premošćenih *cis*-2 bis-pirolidinskih adukata fulerena

Jedinjenje	R:	λ_1 /ε	λ_2 /ε	λ_3 /ε	λ_4 /ε	λ_5 /ε
159	-$(CH_2)_6$-	448 /5100	483 /3000	578 /900	643 /420	679 /280
162	-$(CH_2)_7$-	449 /4900	489 /3200	585 /1100	643 /520	682 /340
164	-$(CH_2)_8$-	447 /4600	484 /2700	575 /860	645 /420	681 /250
166	-$(CH_2)_9$-	442 /5100	484 /3100	570 /1000	643 /460	681/290
168	-$(CH_2)_{10}$-	447 /4300	483 /2500	572 /830	640 /390	702 /250
170	-$(CH_2)_{12}$-	446 /5000	483 /3000	570 /900	640 /420	683 /280
174	-$(CH_2)_6O_2$-	448 /4800	487 /3000	572 /910	647 /430	680 /280
177	-$(CH_2)_{10}O_3$-	448 /5100	483 /3000	578 /900	643 /420	679 /280

Tabela P3: Apsorpcioni maksimumi sintetisanih premošćenih *cis*-3 bis-pirolidinskih adukata fulerena

Jedinjenje	R:	λ_1 /ε	λ_2 /ε	λ_3 /ε	λ_4 /ε	λ_5 /ε
160	-$(CH_2)_6$-	431 /2900	467 /2000	548 /800	657 /360	732 /280
163	-$(CH_2)_7$-	435 /3800	469 /2300	554 /1300	657 /450	729 /310
165	-$(CH_2)_8$-	434 /2900	465 /2000	555 /900	656 /480	731 /300
167	-$(CH_2)_9$-	430 /3700	466 /2200	550 /1200	657 /410	727 /300
169	-$(CH_2)_{10}$-	429 /3600	465 /2200	552 /1000	650 /410	727 /300
175	-$(CH_2)_6O_2$-	431 /2900	467 /2000	548 /800	657 /360	732 /280
178	-$(CH_2)_{10}O_3$-	435 /3900	464 /2600	551 /1400	640 /470	729 /320

Prilog 2: Tabele hemijskih pomeranja sintetisanih fulero-derivata

Tabela P4: $^{1}H/^{13}C$ NMR pomeranja δ (ppm), multiplicitet i J (Hz) nefulerenskog dela molekula sintetisanih alkil-premošćenih bisadukata

Regioizomer	$\delta(sp^3\text{-}C^{full})$	$\delta(CH_2^{pyrr})$	δ (CH_2(1,n; 1',n'))	δ (CH_2)
cis-1 (C7) **161**	67.68 65.36	4.74d(9.0); 4.55d(9.0); 3.95d(9.0); 3.43d(9.0) 66.28; 66.14	3.25dd(9.5; 13.5); 2.97dd(6.0; 13.5) 52.74	1.60-2.20 27.53; 26.04; 23.60
cis-2 (C_7) **162**	69.72 69.47	4.92dd(11.5; 2.7); 4.36dd(10.5; 2.7); 3.96d(10.5); 3.55d(11.5) 69.55; 66.71	3.83ddd(4.5; 8.5; 12.5); 2.84dt(11.0; 5.0) 52.14	1.70-2.30 29.60; 28.35; 27.92
cis-2 (C_8) **164**	67.36 67.00	4.54dd(9.0; 1.5); 4.20dd(8.5; 1.5); 3.44d(8.5); 3.04d(9.0) 67.33; 65.15	3.23dt(4.5; 7.0); 2.63br d(11.0) 51.94	1.35-2.37 27.85; 27.49; 22.96
cis-2 (C_9) **166**	68.67 67.77	4.68dd(9.5; 1.5); 4.27dd(9.5; 1.5); 3.54d(9.5); 3.23d(9.5) 67.77; 67.63	3.21dt(4.0; 12.0); 2.67dt(12.0; 4.0) 54.84	1.50-2.00 29.00; 28.78; 27.42; 27.07
cis-2 (C_{10}) **168**	67.47 67.13	4.44dd(9.0; 1.5), 4.22dd(9.0; 1.5); 3.44d(9.0); 3.37d(9.0) 68.25; 67.13	2.99ddd(4.5; 8.5; 12.5); 2.85ddd(4.5; 8.5; 13.0) 52.63	1.45-2.05 28.07; 27.83; 27.23; 25.89
cis-2 (C_{12}) **170**	66.89 66.71	4.04d(9.0); 3.99d(9.0); 3.69d(9.0); 3.67d(9.0) 67.69; 67.49	2.88dt(11.5; 7.0); 2.82dt(11.5; 7.0) 54.16	1.42-1.88 28.22; 28.20; 27.23; 26.96; 26.30
cis-3 (C_7) **163**	71.47 67.84	4.59dd(11.0; 2.5); 4.48dd(10.5; 2.5); 4.31d(10.5); 3.56d(11.0) 69.51; 65.08	3.50ddd(7.0; 8.5; 11.5); 2.81ddd(3.5; 7.5; 11.5) 51.58	1.53-1.95 28.37; 27.88; 24.38
cis-3 (C_8) **165**	69.09 65.58	4.28d(9.5); 4.27d(9.0); 3.88d(9.0); 3.18d(9.5) 68.41; 64.63	3.15q(6.0); 2.71br d(11.5) 51.90	1.01-2.35 29.56; 28.78; 25.23
cis-3 (C_9) **167**	69.29 65.62	4.37dd(9.5; 1.0); 4.36d(8.5); 3.81dd(8.5; 1.0); 3.26d(9.5) 69.07; 66.90	3.14dt(3.5; 11.5); 2.67dt(11.5; 4.0) 53.43	1.28-2.07 29.13; 28.89; 28.45; 25.13
cis-3 (C_{10}) **169**	69.26 65.79	4.36dd(9.5; 1.5); 4.35dd (9.5; 1.5); 3.79d(9.5); 3.36d (9.5) 68.48; 67.74	3.01ddd(11.5; 9.5; 4.0); 2.82ddd(11.5; 5.5; 4.5) 53.02	1.42-2.02 27.52; 27.05; 26.98; 25.73
e (C_{12}) **171**	70.34 69.68 69.27	4.32dd(10.0; 1.5); 4.05s; 3.82s; 3.73dd(8.5; 1.5) 68.19; 66.75; 65.41	CH_2(1): 2.95t(5.5); CH_2(12): 2.94t(5.5) 53.34; 51.60	1.20-1.80 30.28; 30.25; 29.86; 29.61;28.95; 28.37; 28.07; 27.27; 26.44; 25.33
trans-4 (C_{12}) **172**	70.25 70.03	4.55dd(9.0; 2.0); 4.53dd(9.0; 2.0); 4.09d(9.0); 3.70d(9.0) 68.88; 65.40	3.19-3.26m; 2.95dt(12.0; 5.0) 52.86	1.05-1.88 31.23; 30.65; 29.76;28.53; 27.54

Tabela P5: $^{1}H/^{13}C$ NMR pomeranja δ (ppm), multiplicitet i J (Hz) nefulerenskog dela molekula sintetisanih dioksa- i trioksaalkil-premošćenih bisadukata

	δ(sp^3-C^{full})	δ(CH_2^{pyrr})	δ (CH_2^{tether})
cis-1 **(173)**	67.59 66.16	4.80d(10.0); 3.52d(10.0); 66.06 4.47d(8.5); 4.01d(8.0); 66.42	CH_2(1,8) - 3.11ddd(3.0; 5.5; 14.0); 3.38ddd(3.0; 7.0; 13.5); 52.91 CH_2(2,7) – 4.00-3.92m; 68.63 CH_2(4,5) - 3.88-3.82m; 3.82-3.76m; 69.46
cis-2 **(174)**	67.78 67.74	5.34dd(10.0; 2.0); 3.32d(10.0); 68.48 4.27dd(9.0; 2.0); 3.64d(9.0); 68.50	CH_2(1,8) - 2.83ddd(2.0; 8.0; 13.0); 3.52ddd(2.5; 5.5; 13.0); 52.55 CH_2(2,7) - 4.02ddd(2.5; 8.0; 9.5); 3.80- 3.90m; 71.88 CH_2(4,5) - 3.80-3.90m; 70.38
cis-3 **(175)**	70.36 66.44	4.68dd(9.5; 2.0); 3.49d(9.5); 65.72; 4.47dd(9.0; 2.0); 4.08d(9.0); 69.09	CH_2(1,8) - 2.85dt(12.5; 4.0); 3.71ddd(12.5; 9.5; 5.0); 52.28 CH_2(2,7) - 3.83-3.90m; 69.41 CH_2(4,5) - 3.93-3.90m; 3.78-3.83m; 70.87
cis-1 **(176)**	68.10 65.73	4.28d(9.5); 3.66d(9.5); 68.46; 4.26d(8.5); 4.04d(8.5); 66.59	CH_2(1,13) - 3.23ddd(7.0; 8.0; 11.5); 2.98ddd(5.5; 8.5; 12.0); 52.47 CH_2(2,12) - 2.07-2.23m; 28.87 CH_2(3,11) - 3.98ddd(5.0; 8.0; 10.0); 3.76- 3.86m; 69.34 CH_2-O - 3.76-3.86m; 70.91 CH_2-O - 3.76-3.86m; 70.22
cis-2 **(177)**	67.35 67.07	4.01d(9.0); 3.96d(9.0); 67.43; 3.93d(9.5); 3.81d(9.5); 68.22	CH_2(1,13) - 2.90dt(12.0; 6.0); 3.16dt(12.0; 7.0); 50.96 CH_2(2,12) - 2.07quint(5.5); 28.69 CH_2(3,11) - 3.75-3.83m; 68.76 CH_2-O - 3.70-3.81m ; 70.58 CH_2-O - 3.67-3.72m ; 70.69
cis-3 **(178)**	69.69 65.66	4.36dd(9.0; 1.5); 3.78d(9.0); 67.33 4.28dd(9.5; 1.5); 3.61d(9.5); 69.11	CH_2(1,13) - 2.81dt(12.0; 6.0); 3.25dt(12.0; 7.0); 50.06 CH_2(2,12) – 1.99-2.11m; 28.40 CH_2(3,11) - 3.84-3.90m; 3.70dt(10; 5.5); 68.29 CH_2-O - 3.77-3.85m; 70.58 CH_2-O - 3.75-3.81m; 71.09
e **(179)**	70.75(2 C) 70.32(1 C) 69.98(1 C)	4.42dd(9.0; 1.0); 3.80dd(9.0; 1.0); 67.27 4.11s; 68.24; 4.04s; 66.70	CH_2(1) - 3.08t(6.0),50.22; CH_2(13)- 3.10t (6.0), 50.75 CH_2(2) - 1.98quint(6.0), 28.47; CH_2(12) - 2.04quint (6.0), 29.22 CH_2(3) - 3.81-3.77m; 68.97; CH_2(11) – 3.78t(6.0), 68.56 CH_2-O - 3.64-3.61m; 70.54; CH_2-O - 3.51- 3.48m; 70.27 CH_2-O - 3.53dd(7.5; 6.0); 69.83;CH_2-O - 3.68dd(7.0; 6.5); 69.63
di-C_{60} **(180)**	70.58	4.41s; 67.89	CH_2(1,13) - 3.21t(7.0); 51.64 CH_2(2,12) - 2.23quint(6.5); 29.12 CH_2(3,11) - 3.86t(6.5); 69.31 CH_2-O - 3.77br s; 70.80, 70.50

Tabela P6: Hemijska pomeranja δ (ppm) sp^2-ugljenika fulerenskog jezgra premošćenih *cis*-1, *eq* i *trans*-4 adukata

***cis*-1**			***e***		***trans*-4**
$-(CH_2)_7-$	$-C_6O_2-$	$-C_{10}O_3-$	$-(CH_2)_{12}-$	$-C_{10}O_3-$	$-(CH_2)_{12}-$
151.97	151.96	151.90	159.21	159.39	154.14
151.42	151.15	151.06	154.54	154.59	153.43
150.20	150.58	150.19	153.36	153.72	152.13
149.01	148.79	148.93	152.51	152.72	150.64*
148.10	147.87	148.05	149.60*	149.67*	150.03
147.05	147.08	147.24	148.77	148.84	149.04*
146.89	146.82	146.99	148.05	148.10	148.89
146.41	146.20	146.34	147.63*	147.71*	148.57
146.19*	145.96	146.09	147.49	147.54	148.17
146.15	145.92*	145.91*	147.49	147.44	147.10*
145.55	145.37	145.43	147.31	147.37	146.76
145.37	145.18	145.34	147.12	147.17	145.99
145.07	144.89	145.00**	145.94	146.02	145.92
144.64	144.84		145.70	145.77	145.83
144.26	144.42	144.57	145.12	145.15	145.62
144.08	144.11	144.22	144.97	145.03	145.57
144.02	143.88	144.04	144.59	144.69	144.40
143.81	143.79	143.96	144.51	144.62	144.02
143.22	143.59	143.72	144.32	144.40	142.81*
143.09	142.87	143.00	143.48	143.54	142.32
142.78*	142.55*	142.69*	143.26	143.33	142.08
142.46	142.30	142.43	142.24	142.30	141.72
142.42*	142.24*	142.34*	141.54	141.59	141.34
142.37	142.17	142.30	141.48	141.42	141.29
142.05	141.82	141.91	141.15	141.26	141.16
141.74	141.58	141.56	140.91	140.89	138.75
140.84	140.61	140.77	138.88	138.96	138.48
137.99*	137.85*	137.94*	136.58	136.73	136.09
135.18	135.08	135.24	135.70	135.54	135.49
134.96	134.89	135.06			131.19

*označava signale ugljenika sa intezitetom 1
**označava signale ugljenika sa intezitetom 4 (2+2) (ostali su inteziteta 2).

Tabela P7: Hemijska pomeranja δ (ppm) ugljenika fulerenskog jezgra premošćenih *cis*-2 adukata

$-(CH_2)_7-$	$-(CH_2)_8-$	$-(CH_2)_9-$	$-(CH_2)_{10}-$	$-(CH_2)_{12}-$	$-C_6O_2-$	$-C_{10}O_3-$
160.18	160.12	159.65	159.82	159.02	159.83	159.01
155.92	155.35	156.04	155.97	156.11	155.61	156.41
149.06	149.14	149.15	149.22	149.20	149.12	149.27
148.83*	148.84*	148.85*	148.90*	148.82*	148.80*	148.86*
148.80*	148.81*	148.80*	148.86*	148.75*	148.72*	148.78*
147.29	147.57	147.49	147.60	147.49***	148.56*	148.27*
146.75	146.78**	147.17	147.25		147.49	147.93
146.61*		147.73*	147.70*	147.69*	147.18	147.64
146.50	146.70	147.03	147.06	147.42	147.04	147.51
146.50	146.65	146.80	146.84	146.93	146.72	147.05
146.15	146.65	146.64	146.81	146.83	146.58	146.89
145.98	146.36	146.39	146.48	146.43	146.23	146.46
145.83	146.31	146.02	146.15	146.08	146.18	146.11
145.70	146.09	145.79	145.99	145.69	146.00	145.71
145.37	145.78	145.64	145.73	145.66	145.74	145.70
145.09	145.46	145.41	145.53	145.61	145.37	145.65
145.02	145.24	145.19	145.26	145.27	145.18	145.34
144.67	145.14	145.14	145.23	145.12	145.08	145.15
144.57	144.60	144.74	144.72	144.76	144.60	144.83
144.12	144.53	144.67	144.68	144.58	144.57	144.57
144.12	144.12	144.19	144.22	144.37	144.26	144.43
143.92	144.02	144.07	144.14	144.13	143.94	144.18
143.92	144.01	144.01	144.06	144.00	143.81	144.01
142.71	143.10	143.10	143.19	142.97	143.01	142.98
141.72	141.53	141.54	141.58	141.56	141.51	141.63
140.73	140.82	140.86	140.90	140.89	140.71	140.94
137.71	138.66	138.89	138.91	138.83	139.05	138.86
133.11	133.87	133.45	133.70	133.80	133.53	133.79
132.46	133.05	132.13	132.59	132.91	132.89	133.05
129.40*	130.68*	129.20*	130.08*	129.56*	129.49*	129.18*

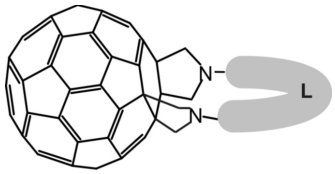
* označava signale ugljenika sa intezitetom 1
** označava signale ugljenika sa intezitetom 3 (2+1).
*** označava signale ugljenika sa intezitetom 4 (2+2). (ostali su inteziteta 2).

Tabela P8: Hemijska pomeranja δ (ppm) ugljenika fulerenskog jezgra premošćenih *cis*-3 adukata

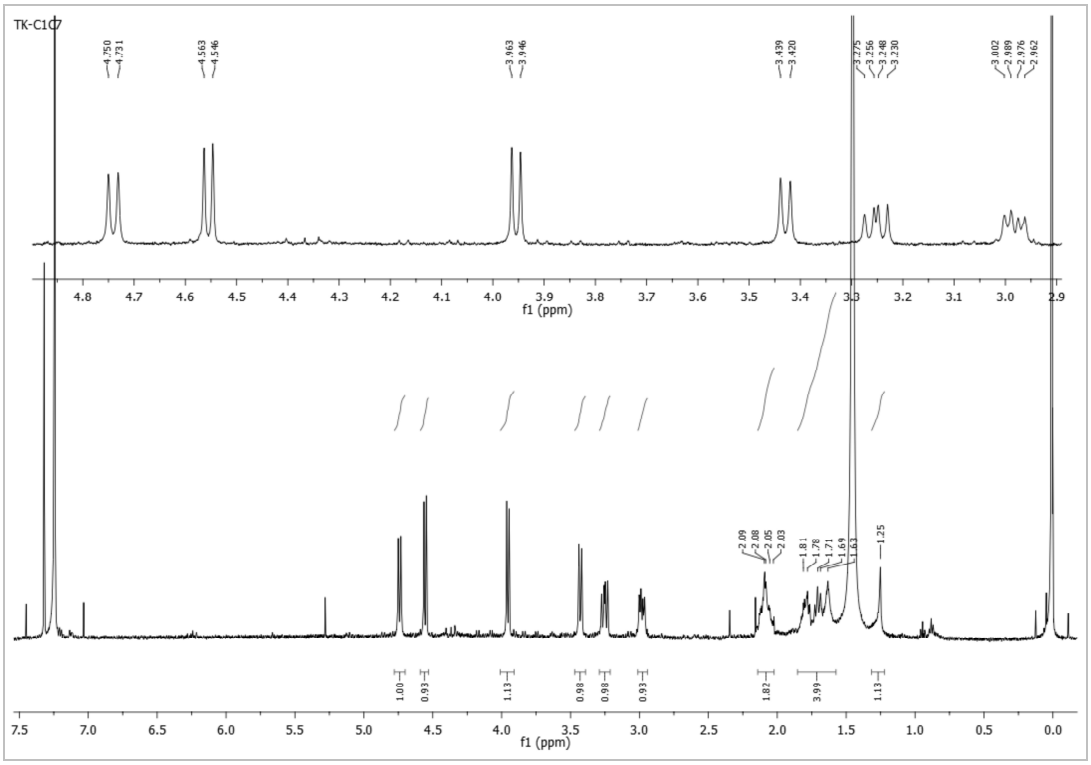
$-(CH_2)_7-$	$-(CH_2)_8-$	$-(CH_2)_9-$	$-(CH_2)_{10}-$	$-C_6O_2-$	$-C_{10}O_3-$
154.70	153.89	153.78	154.70	153.95	153.49
150.10	149.14	149.67	150.10	149.64	149.79
148.85	148.93	149.01	148.85	149.05	149.09
148.21	148.45	148.53	148.21	148.55	148.61
148.13	148.10	148.25	148.13	148.23	148.29
147.85	147. 75	148.06	147.85	148.22	148.08
147.43	147.71	147.78	147.43	147.77	147.78
146.64	146.79	146.91	146.64	146.90	147.03
146.46	146.52	146.43	146.46	146.59	146.26
146.03	146.15	146.20	146.03	146.23	146.15
146.02	145.94	146.05	146.02	146.05	146.12
145.75	145.86	145.94	145.75	145.93	145.98
145.72	145.59	145.67	145.72	145.70	145.76
145.53	145.57	145.65	145.53	145.66	145.62
144.88	144.96	145.12	144.88	145.10	145.18
144.79	144.84	144.95	144.79	144.91	144.98
144.68	144.61	144.75	144.68	144.71	144.85
142.20	142.97	142.11	142.20	142.16	142.16**
142.14	142.03	142.10	142.14	142.12**	
141.98	142.02	141.93	141.98		142.13
141.50	142.01	141.86	141.50	142.06	142.07
141.43	141.66	141.68	141.43	141.70	141.65
139.63	139.69	139.73	139.63	139.74	139.79
138.31	138.11	138.24	138.31	138.21	138.37
135.94	136.98	137.14	135.94	137.07	137.11
134.62	135.36	134.95	134.62	135.36	135.10
134.45	134.59	134.20	134.45	134.64	134.05
130.70	130.03	130.49	130.70	130.26	130.49

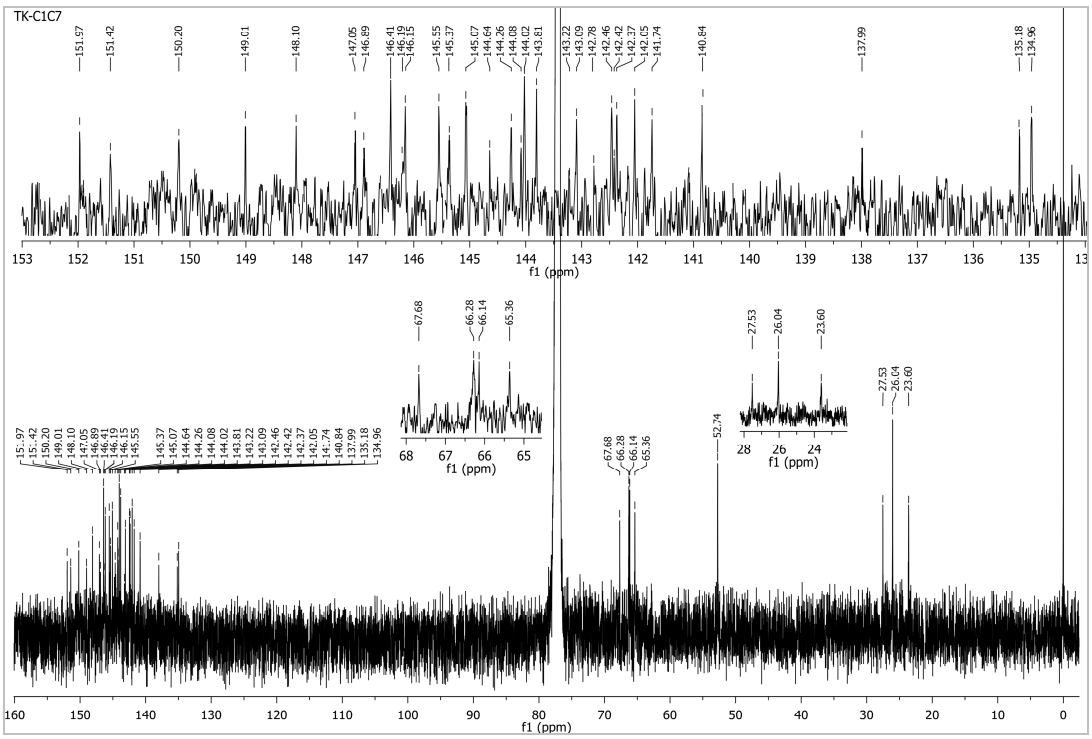
*označava signale ugljenika sa intezitetom 4 (2+2) (ostali su inteziteta 2).

Prilog 3: NMR spektri jedinjenja 161

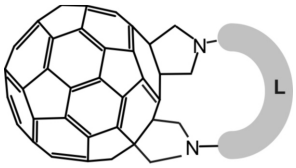


161: *cis*-1, **L** : -$(CH_2)_7$-

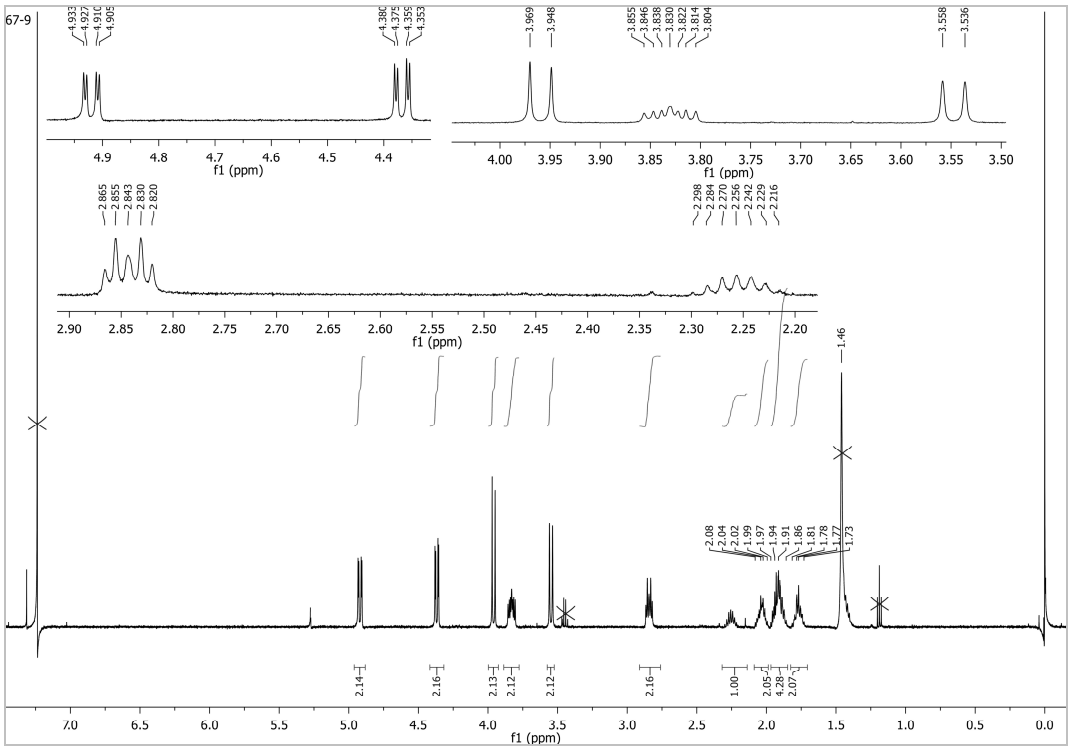


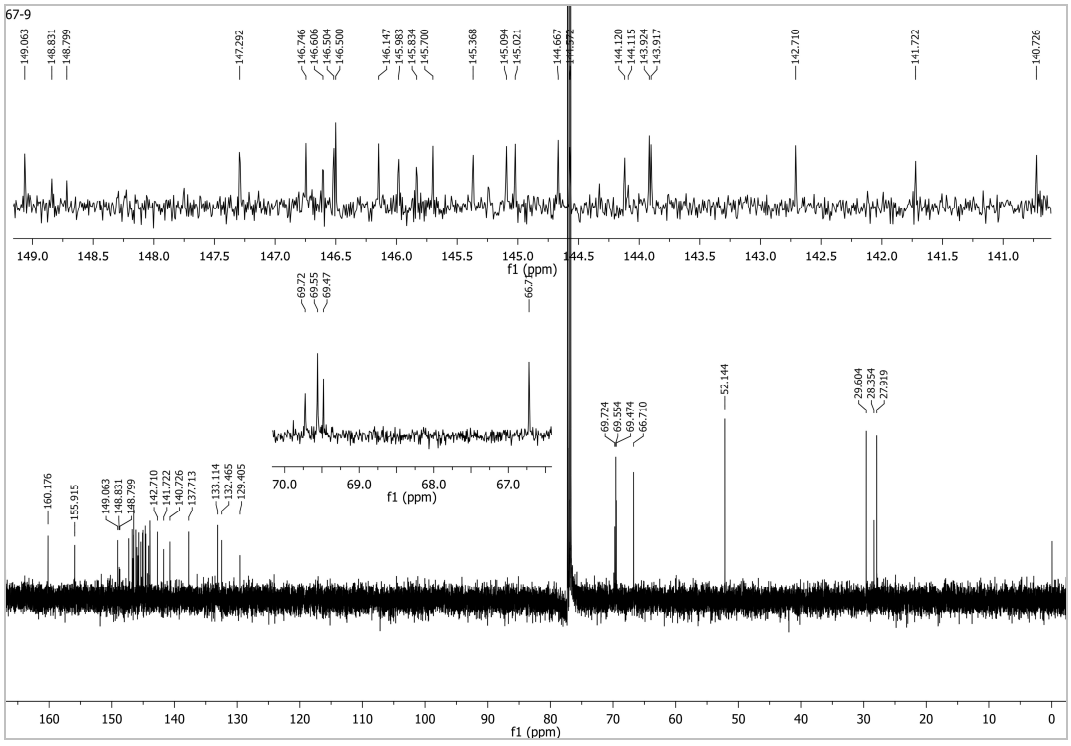


Prilog 4: NMR spektri jedinjenja 162

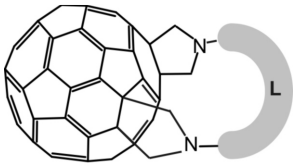


162, *cis*-2, **L** : -$(CH_2)_7$-

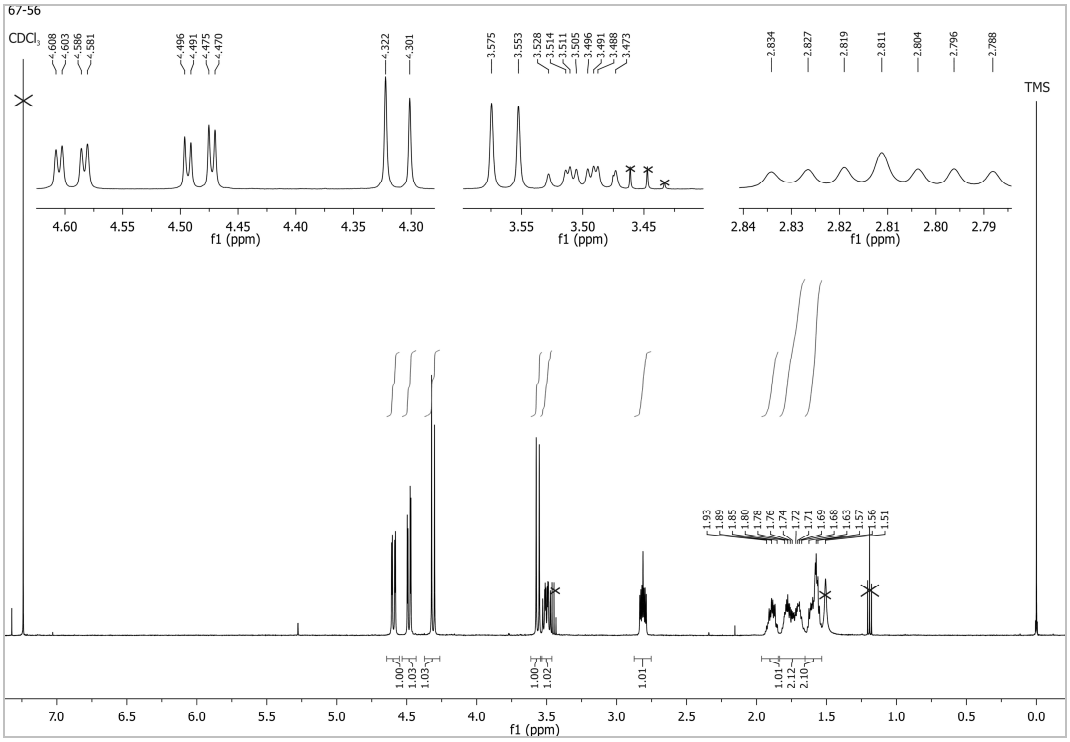


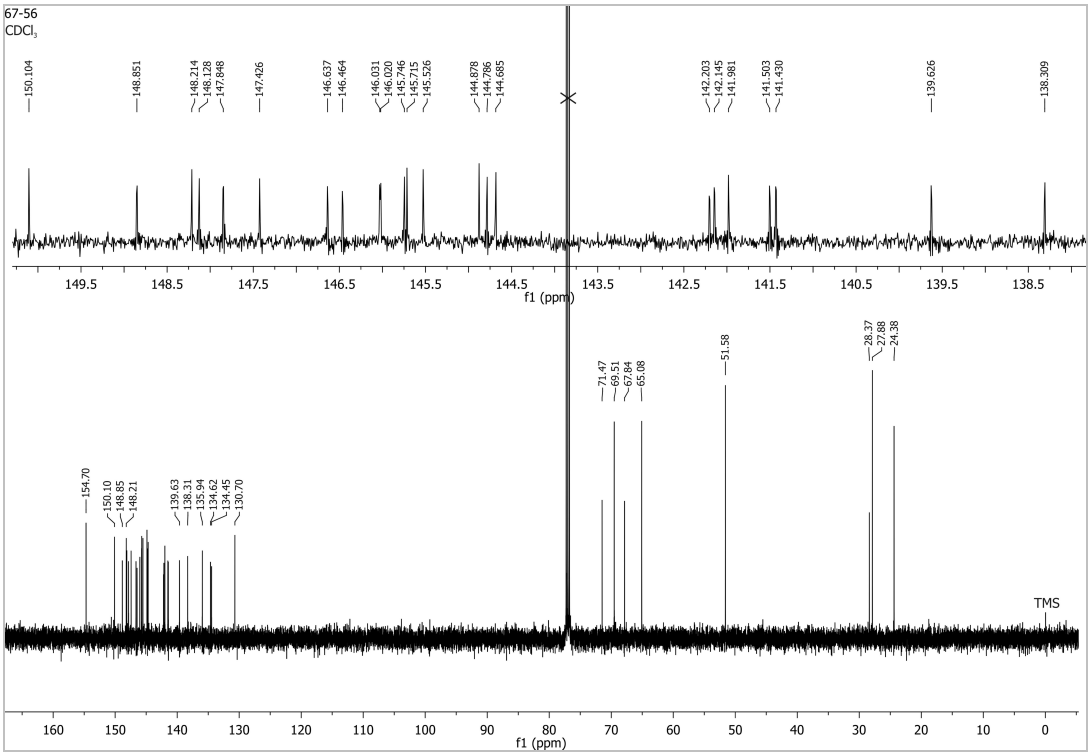


Prilog 5: NMR spektri jedinjenja 163

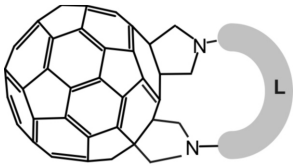


163, *cis*-3, **L** : -$(CH_2)_7$-

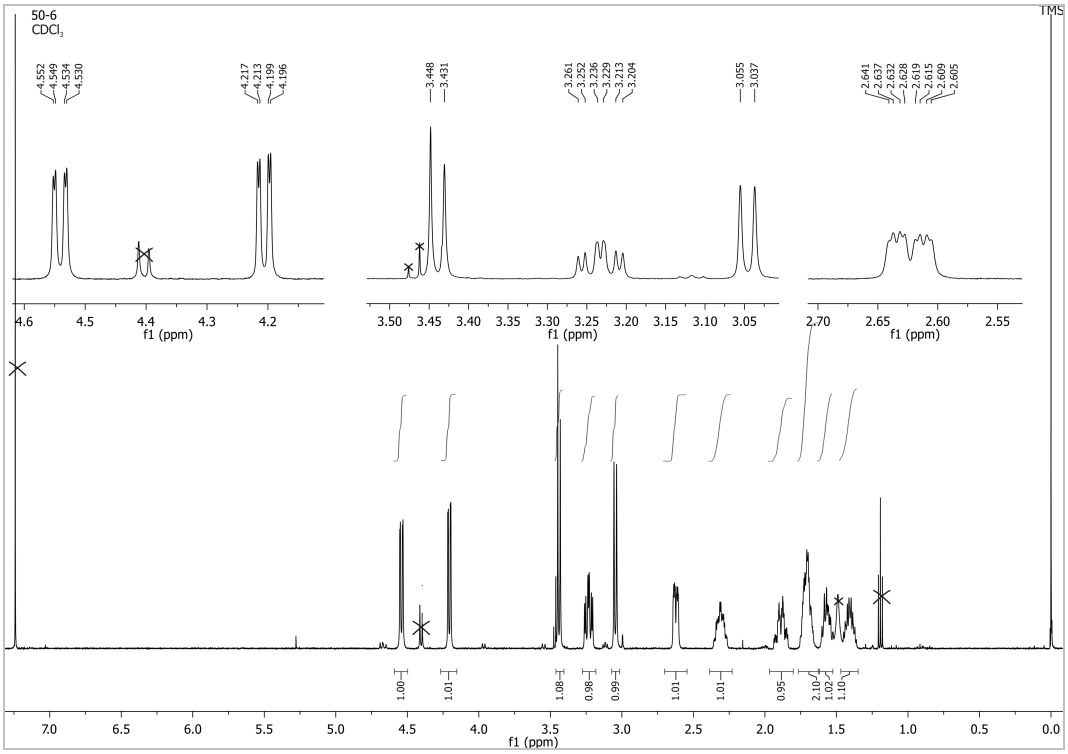


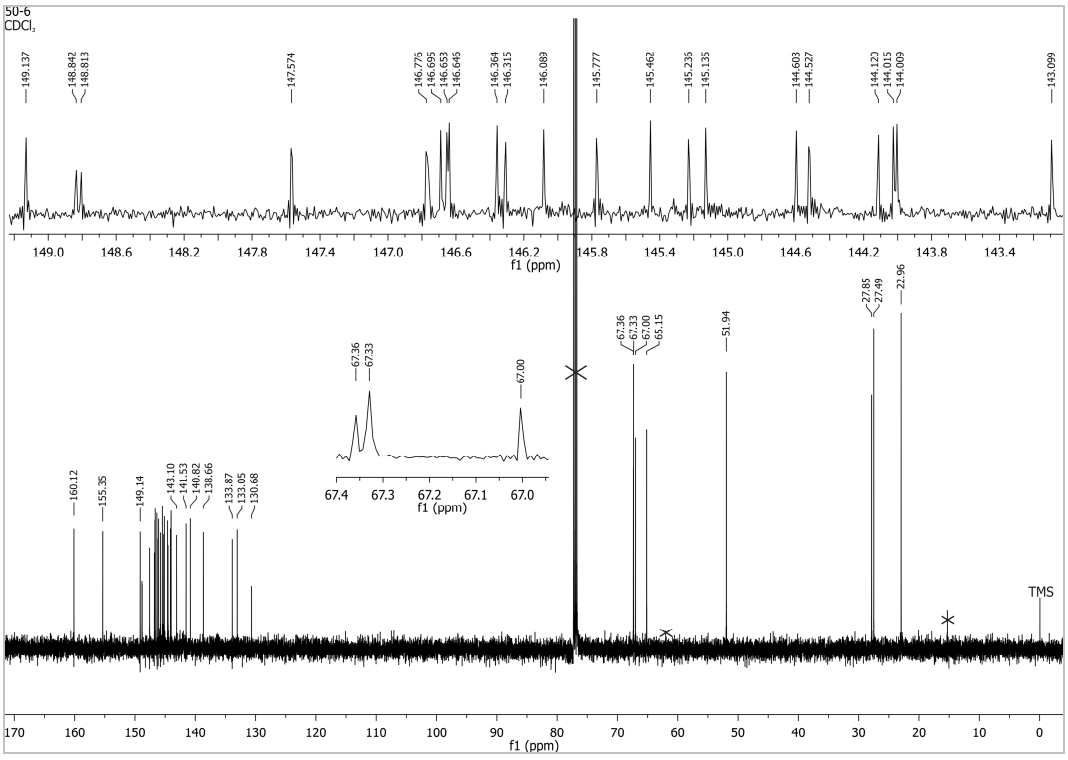


Prilog 6: NMR spektri jedinjenja 164

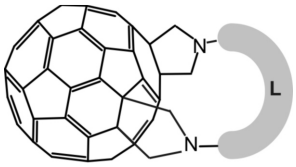


164, *cis*-2, **L** : -$(CH_2)_8$-

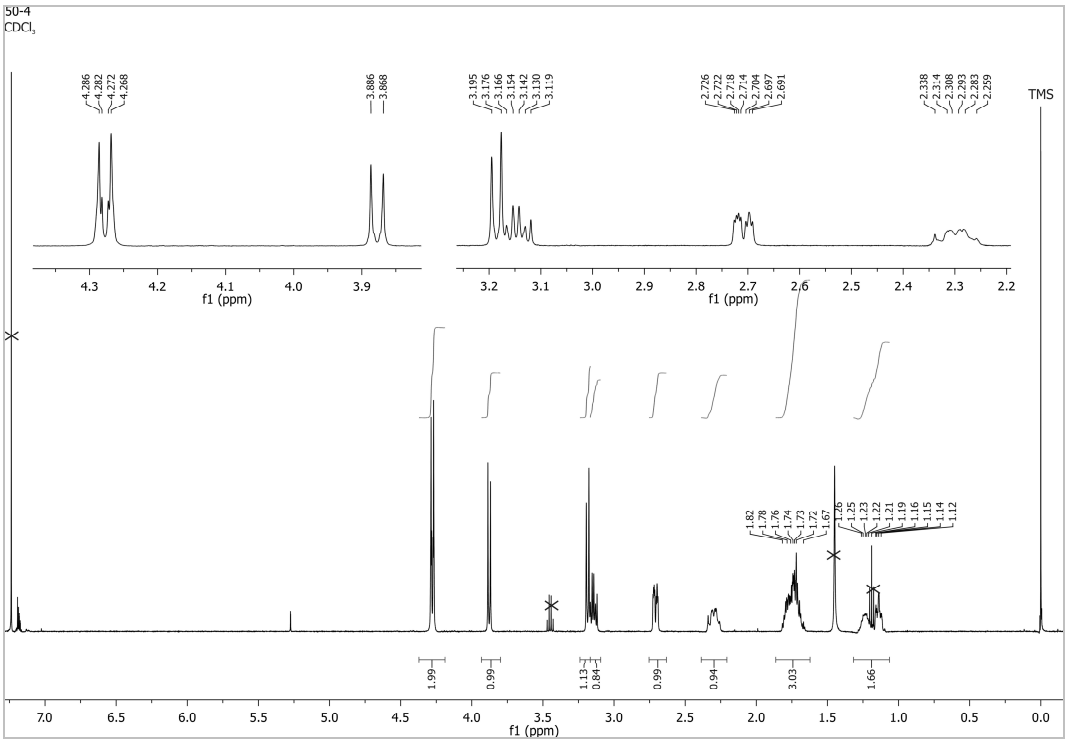


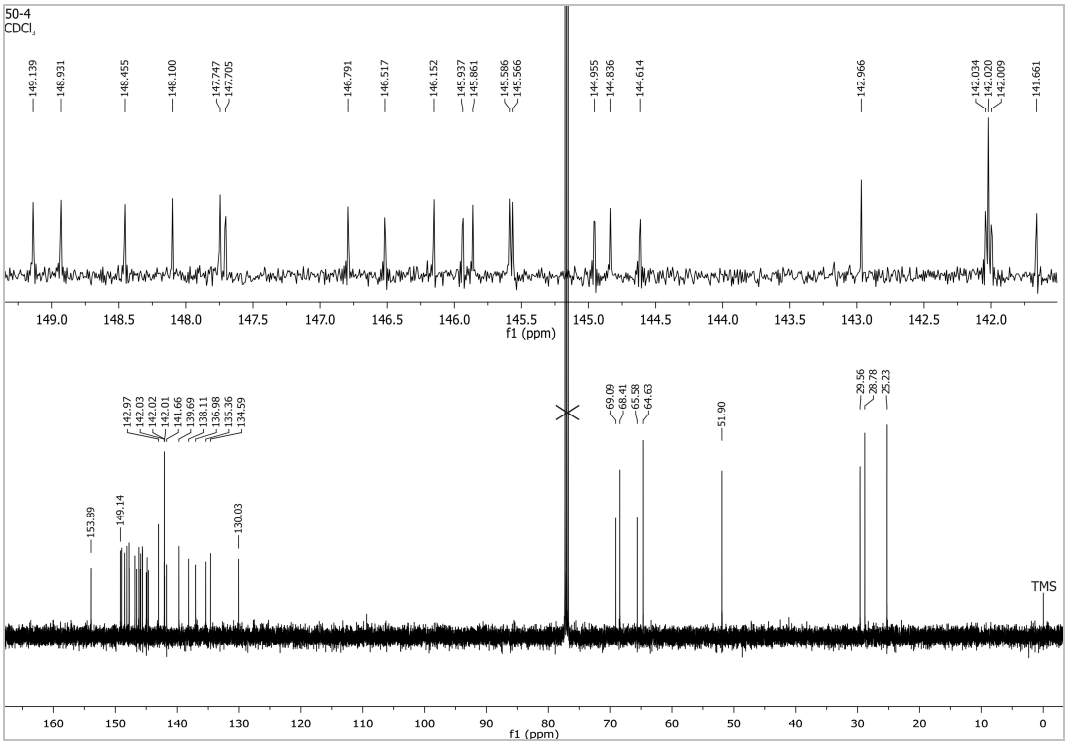


Prilog 7: NMR spektri jedinjenja 165

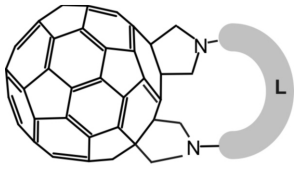


165, *cis*-3, **L** : -$(CH_2)_8$-

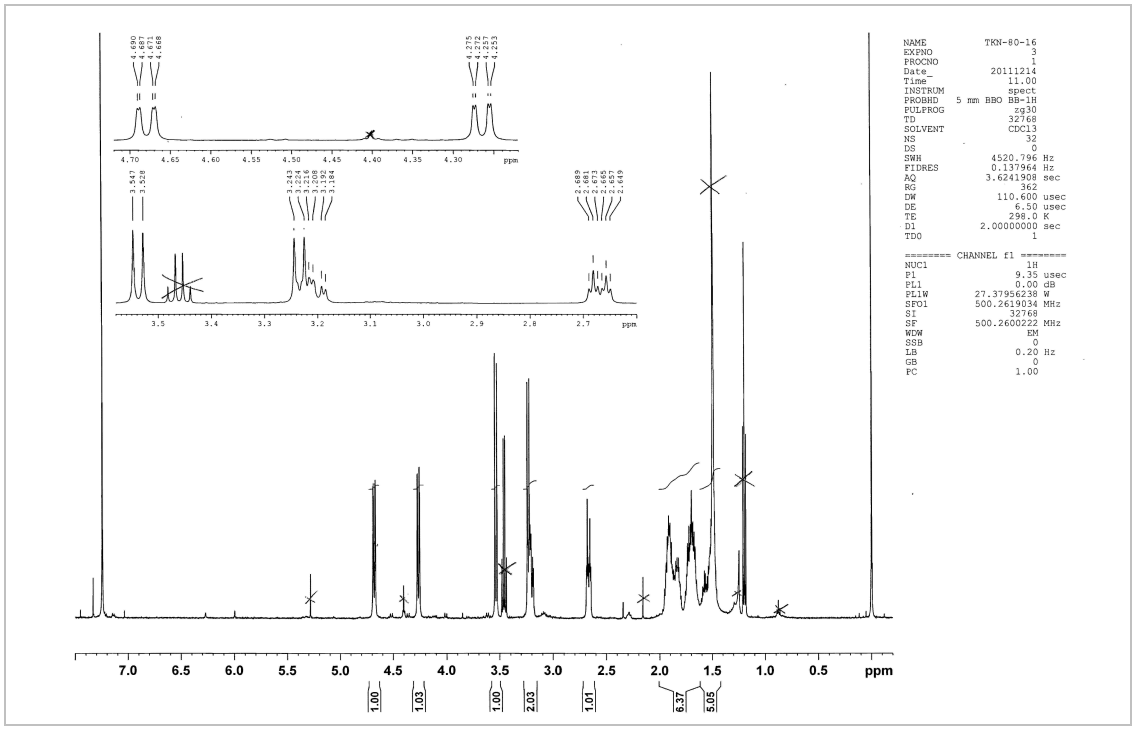


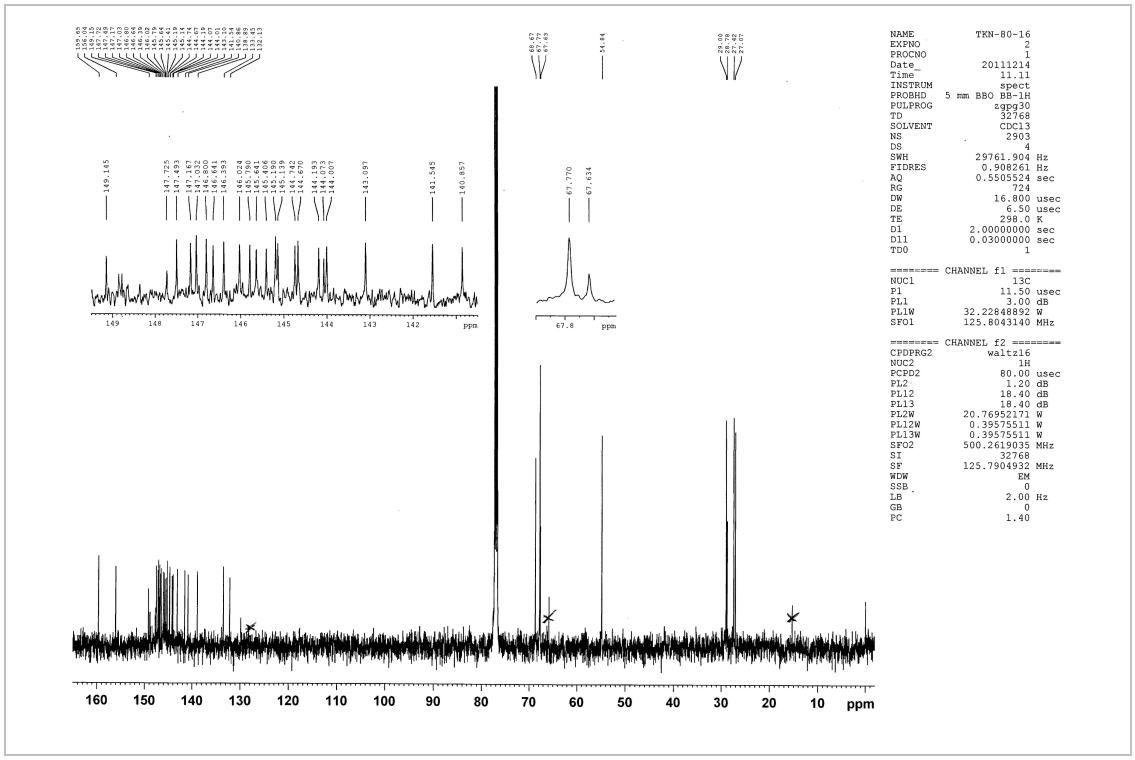


Prilog 8: NMR spektri jedinjenja 166

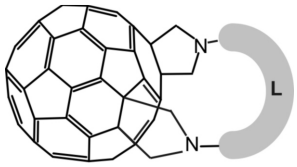


166, *cis*-2, **L** : -$(CH_2)_9$-

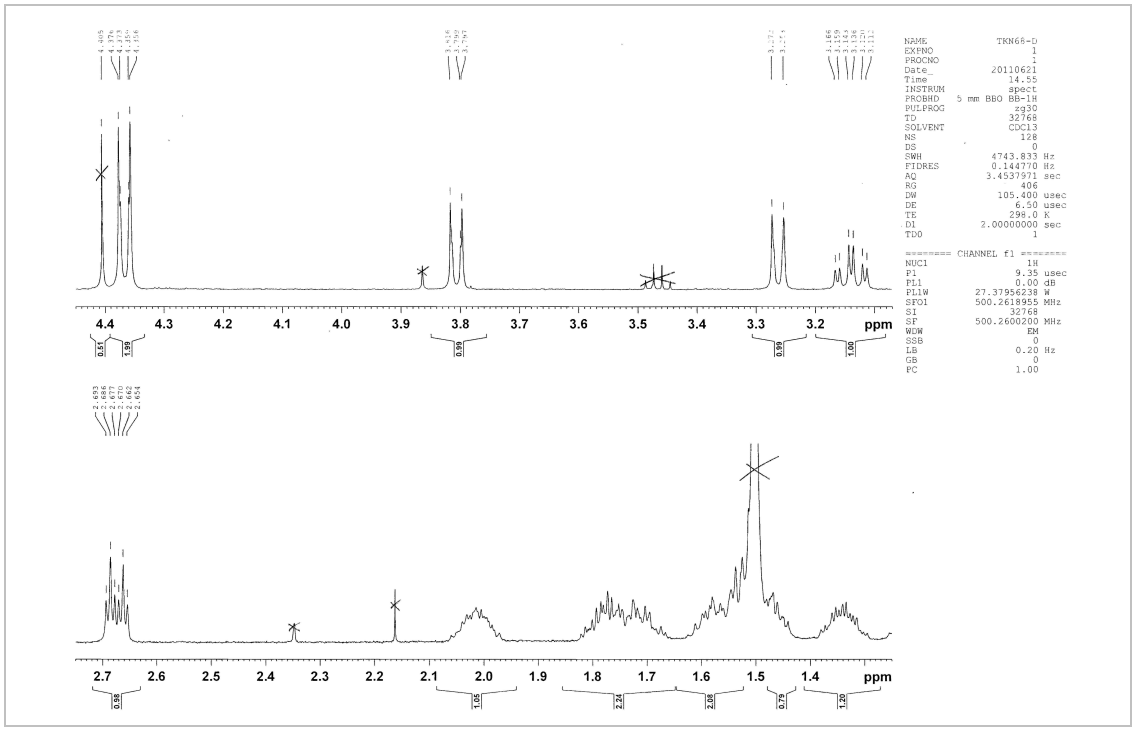


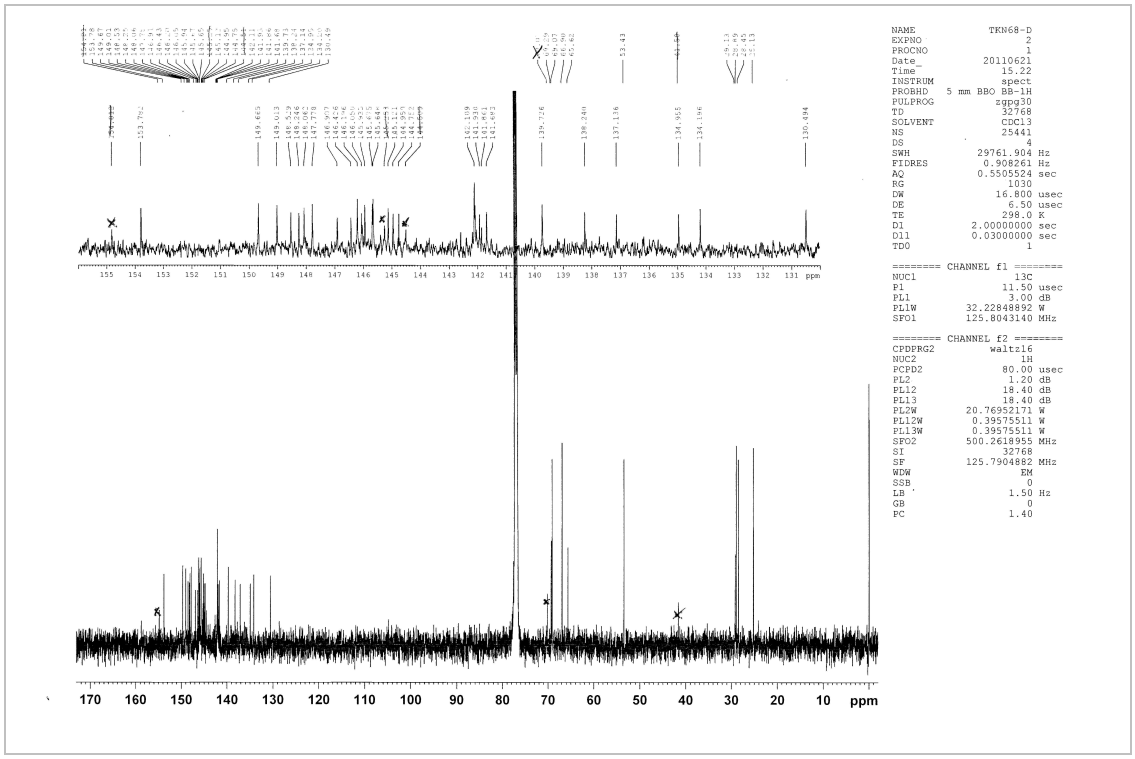


Prilog 9: NMR spektri jedinjenja 167

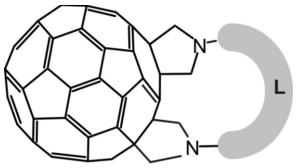


167, *cis*-3, **L** : -$(CH_2)_9$-

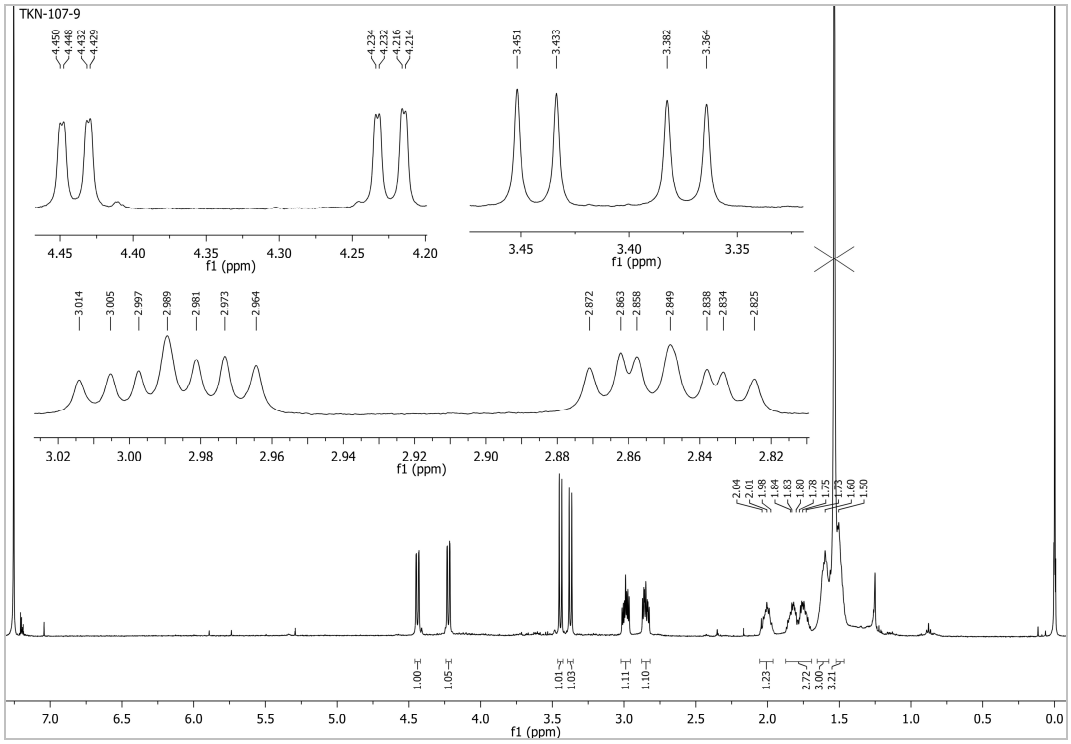


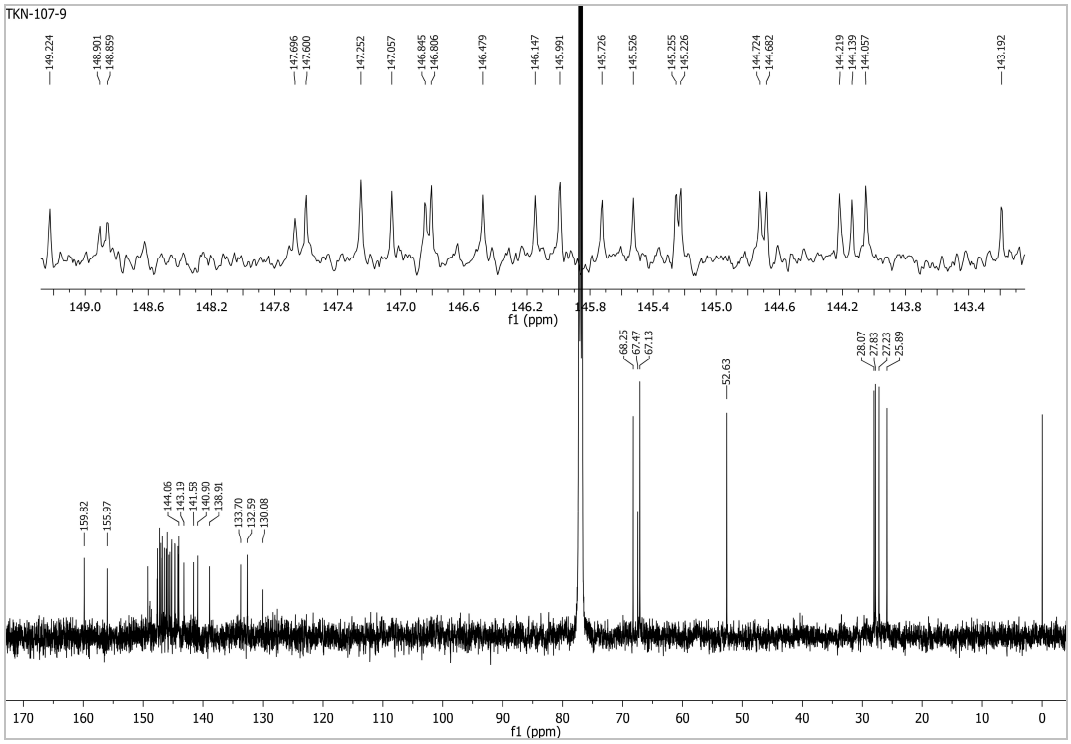


Prilog 10: NMR spektri jedinjenja 168

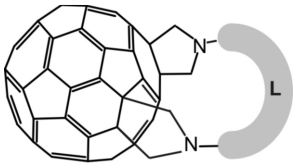


168, *cis*-2, **L** : -$(CH_2)_{10}$-

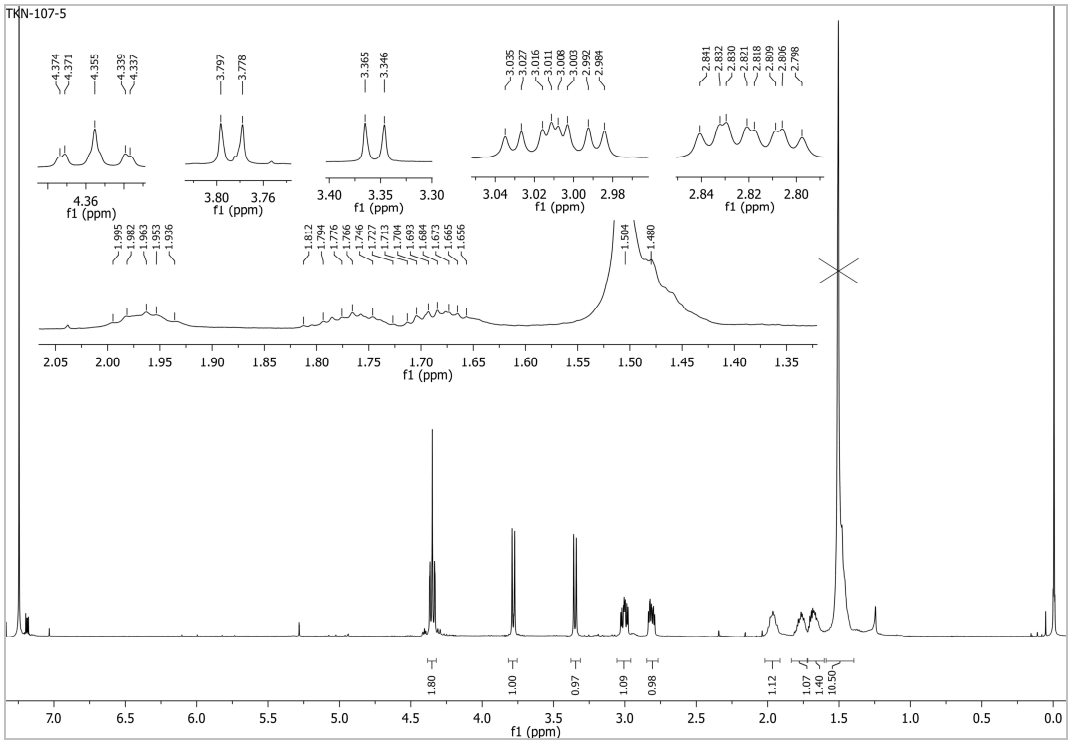


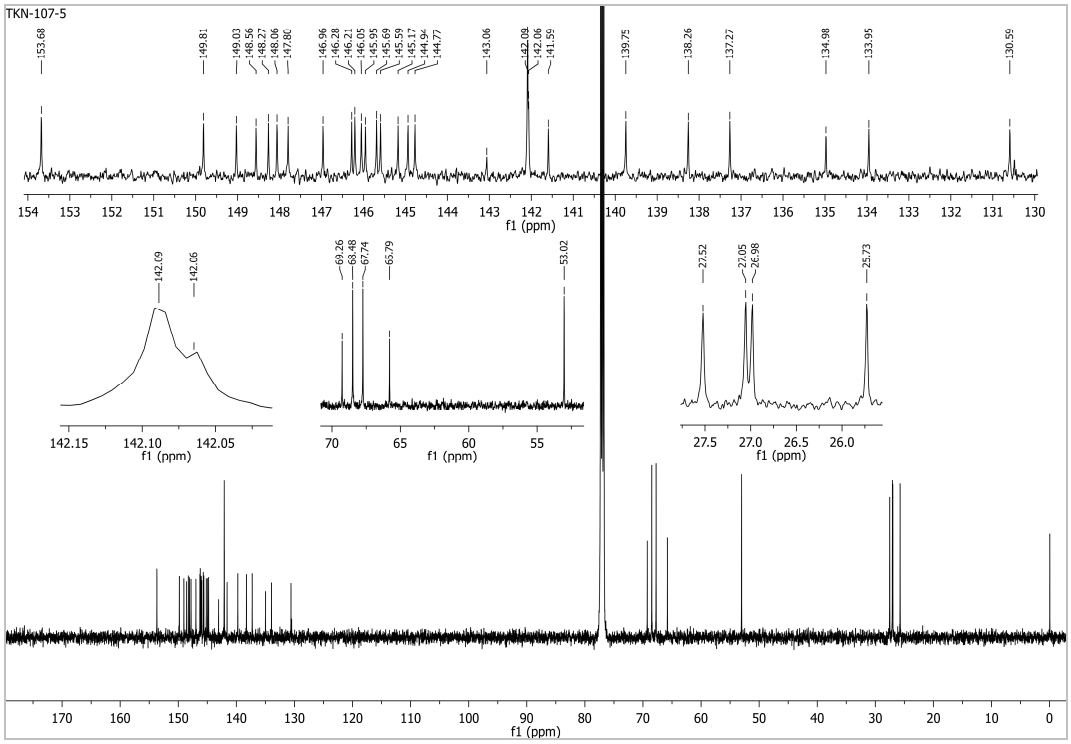


Prilog 11: NMR spektri jedinjenja 169

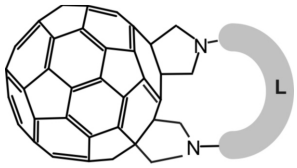


169, *cis*-3, **L** : -$(CH_2)_{10}$-

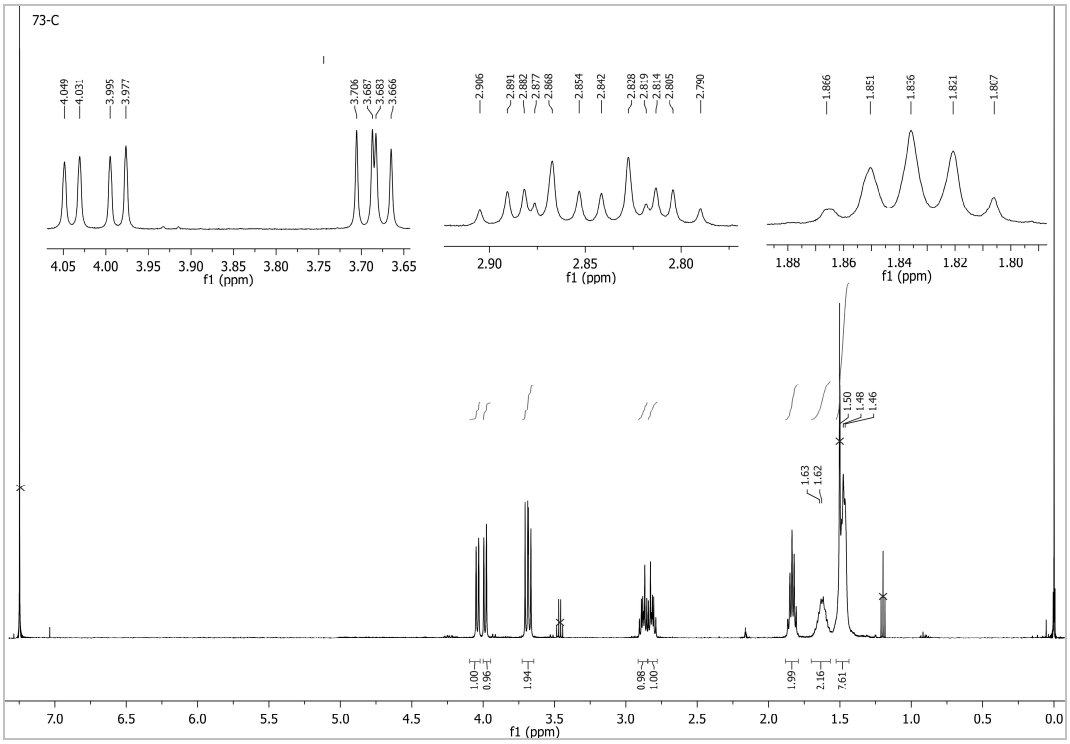


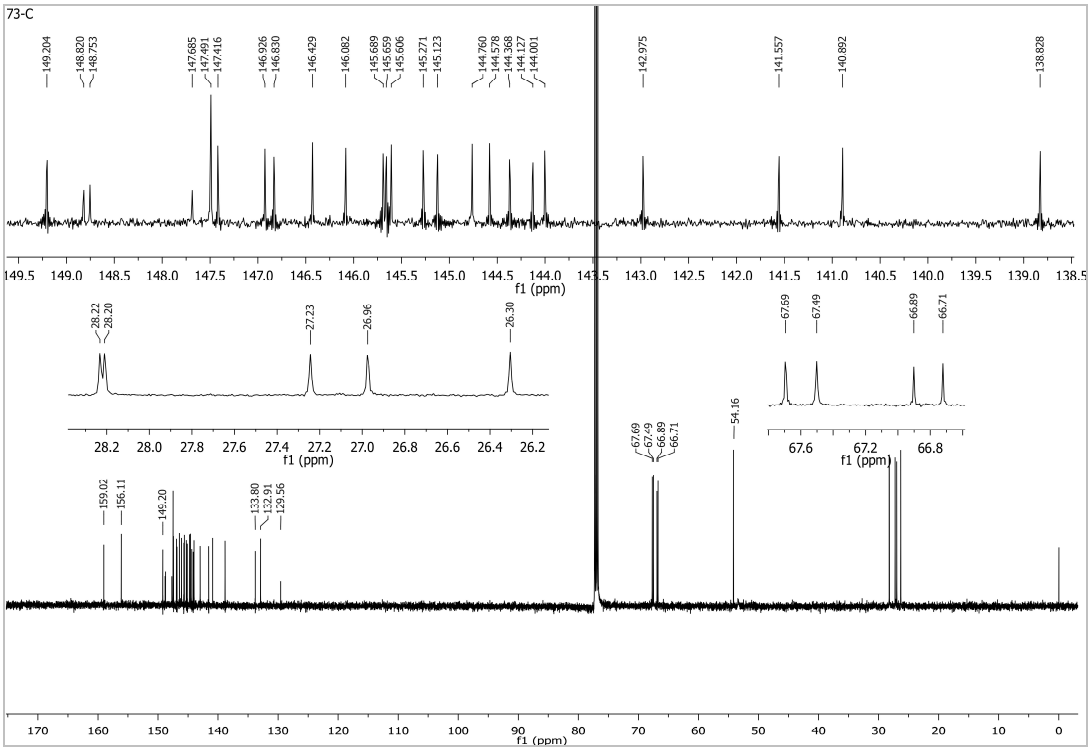


Prilog 12: NMR spektri jedinjenja 170

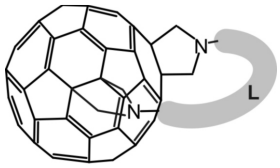


170, *cis*-2, **L** : -$(CH_2)_{12}$-

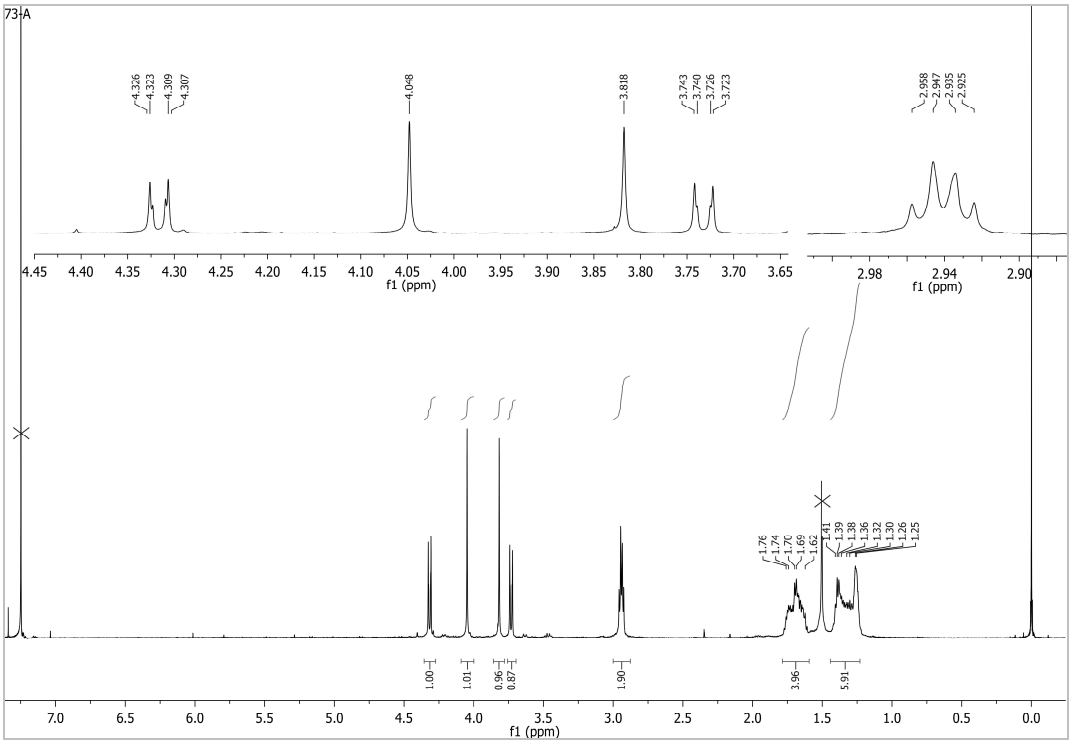


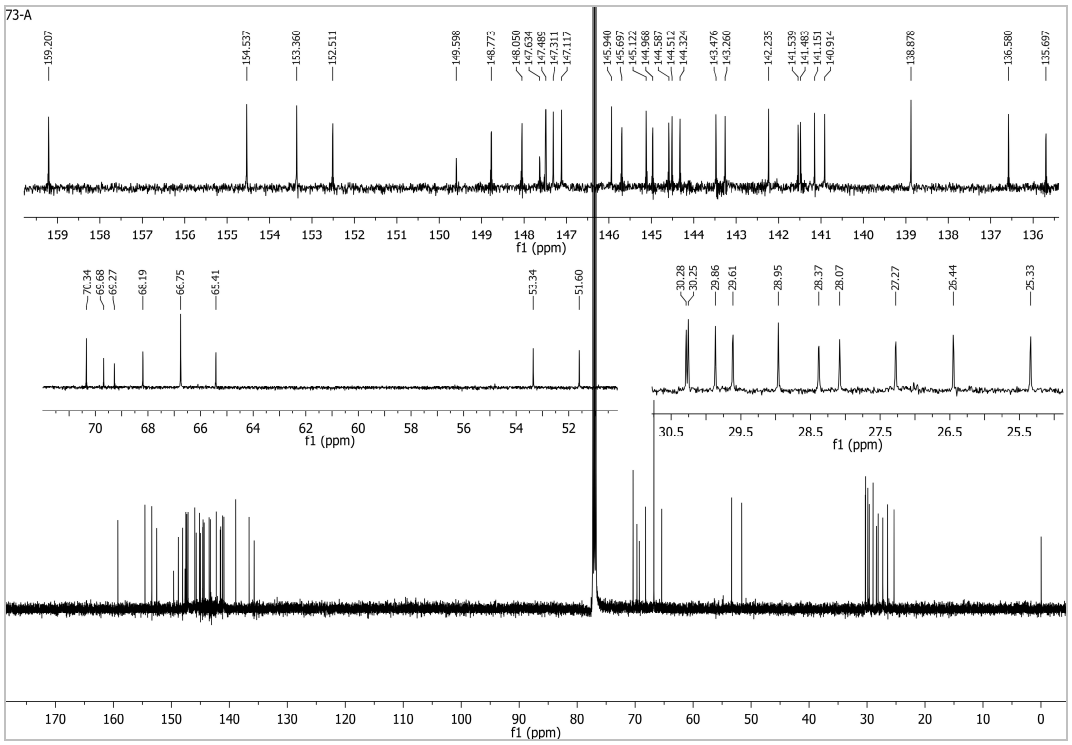


Prilog 13: NMR spektri jedinjenja 171

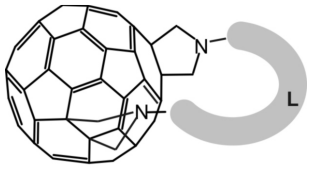


171, *eq*, **L** : -$(CH_2)_{12}$-

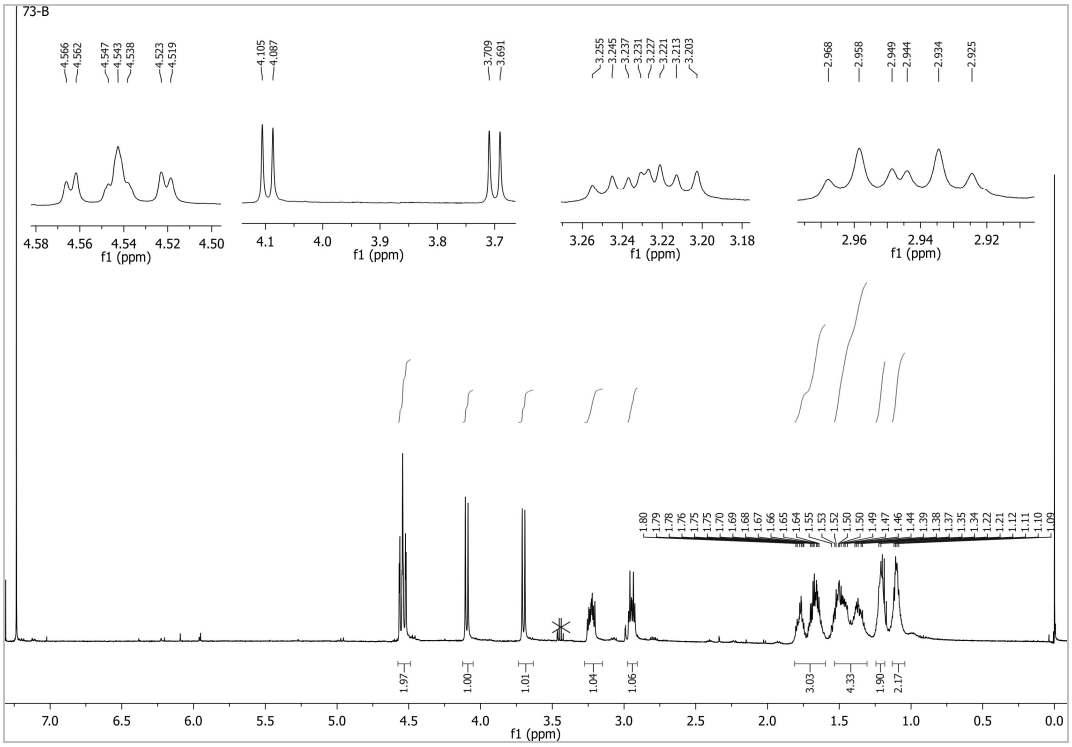


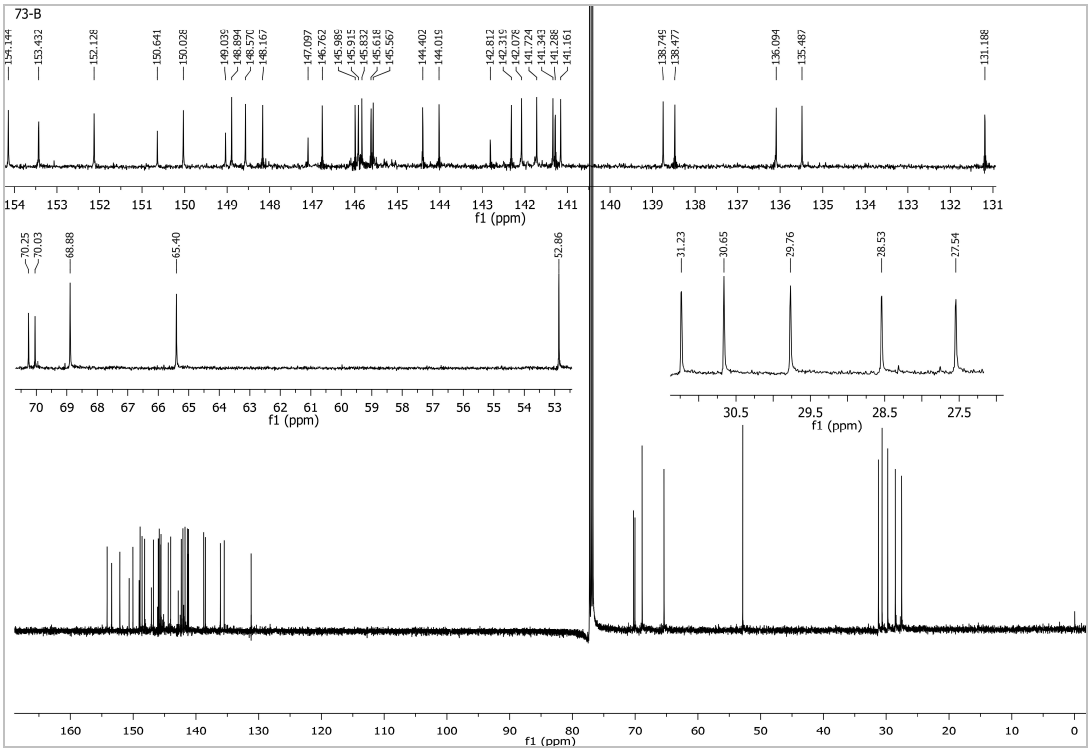


Prilog 14: NMR spektri jedinjenja 172

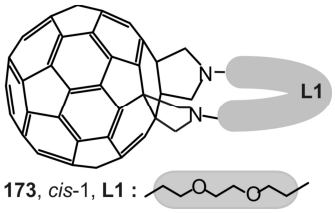


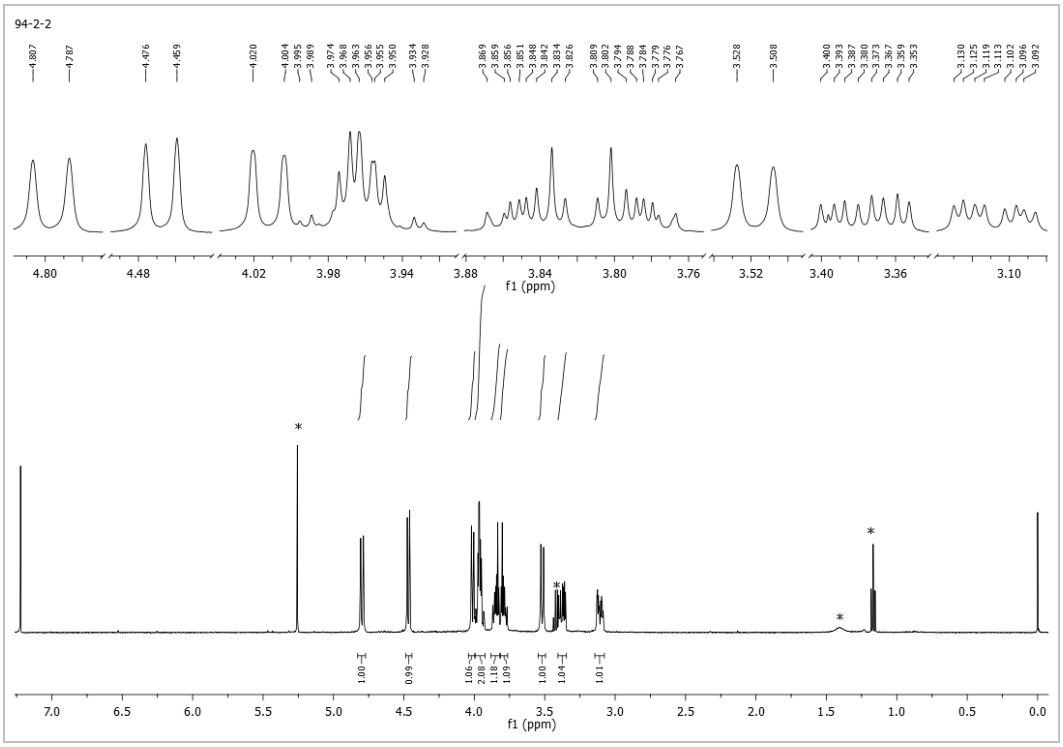
172, *trans*-4, **L** : -$(CH_2)_{12}$-

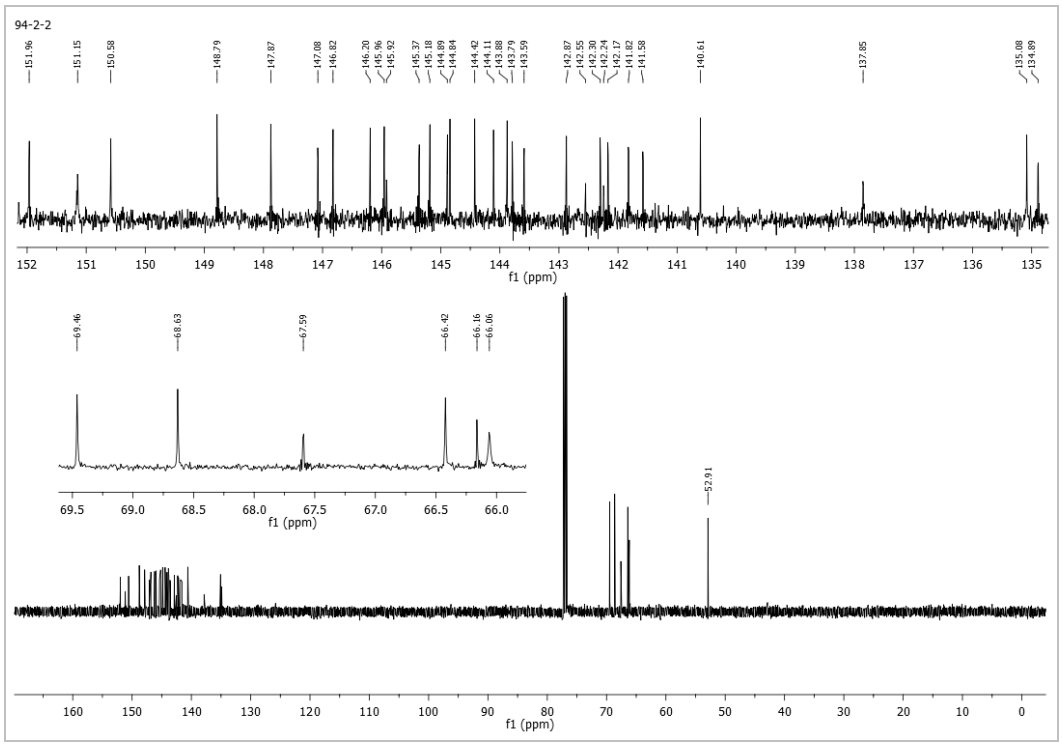


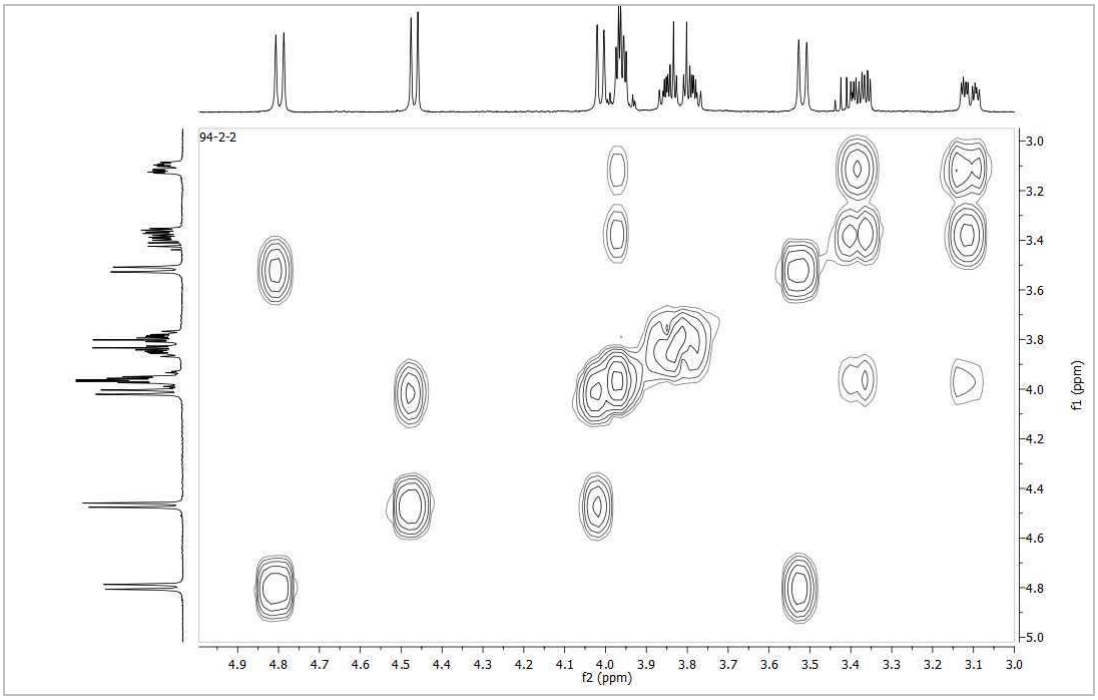


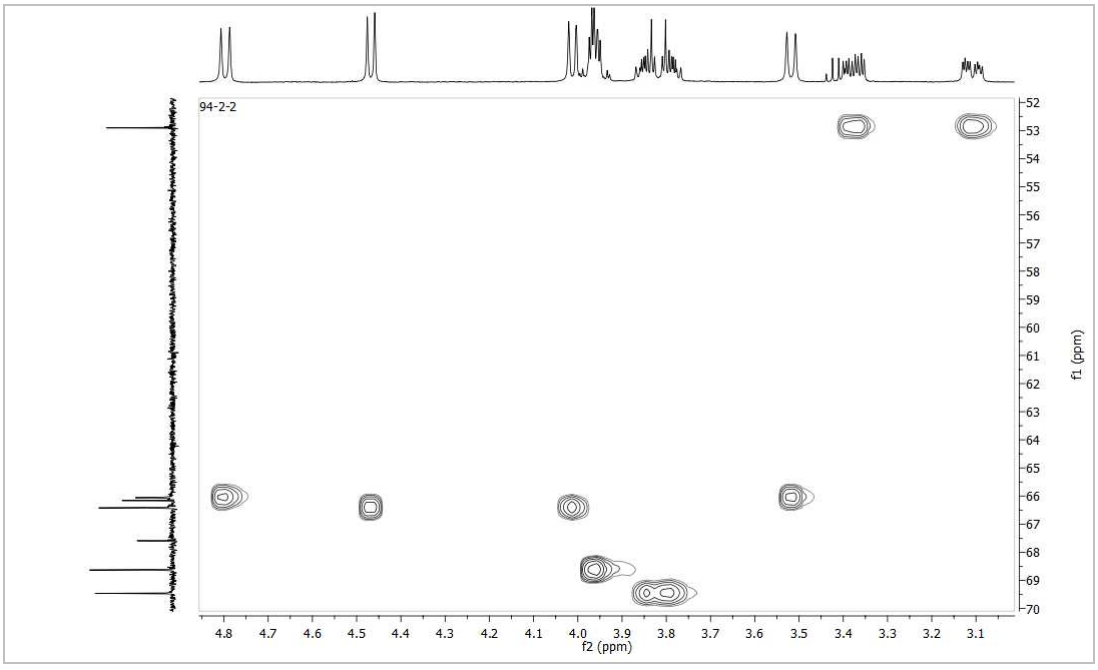
Prilog 15: NMR spektri jedinjenja 173



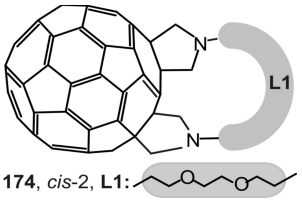




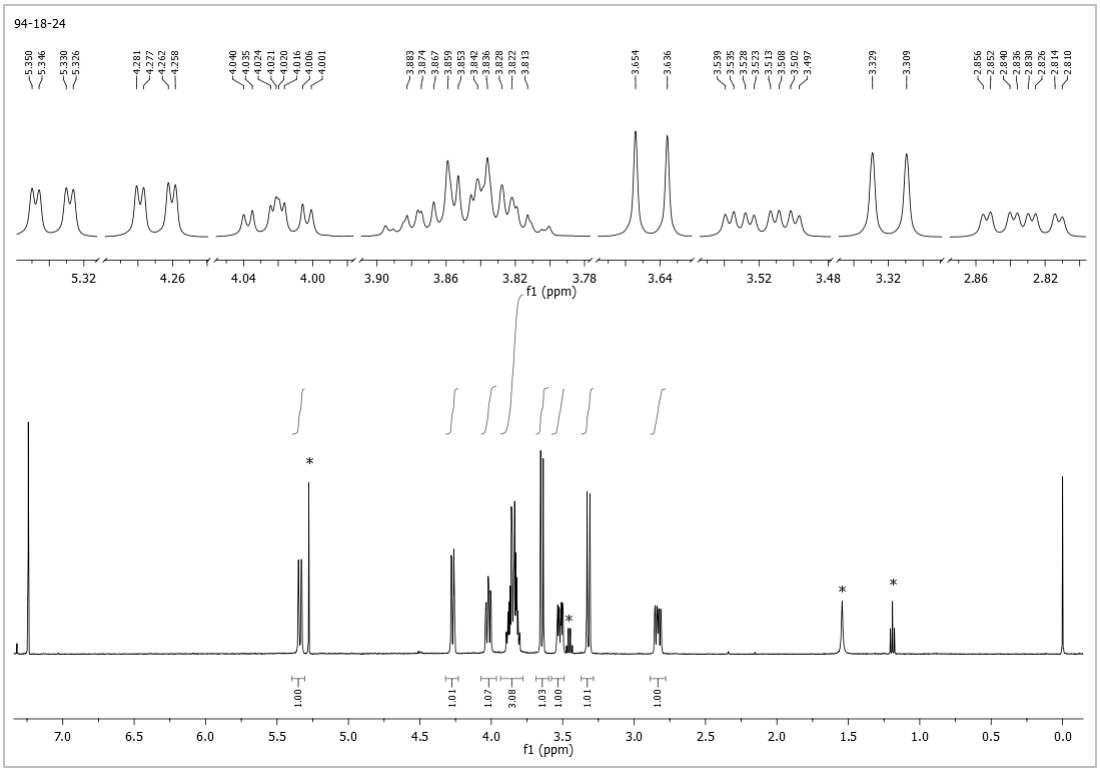

94-2-2
f1 (ppm)
f2 (ppm)

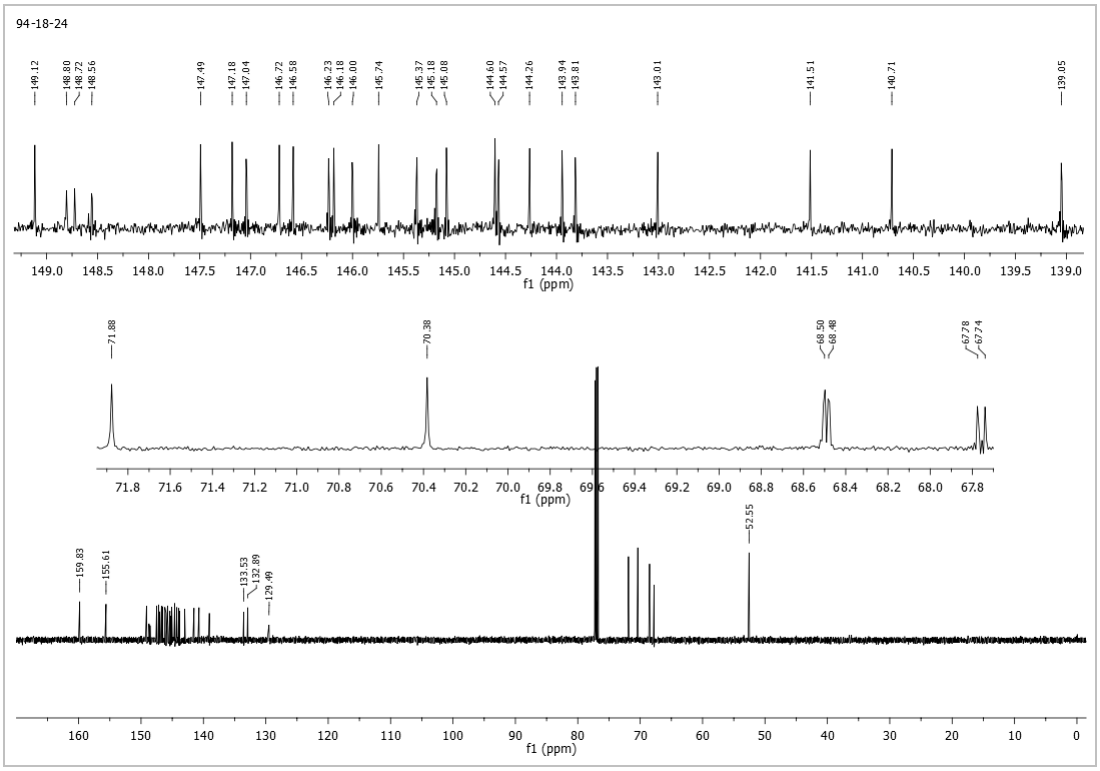

94-2-2
f1 (ppm)
f2 (ppm)

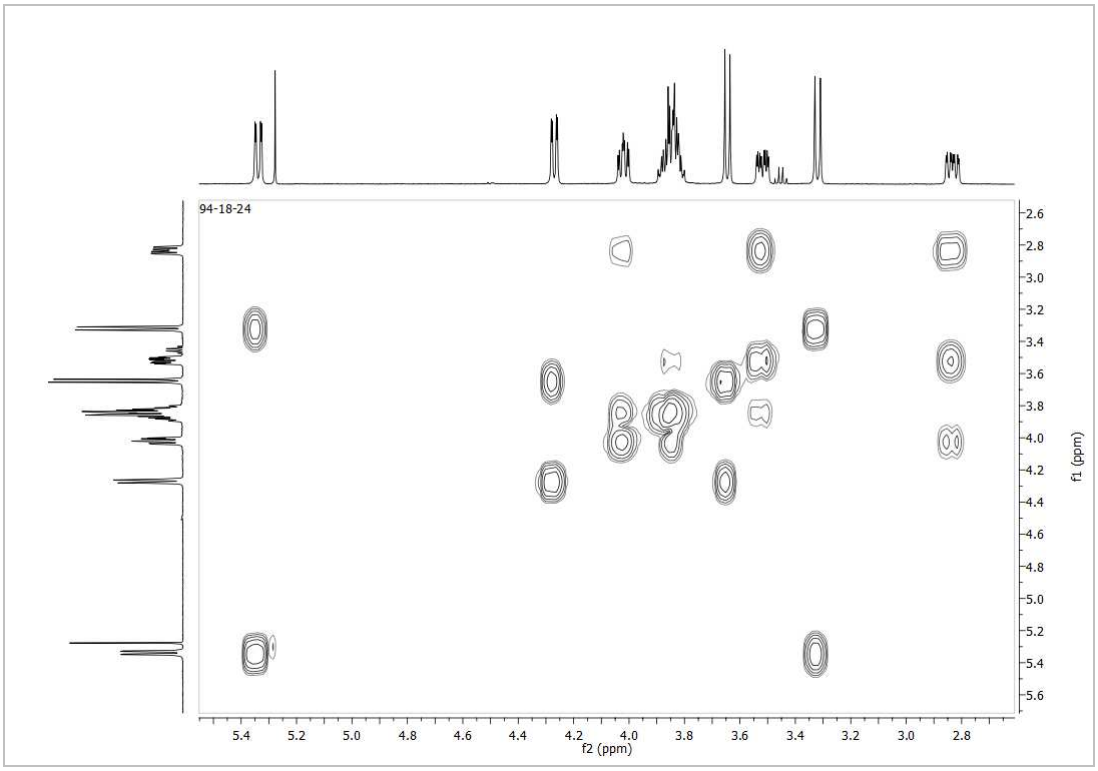
Prilog 16: NMR spektri jedinjenja 174

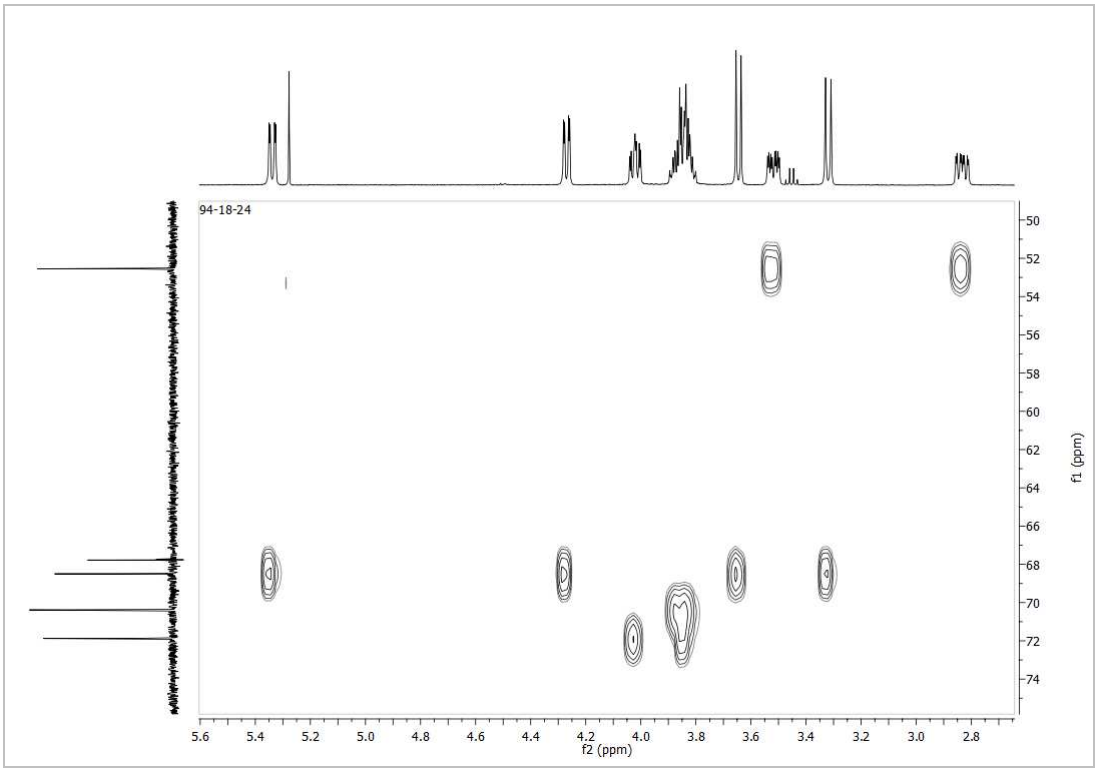


174, *cis*-2, **L1**:

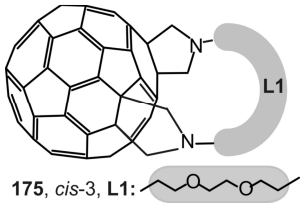


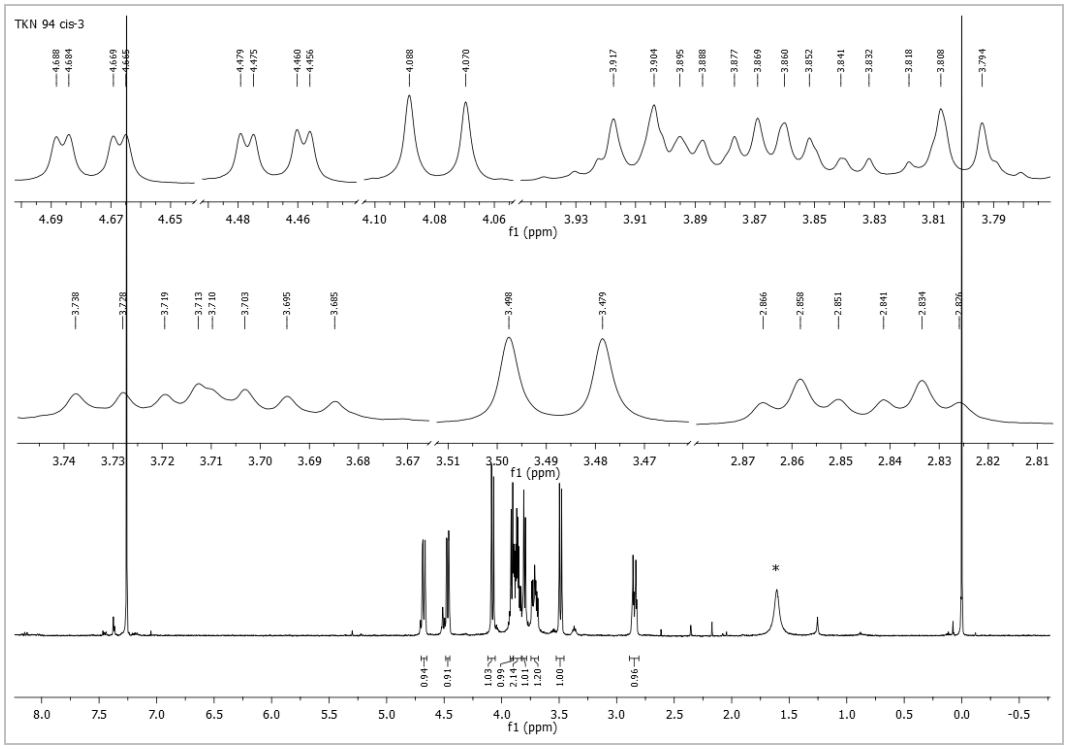


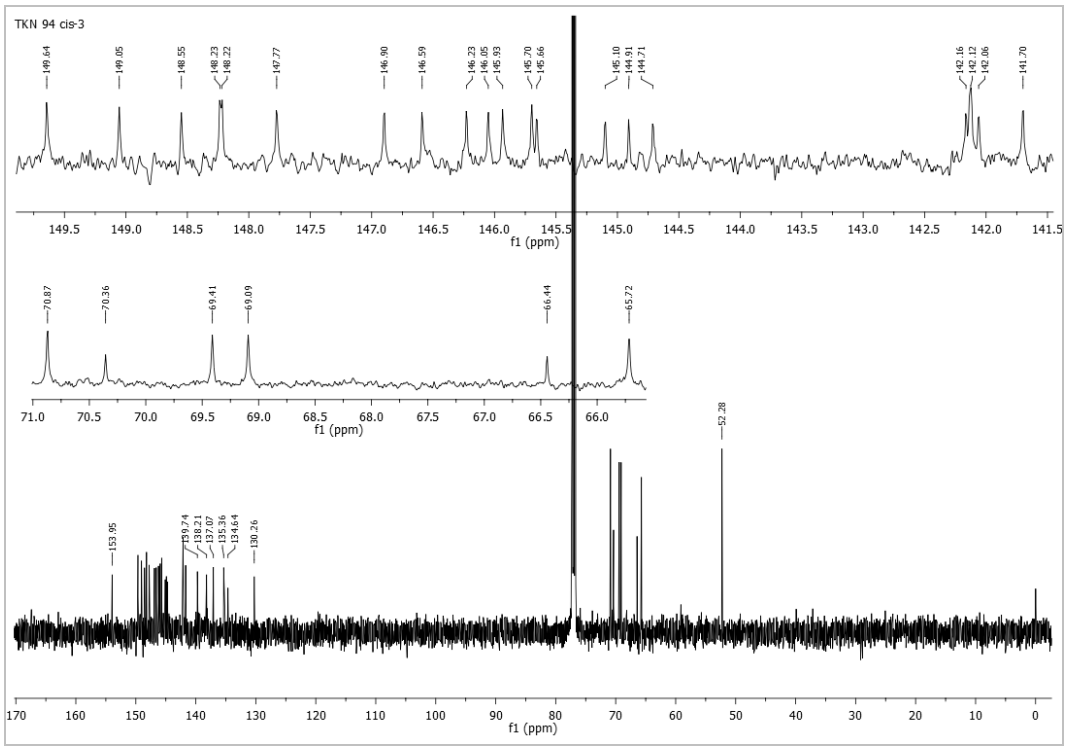

94-18-24
f2 (ppm)
f1 (ppm)

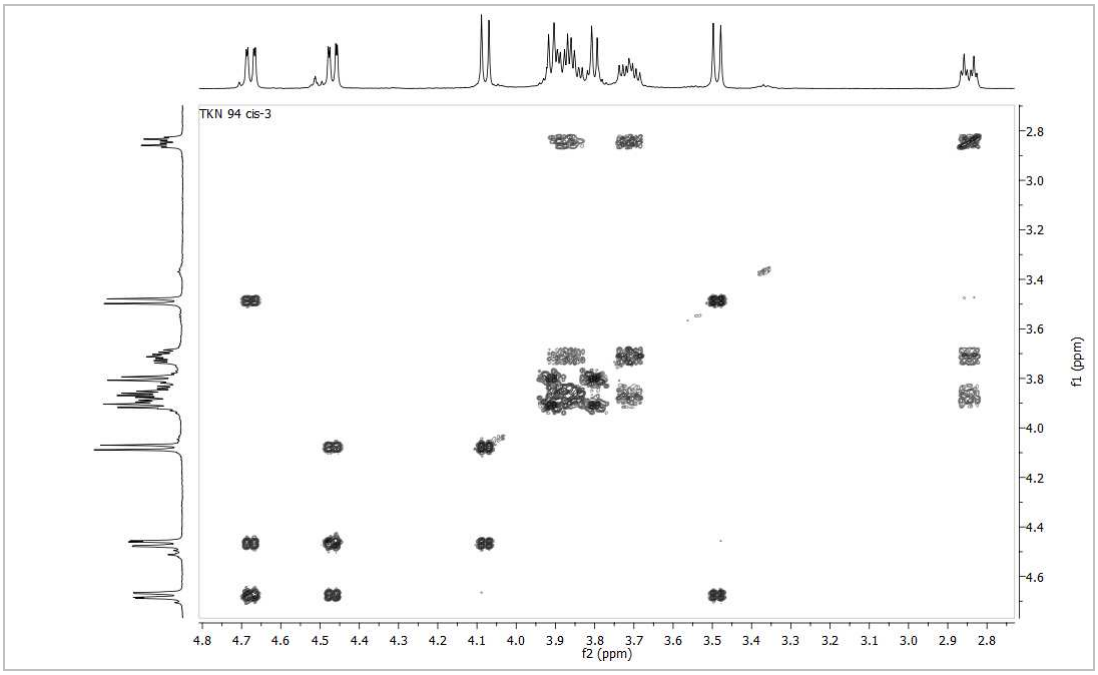

94-18-24
f2 (ppm)
f1 (ppm)

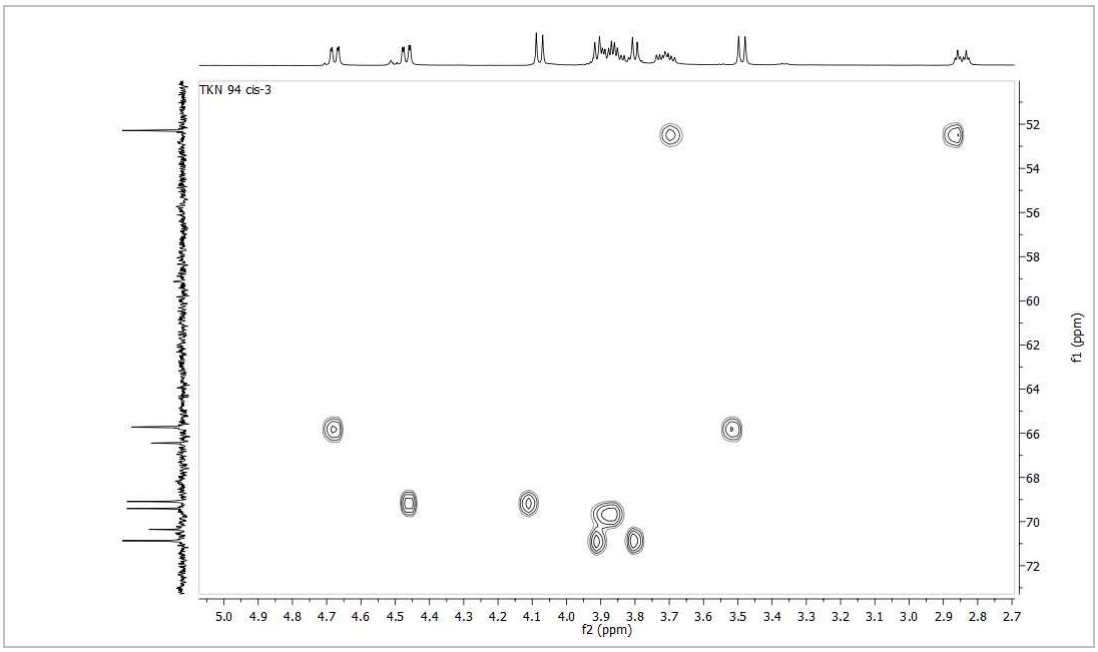
Prilog 17: NMR spektri jedinjenja 175



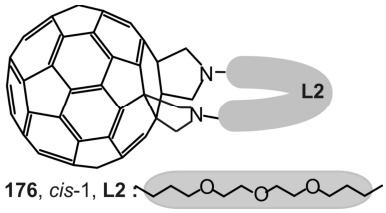


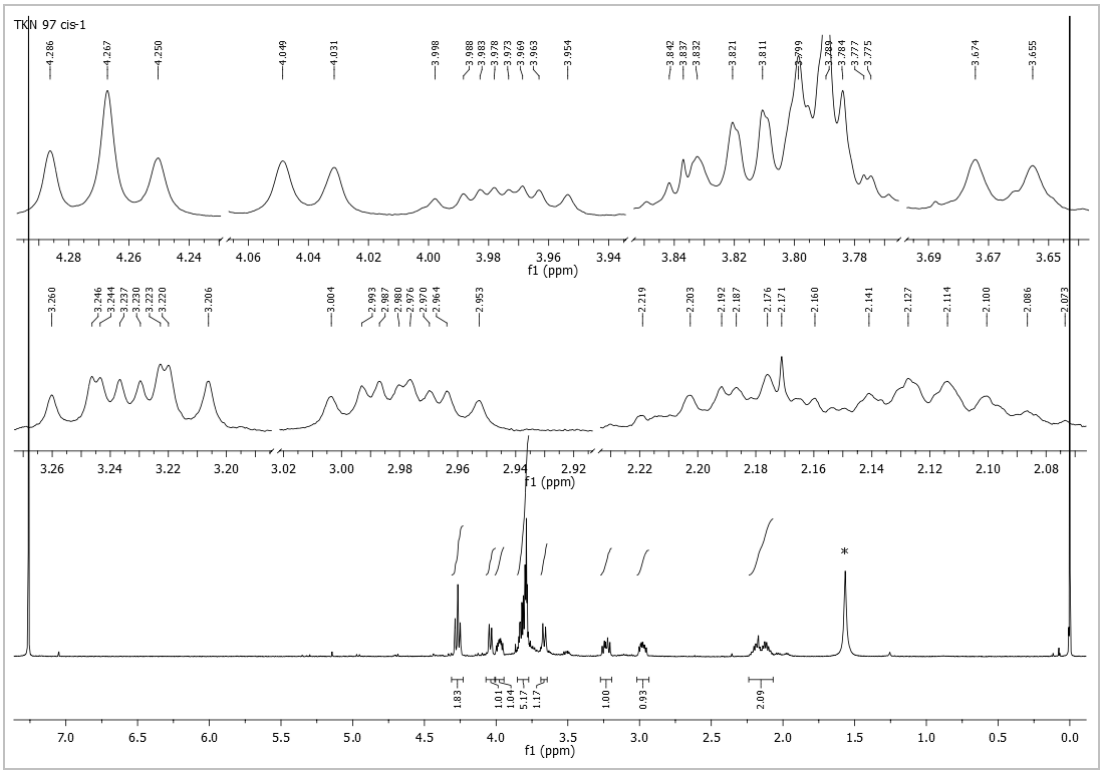


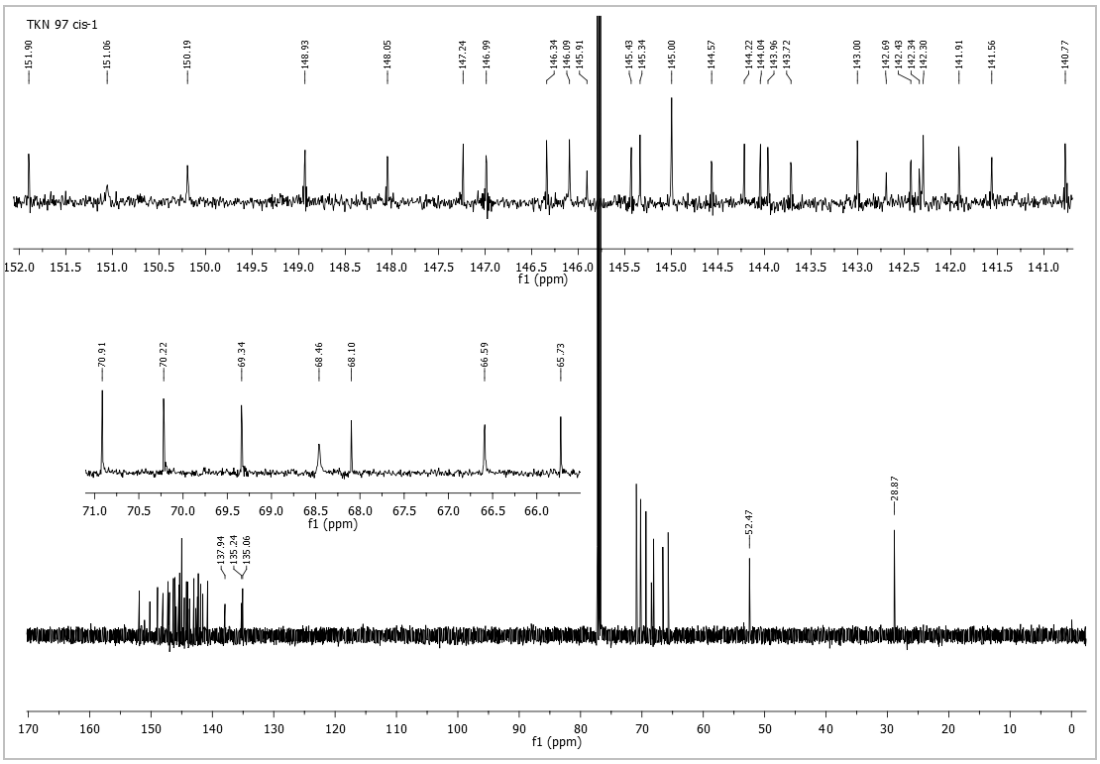

TKN 94 cis-3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

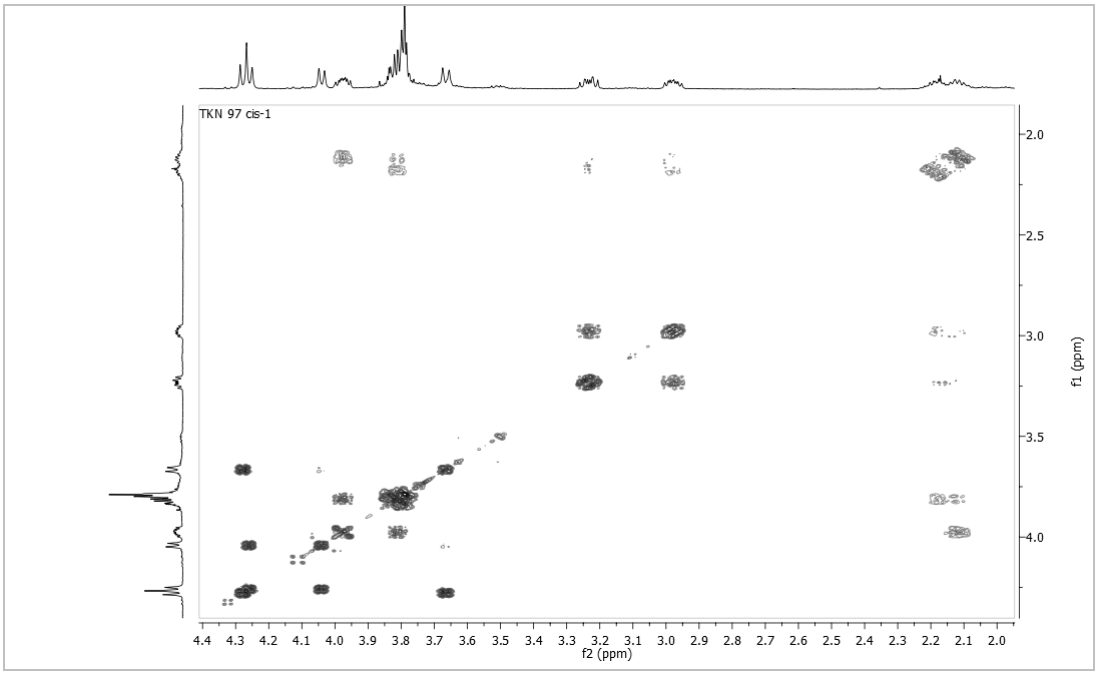

TKN 94 cis-3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

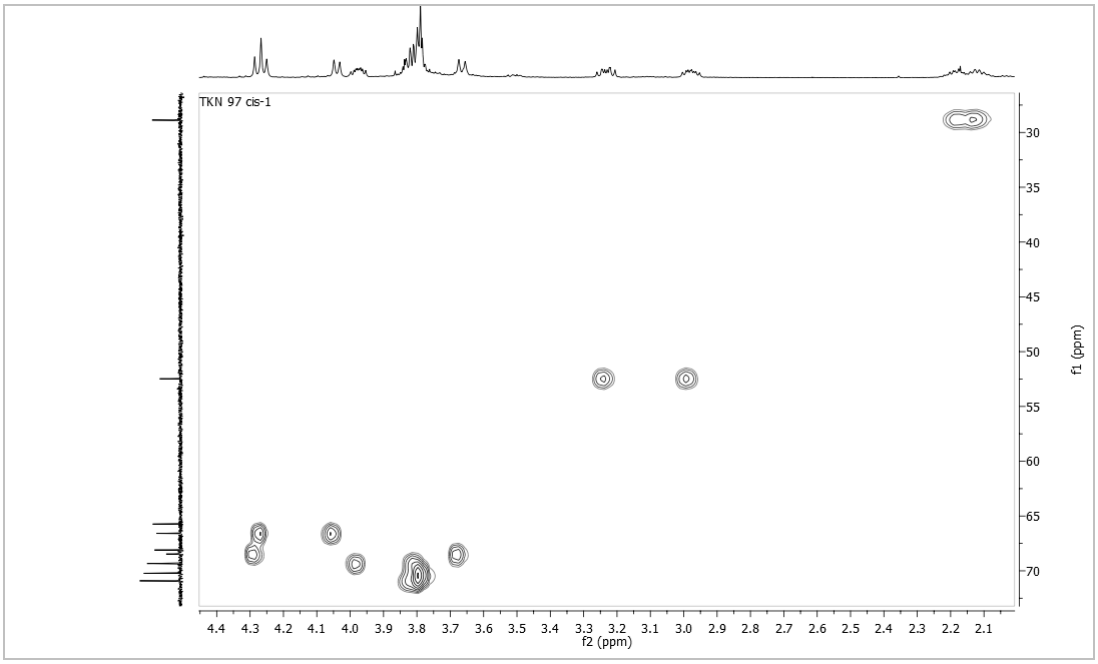
Prilog 18: NMR spektri jedinjenja 176



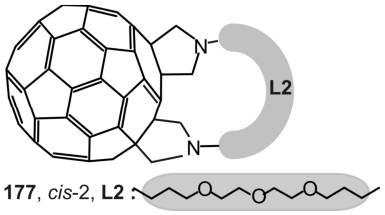


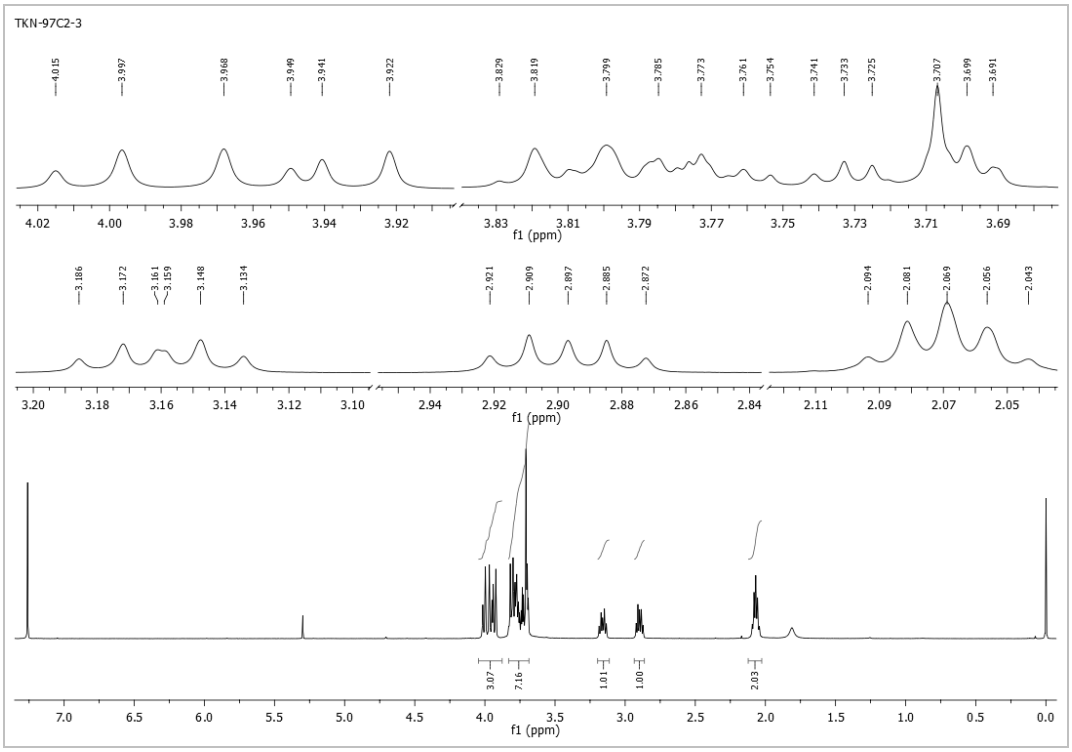


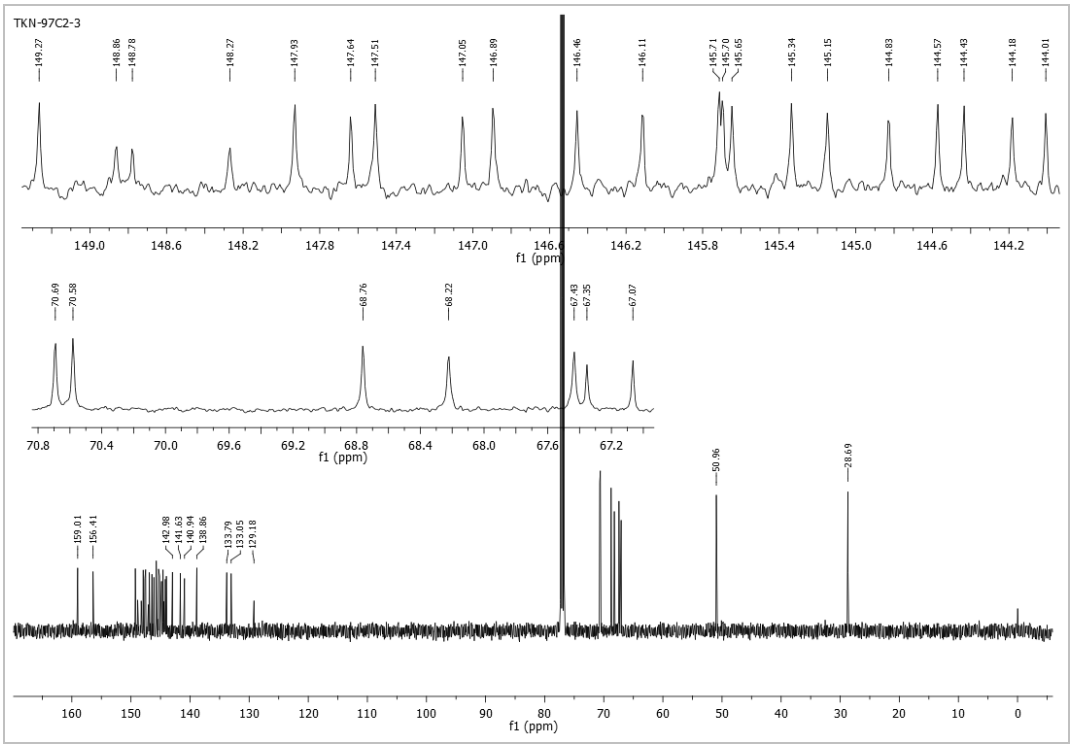

TKN 97 cis-1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

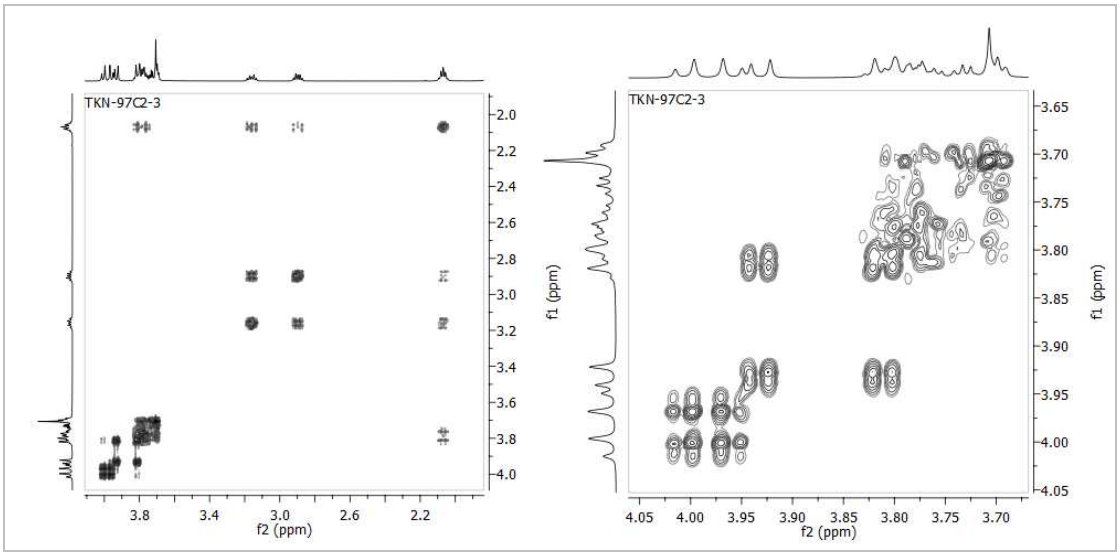

TKN 97 cis-1
f2 (ppm)
f1 (ppm)

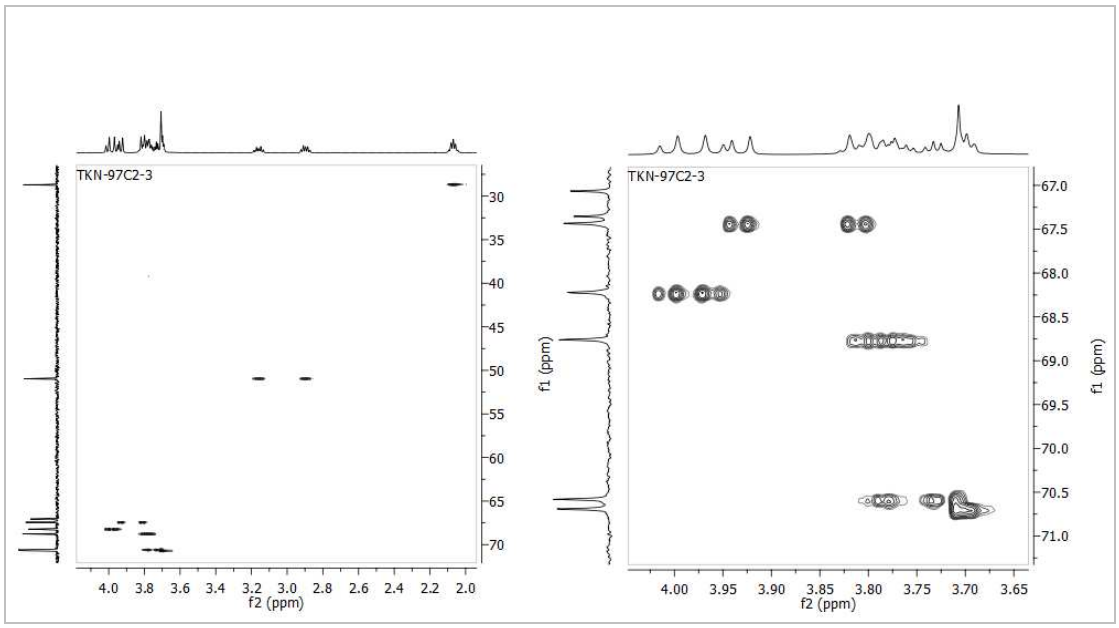
Prilog 19: NMR spektri jedinjenja 177



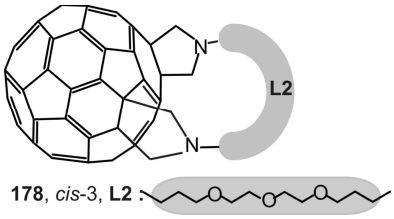


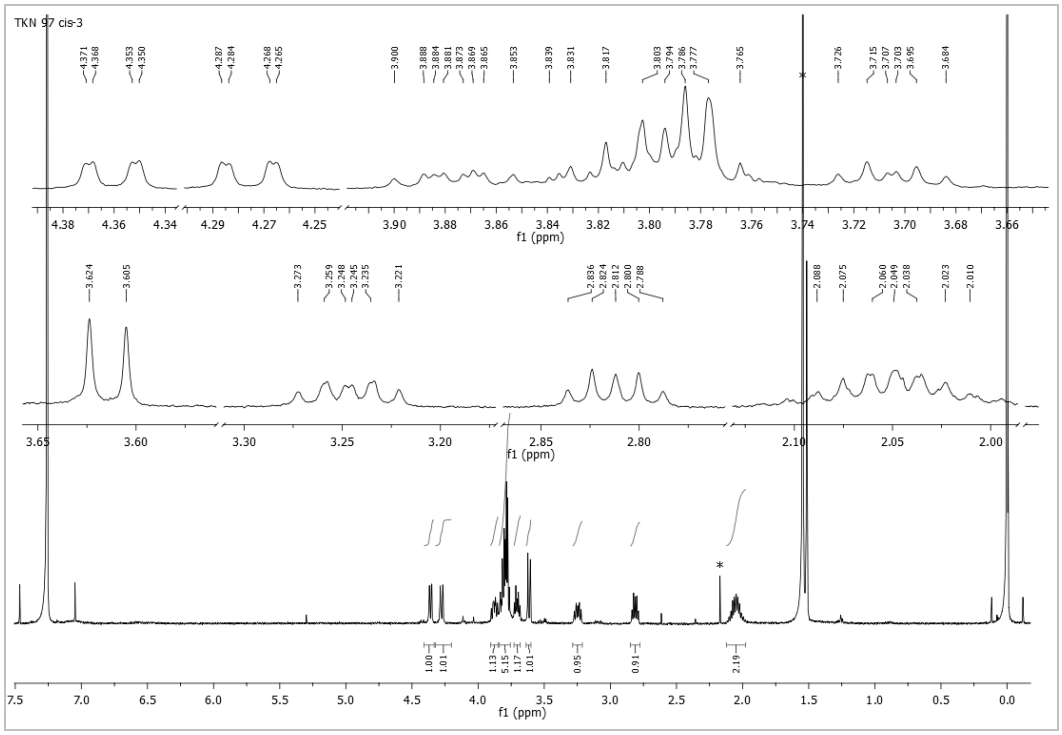


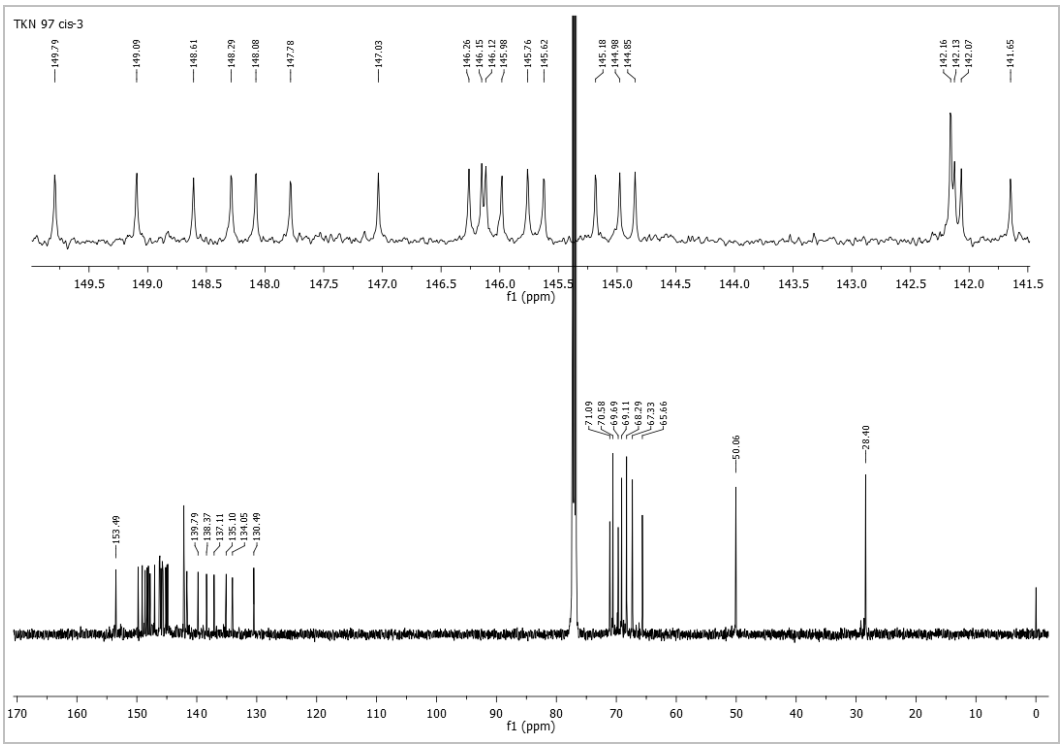

TKN-97C2-3
f2 (ppm)
f1 (ppm)
TKN-97C2-3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

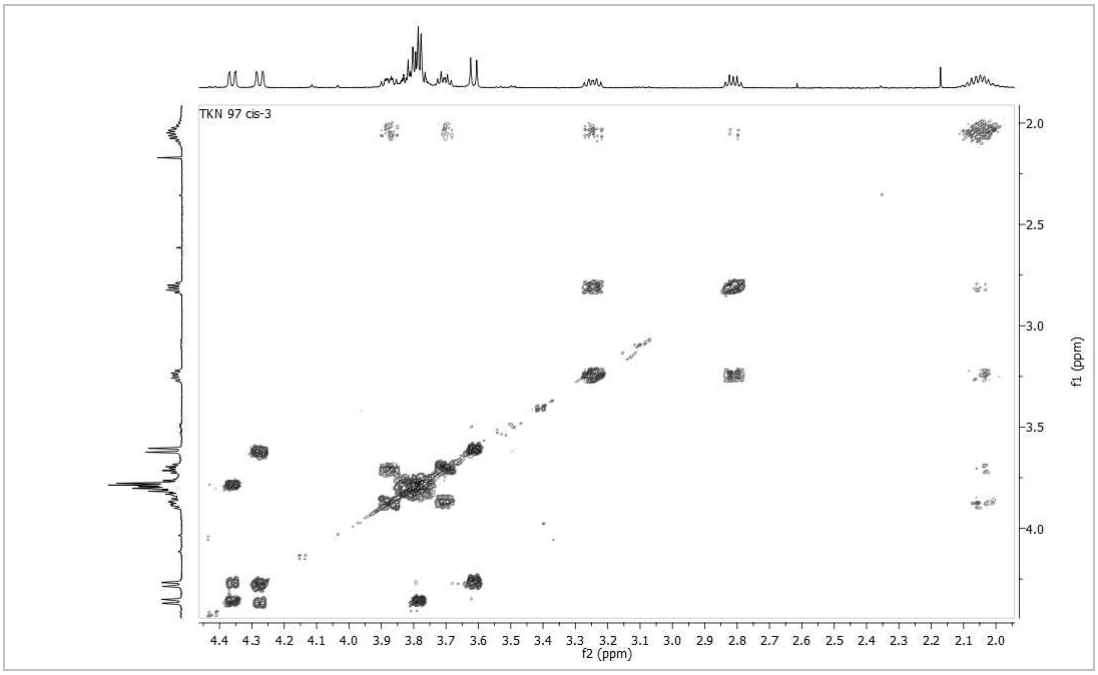

TKN-97C2-3
f2 (ppm)
f1 (ppm)
TKN-97C2-3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

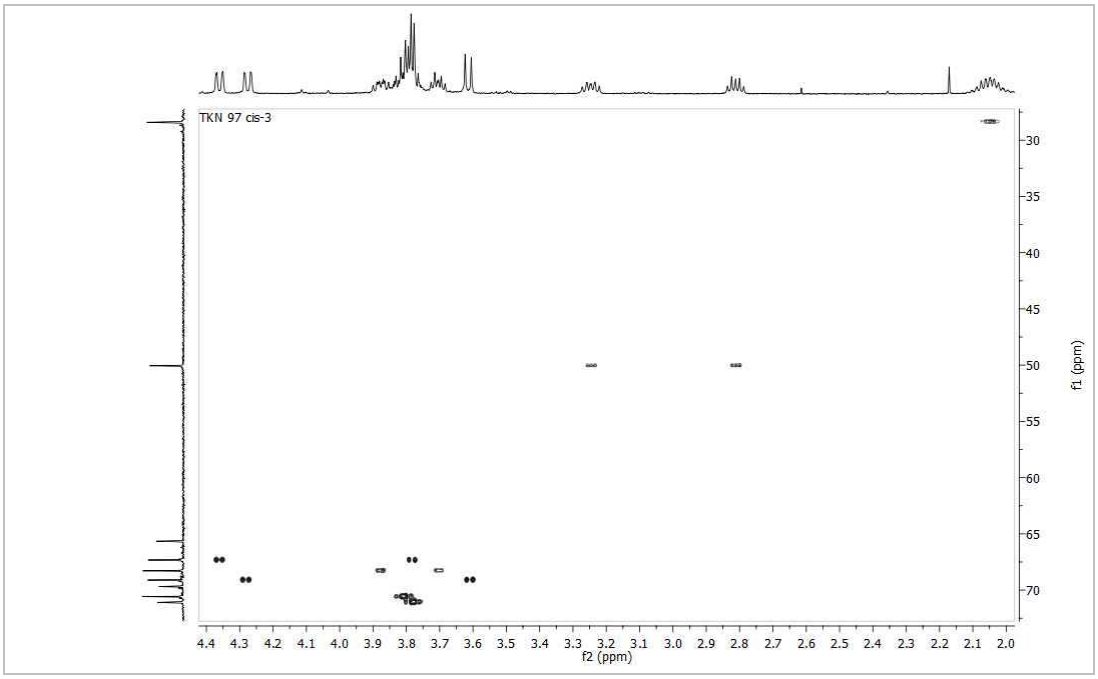
Prilog 20: NMR spektri jedinjenja 178



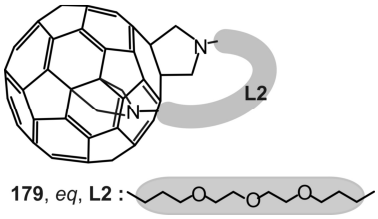


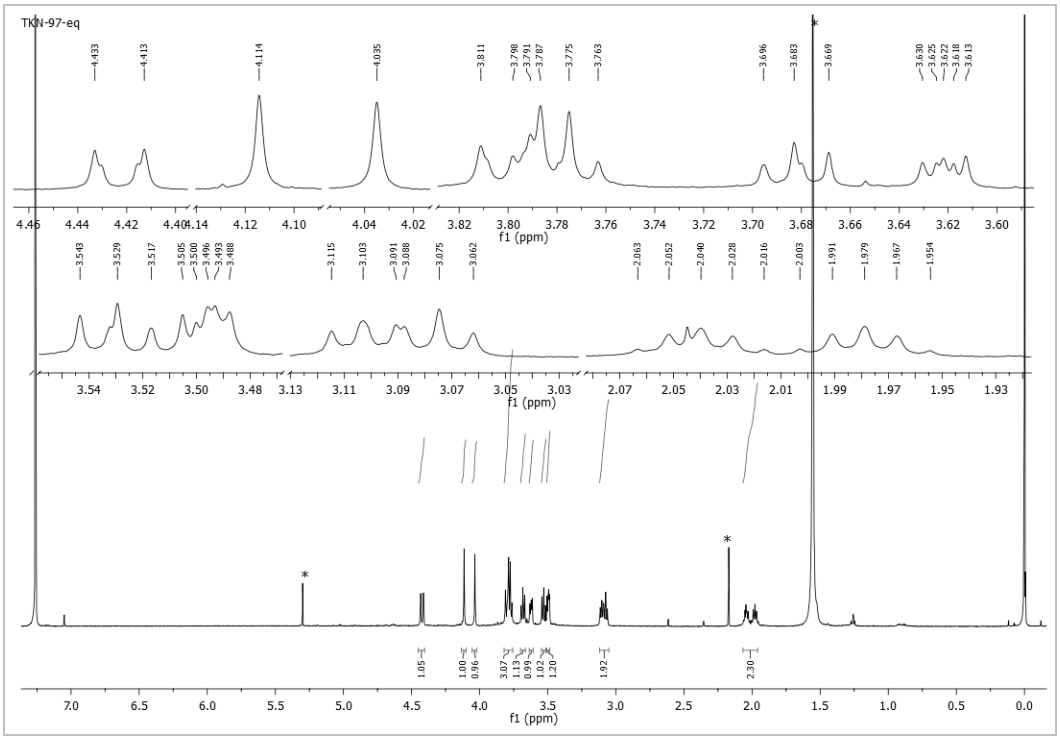


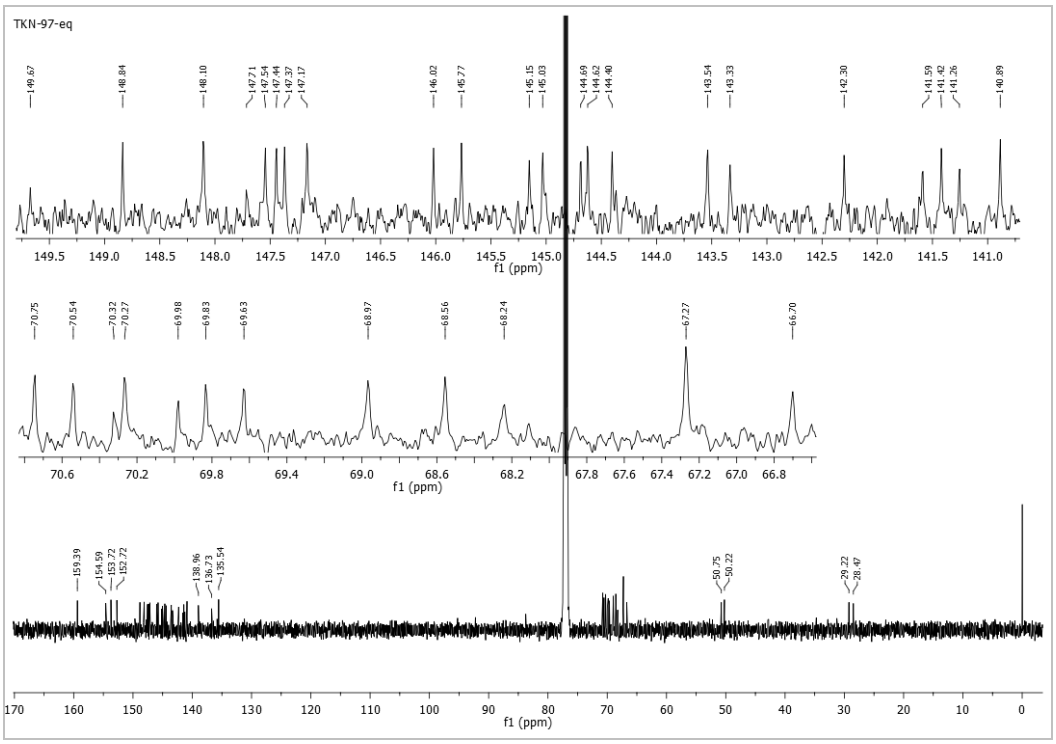

TKN 97 cis-3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

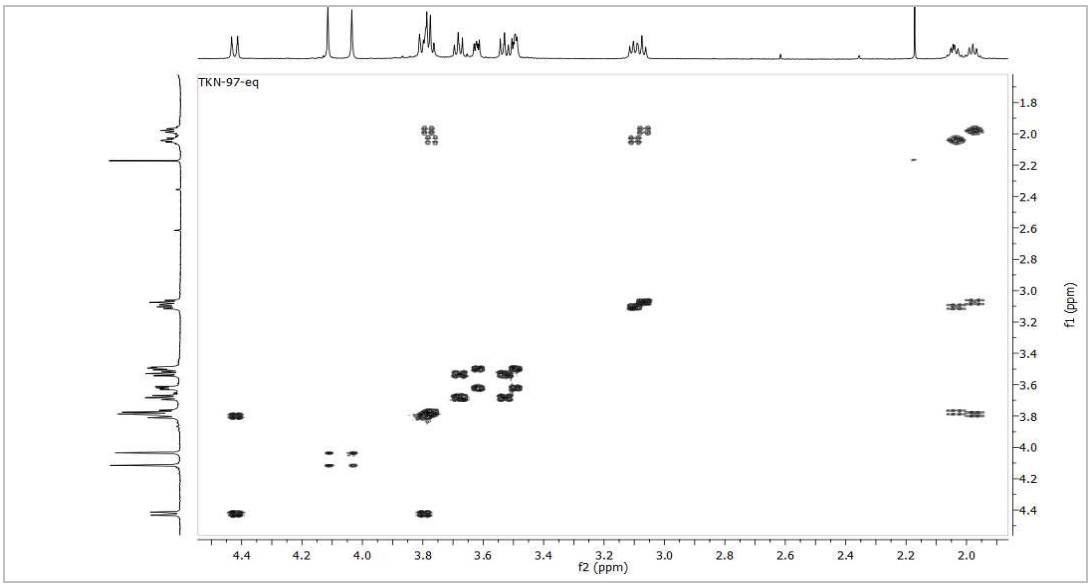

TKN 97 cis-3
f2 (ppm)
f1 (ppm)

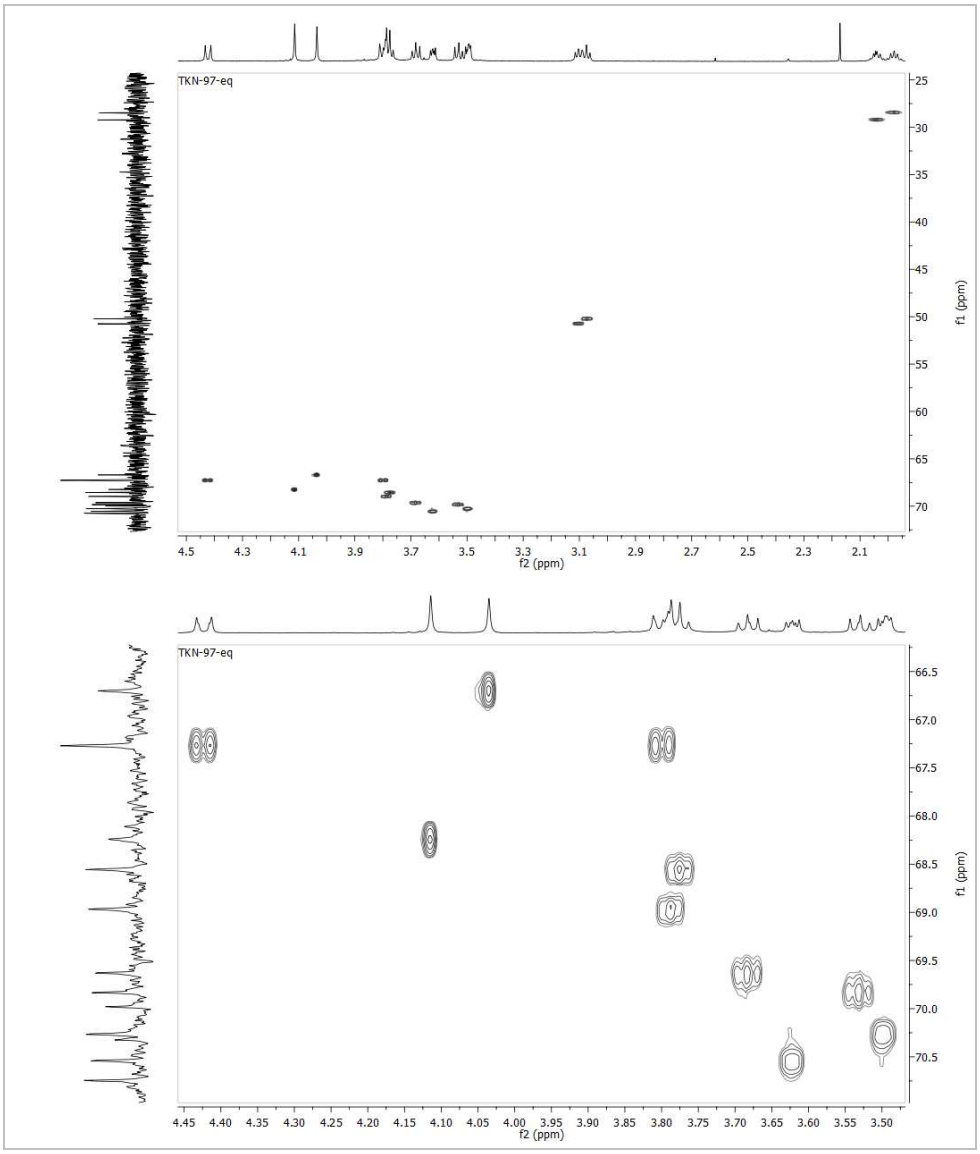
Prilog 21: NMR spektri jedinjenja 179



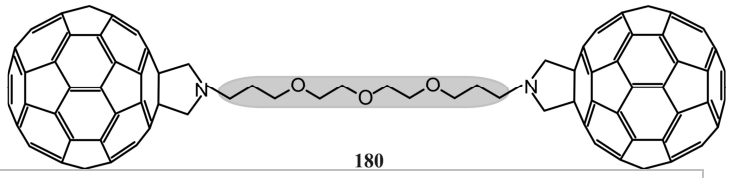




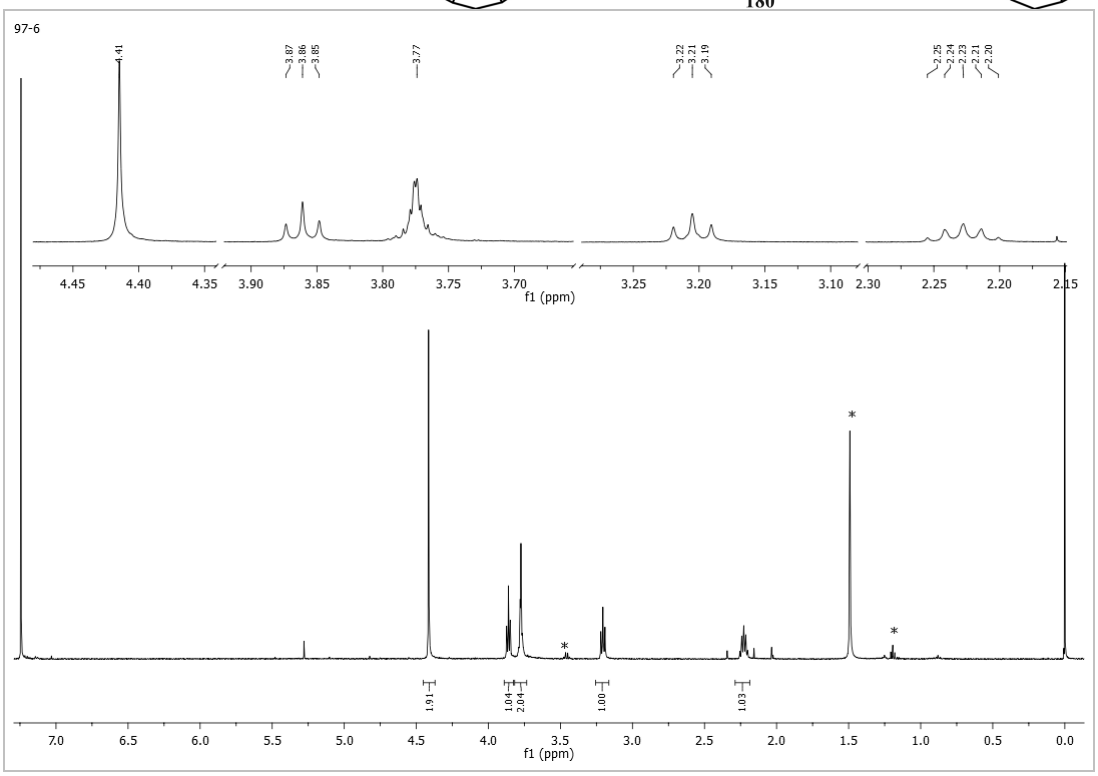

TKN-97-eq
f2 (ppm)
f1 (ppm)

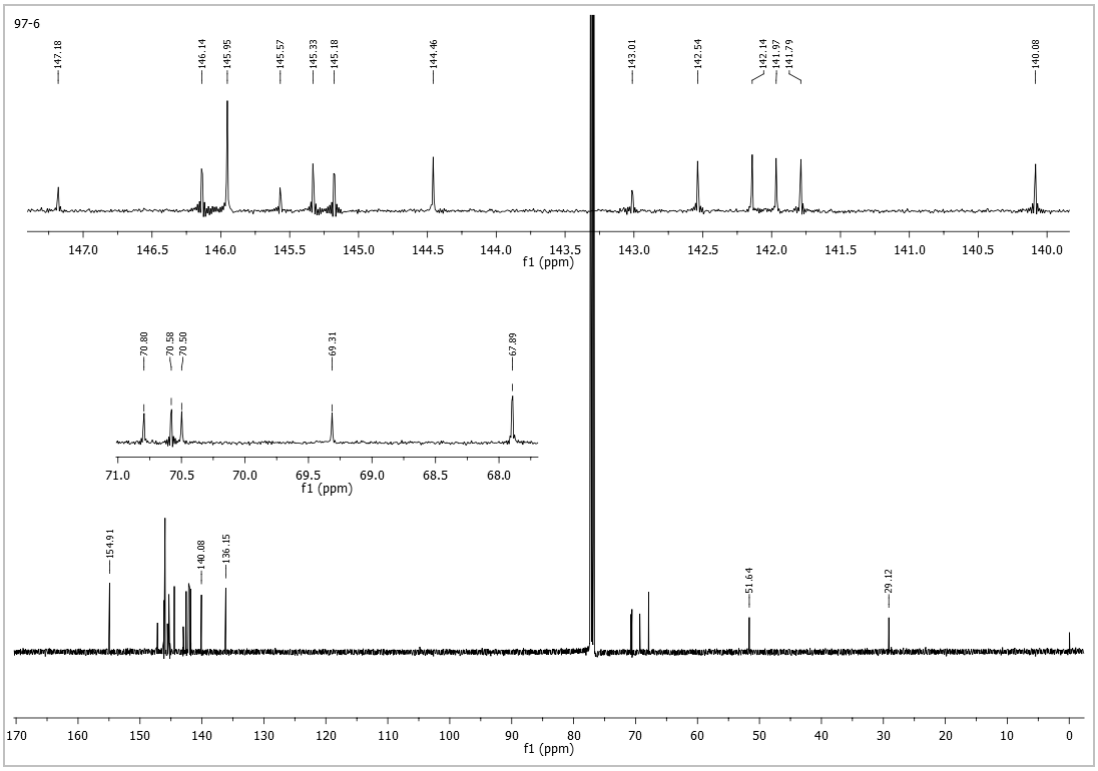

TKN-97-eq
f2 (ppm)
f1 (ppm)
TKN-97-eq
f2 (ppm)
f1 (ppm)

Prilog 22: NMR spektri jedinjenja 180

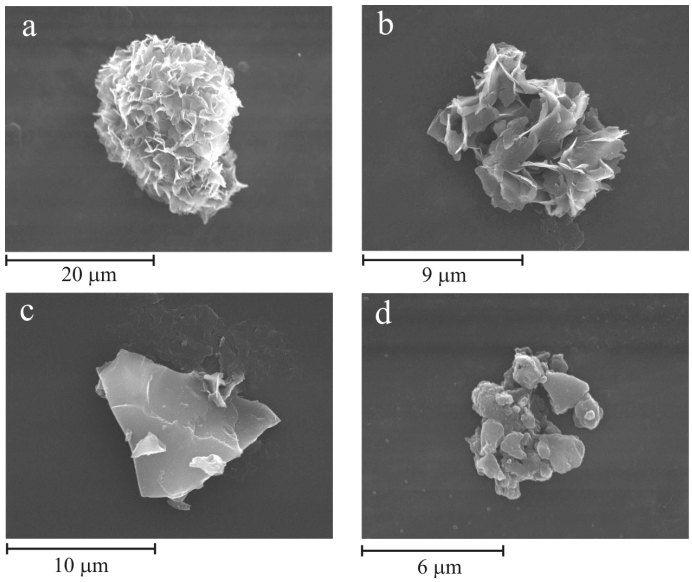


180



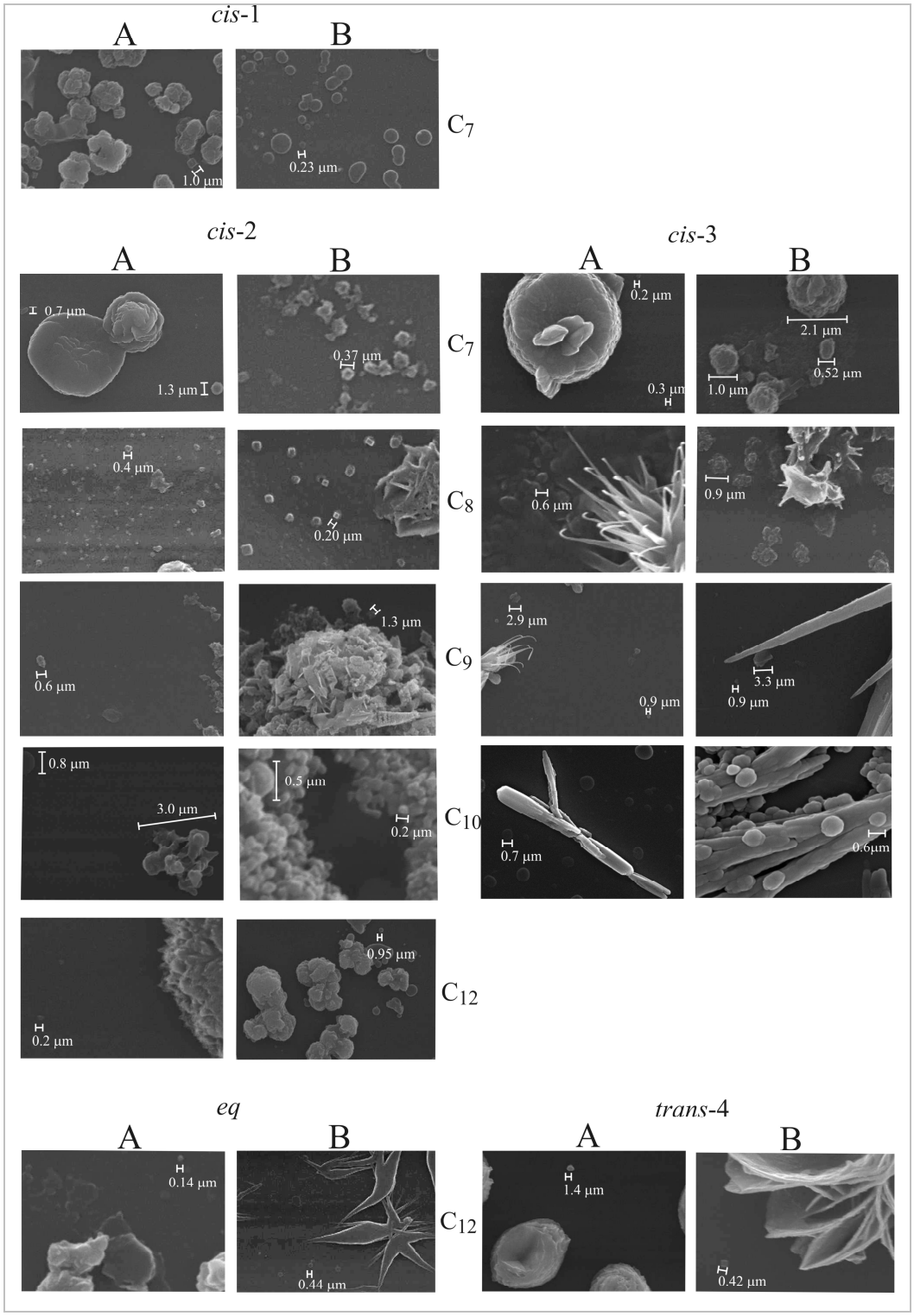


Prilog 23: Uticaj ultrazvuka na samouređenje model jedinjenja 164

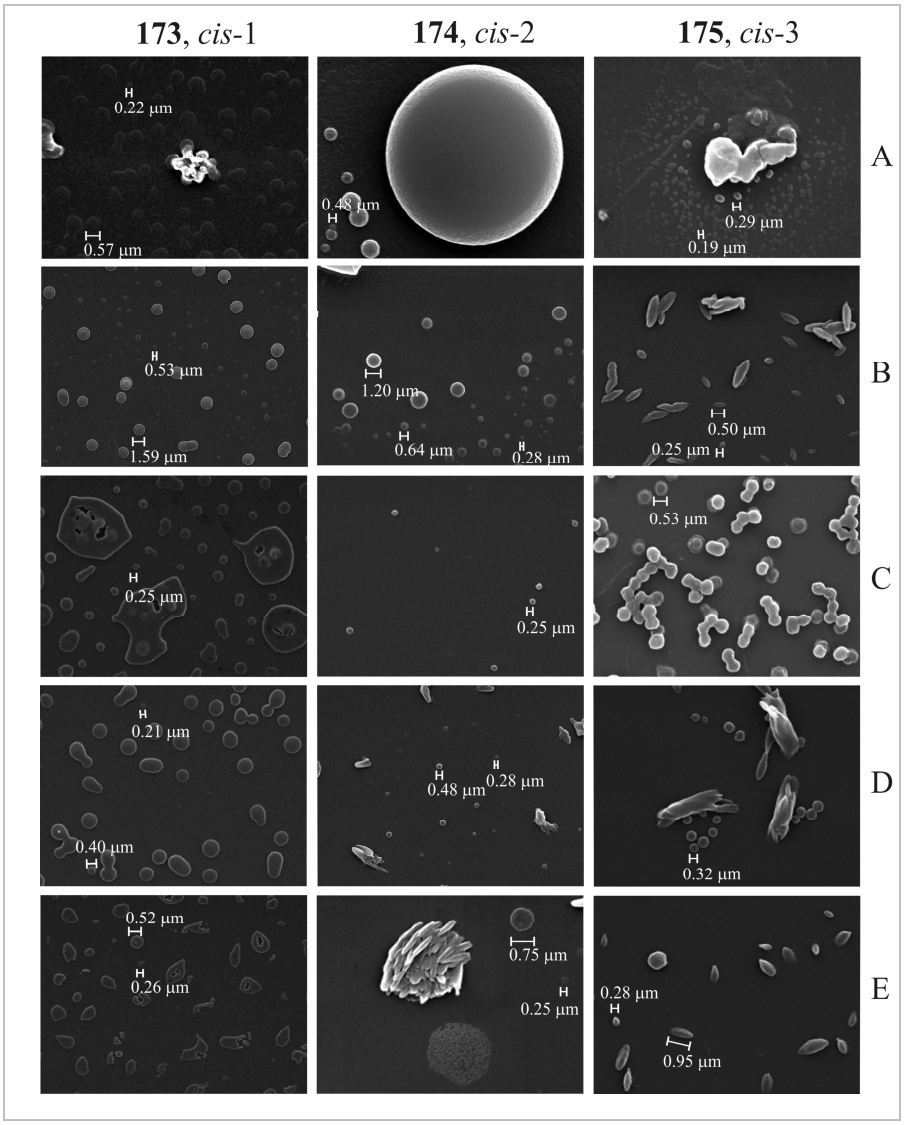


Slika P1: Osnovne mikrostrukture dobijene iz izopropanolnog rastvora bisadukta **164** pri različitim uslovima (**a**: 0˚C, nanešen na aluminijumsku foliju, **b**: sobna temperatura, nanešeno na aluminijumsku foliju, **c**: 0˚C, uz dejsvo ultrazvuka, nanešeno na staklenu ploču, **d**: 0˚C, uz dejsvo ultrazvuka, nanešeno na aluminijumsku foliju).

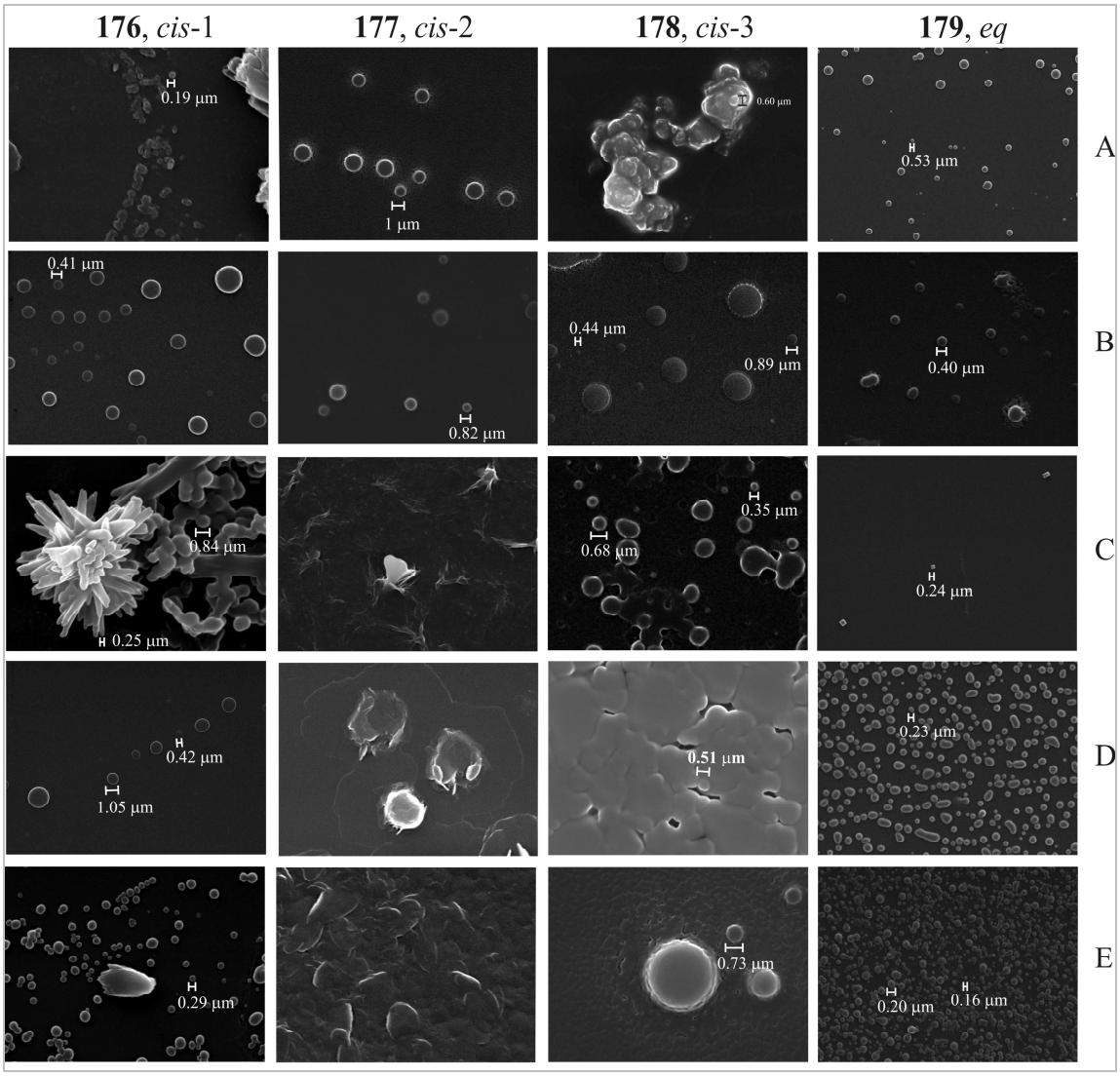
Prilog 24: Reprezentativni SEM mikrografi sa dimenzijama najsitnijih uočenih struktura premošćenih bis-pirolidinskih adukata



Slika P2: Isečci SEM slika sa naznačenim dimenzijama najsitnijih uočenih struktura bisadukata **161-172** u **A**) toluenu i **B**) smeši toluen/izopropanol 1:1.



Slika P3: SEM slike uzoraka pripremljenih iz 0,5 mM rastvora bis-pirolidinskih derivata fulerena **173-175**, premošćenih 3,6-dioksaoktan-1,8-diil nizom u **A)** ODCB; **B)** PhMe; **C)** PhMe/^{i}PrOH 1:1; **D)** PhMe/dioksan 1:1 i **E)** $CHCl_3$, na sobnoj temperaturi, na staklenoj podlozi.



Slika P4: SEM slike nanostruktura dobijenih iz 0,5 mM rastvora bisadukata **176-179** u **A)** ODCB; **B)** PhMe; **C)** PhMe/^{i}PrOH 1:1; **D)** PhMe/dioksan 1:1 i **E)** $CHCl_3$, na sobnoj temperaturi, na staklenoj podlozi.

Prilog 25: Tabele difuzionih koeficijenata i poluprečnika čestica određenih cikličnom voltametrijom

$D=(B/0{,}019099)^2$

$D=k_bT/(6\pi\eta r)$

$r= k_bT/(6\pi\eta D)$

Tabela P9: Nagibi prava, difuzioni koeficijenti i poluprečnici naelektrisanih čestica određeni iz cikličnih voltamograma alkil-premošćenih *cis*-2 bisadukata, snimljenih u smeši ODCB/DMF 2:1.

Jedinjenje	**B (10^{-5})**	**D (10^{-11} m^2/s)**	**r(nm)***	**<r>**
162, C_7	-0,985	2,65	7,015	
	-1,362	5,08	3,659	
	-1,014	2,81	6,616	
				5,76
164, C_8	-1,519	6,32	2,942	
	-1,537	6,48	2,869	
	-1,605	7,06	2,633	
				2,82
166, C_9	-1,476	5,97	3,114	
	-1,900	9,89	1,880	
	-1,559	6,66	2,791	
				2,60
168, C_{10}	-1,570	6,76	2,750	
	-1,536	6,47	2,861	
	-1,670	7,65	2,434	
				2,68
170, C_{12}	-1,265	4,38	4,244	
	-1,154	3,65	5,093	
	-1,124	3,46	5,373	
				4,90

*η_s=1,1747 $\times 10^{-3}$ Ns/m^2
T=298,15 K

Tabela P10: Nagibi prava, difuzioni koeficijenti i poluprečnici naelektrisanih čestica određeni iz cikličnih voltamograma adukata **173-180** i fulerena C_{60}, snimljenih u smeši ODCB/DMF 2:1.

Jedinjenje	**B (10^{-5})**	**D (10^{-11} m^2/s)**	**r(nm)***	**<r>**
173, *cis*-1	-1,361	5,07	3,67	
	-1,225	4,11	4,52	
	-1,367	5,12	3,63	
				3,94
174, *cis*-2	-1,556	0,66	2,80	
	-2,570	1,81	1,03	
	-2,074	1,18	1,58	
				1,80
175, *cis*-3	-1,781	8,69	2,14	
	-1,876	9,34	1,99	
	-1,878	9,66	1,92	
				2,02
176, *cis*-1	-2,042	11,43	1,63	
	-1,337	4,89	3,80	
	-1,674	7,68	2,42	
				2,62
177, *cis*-2	-1,300	4,63	4,02	
	-1,255	4,31	4,31	
	-2,260	13,99	1,33	
				3,22
178, *cis*-3	-1,473	5,94	3,13	
	-1,505	6,20	3,00	
	-1,360	5,07	3,67	
				3,26
179, *e*	-1,674	7,67	2,42	
	-1,780	8,68	2,14	
	-1,294	4,58	4,06	
				2,88
180, di-C_{60}	-1,818	9,06	2,05	
	-1,614	7,13	2,61	
	-1,534	6,44	2,89	
				2,52
C_{60}	-1,227	13,45	1,38	
	-2,216	11,26	1,65	
	-1,054	10,54	1,76	
				1,60

*η_s=1,1747 ×10^{-3} Ns/m^2
T=298,15 K

Tabela P11: Nagibi prava, difuzioni koeficijenti i poluprečnici naelektrisanih čestica određeni iz cikličnih voltamograma bisadukata **175-177**, snimljenih u CH_2Cl_2.

Jedinjenje	**B (10^{-5})**	**D (10^{-11} m^2/s)**	**r(nm)***
175, *cis*-3	-1,451	5,77	9,39
	-2,598	18,50	2,93
	-1,081	3,20	16,92
176, *cis*-1	-1,593	6,95	7,79
	-2,249	13,87	3,90
	-1,919	10,09	5,37
177, *cis*-2	-2,138	12,53	4,32
	-3,902	41,74	1,30
	-	-	-

*η_s=0,41 $\times 10^{-3}$ Ns/m^2
T=303,15 K

BIOGRAFIJA:

Tatjana J. Kop rođena je u Beogradu, 03. oktobra 1972. godine, gde je završila osnovnu i srednju školu. Hemijski fakultet u Beogradu upisala je 1991. godine kao redovan student na studijskoj grupi diplomirani hemičar za istraživanje i razvoj. Diplomirala je na Katedri za organsku hemiju 1997. godine, sa prosečnom ocenom 8,60 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Iste godine upisala je poslediplomske studije na Katedri za organsku hemiju. Magistarski rad, pod naslovom *"Sinteza i ispitivanje antitumorske aktivnosti hinoidnih derivata estrona normalnog i izmenjenog skeleta"*, izrađen pod mentorstvom prof dr Bogdana Šolaje, odbranila je 25. decembra 2007. godine, pri Katedri za organsku hemiju Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Od 01. novembra 1997. godine zaposlena je na IHTM-Centar za hemiju u zvanju istraživač-pripravnik. U periodu od 01. maja 1999. godine do 30. juna 2007. zaposlena je na Hemijskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, pri Katedri za organsku hemiju, u zvanju asistenta-pripravnika. Od 01. jula 2007. godine ponovo je zaposlena na IHTM-CH. Po odbrani magistarske teze, izabrana je u zvanje istraživač-saradnik Instituta za hemiju, tehnologiju i metalurgiju - Centra za hemiju gde je i sada zaposlena.

Mr Tatjana J. Kop je do sada učestvovala u realizaciji četiri naučno-istraživačka projekta finansirana od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije. Član je Srpskog hemijskog društva. Koautor je jedanaest radova publikovanih u međunarodnim naučnim časopisima (od čega šest u vodećim, četiri u istaknutim časopisima i jedan u inostranom časopisu sa recenzijom), sedam saopštenja na naučnim skupovima međunarodnog značaja štampana u izvodu i dva saopštenja na naučnim skupovima nacionalnog značaja štampana u celini.

Radovi proistekli iz ove teze:

1. Tatjana Kop, Mira Bjelaković, Dragana Milić, „Synthesis and properties of bis(pyrrolidino)fullerenes bridged by a flexible alkyl-tether“, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 4801-4809.

2. Tatjana Kop, Mira Bjelaković, Jelena Đorđević, Andrijana Žekić, Dragana Milić, „Fulleropyrrolidines derived from dioxa- and trioxaalkyl-tethered diglycines“, *RSC Adv*., **2015**, *5*, 94599–94606.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписана мр Татјана Ј. Коп
број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом
„Синтеза и испитивање морфолошких, електрохемијских и антиоксидативних особина премошћених бис-пиролидинских деривата фулерена C_{60}“

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 11.01.2016.

Татјана Коп

Прилог 2.

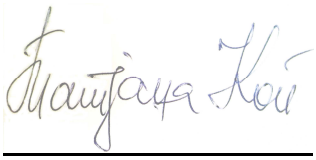
Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора _мр Татјана Ј. Коп_____
Број индекса _____
Студијски програм ___Хемија_____
Наслов рада __„Синтеза и испитивање морфолошких, електрохемијских и антиоксидативних особина премошћених бис-пиролидинских деривата фулерена C_{60}“
Ментори _др Драгана Р, Милић, ванредни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду и др Жељко Томовић, професор по позиву Хемијског факултета Универзитета у Београду и шеф лабораторија и руководилац истраживачких пројеката, 'BASF', Немачка
Потписана _Татјана Коп_____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.**
Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.
Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 11.01.2016.



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Синтеза и испитивање морфолошких, електрохемијских и антиоксидативних особина премошћених бис-пиролидинских деривата фулерена C_{60}“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 11.01.2016.

Тамара Кој

1. Ауторство - Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.