



Универзитет у Крагујевцу  
Природно-математички факултет

Драгана Стевановић

**Примена анодне оксидације  
хлорида, бромида и цирконијума  
у органској синтези**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2015.

## Идентификациона страница докторске дисертације

### I. Аутор

Име и презиме: **Драгана Стевановић**

Датум и место рођења: **09.01.1984. год., Крагујевац**

Садашње запослење: **асистент, Природно-математички факултет, Крагујевац**

### II. Докторска дисертација

Наслов: **Примена анодне оксидације хлорида, бромиди и цикронијума у органској синтези**

Број страница: **143**

Број слика: **14**

Број схема: **70**

Број табела: **10**

Број библиографских јединица: **338**

Установа и место где је рад израђен: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

Научна област (УКД): **Хемија (54), Органска хемија (547)**

Ментор: **др Растко Д. Вукићевић**

### III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: **11.06.2014. год.**

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

1. **Др Растко Д. Вукићевић, редовни професор (ментор)**  
**Природно-математички факултет, Крагујевац**  
**Ужа научна област: Органска хемија**
2. **Др Нико Радуловић, ванредни професор**  
**Природно-математички факултет, Ниш**  
**Ужа научна област: Органска хемија**
3. **Др Иван Дамљановић, научни сарадник**  
**Природно-математички факултет, Крагујевац**  
**Ужа научна област: Хемија**

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

1. **Др Растко Д. Вукићевић, редовни професор (ментор)**  
**Природно-математички факултет, Крагујевац**  
**Ужа научна област: Органска хемија**
2. **Др Нико Радуловић, ванредни професор**  
**Природно-математички факултет, Ниш**  
**Ужа научна област: Органска хемија**
3. **Др Зоран Ратковић, доцент**  
**Природно-математички факултет, Крагујевац**  
**Ужа научна област: Органска хемија**
4. **Др Иван Дамљановић, научни сарадник**  
**Природно-математички факултет, Крагујевац**  
**Ужа научна област: Хемија**

Датим одбране докторске дисертације:

*Ова докторска дисертација је рађена у Институту за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.*

*Тему за овај рад предложио је др Растко Д. Вукићевић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, који је руководио његовом израдом и све време ми несебично помагао у свим фазама израде, на чему му срдечно захваљујем.*

*Захвалност дугујем и др Нику Радуловићу, ванредном професору Природно-математичког факултета у Нишу, др Ивану Дамљановићу, научном сараднику и др Зорану Ратковићу, доценту Природно-математичког факултета у Крагујевцу на корисним саветима и сугестијама током рада на овој дисертацији.*

*Посебно се захваљујем својим колегама из лабораторије, др Мирјани Вукићевић, ванредном професору Факултета медицинских наука у Крагујевцу, др Данијели Илић-Коматини, доценту Факултета техничких наука у Косовској Митровици, Анки Пејовић, истраживач-сараднику и Александри Минић, истраживач-приправнику Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Захваљујем се свим колегама из Института за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу који су на било који начин допринели изради ове дисертације и својим пријатељима на подрици.*

*Истраживања урађена током израде ове докторске дисертације део су пројекта „Нове електрохемијске и хемијске методе у синтези органских једињења од интереса за медицину и хемију материјала“ број ОИ172034 (руководилац проф. др Растко Д. Вукићевић), који се финансира средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Владе Републике Србије на чему се срдечно захваљујем Министарству.*

*Највећу захвалност дугујем својим родитељима и брату на разумевању, стрпљењу и подрици током рада и писања дисертације. Хвала им што су били уз мене и помогли ми да истрајем у свом раду.*

## Садржај

1	Увод	1
	<b>Општи део</b>	
2	Медијатори за електрооксидацију органских једињења	5
2.1	Електрооксидације са јонима метала као медијаторима	8
2.1.1	Оксидација бочног низа алкиларена и хетероарена	8
2.1.2	Оксидација ароматичних прстенова	9
2.1.3	Електрогенерисани јони мангана и церијума као медијатори у оксидативном купловању СН-киселина и алкена	10
2.1.4	Електрохемијска оксидација алкохола, угљених хидрата и алкена до карбонилних једињења и карбоксилних киселина	11
2.1.5	Електрооксидативне трансформације алкена и алкина	14
2.1.6	Индиректне електрооксидације других класа једињења	16
2.2	Електрооксидације у присуству халогенида као медијатора	17
2.2.1	Анодна оксидација карбонилних једињења катализована анјонима халогена	17
2.2.2	Електросинтеза естара поликарбоксилних киселина и супституисаних циклопропана	21
2.3	Електрооксидација у присуству других неорганских реагенаса	24
2.3.1	Електрооксидативно цепање алкохола перјодатима	24
2.3.2	Оксидација електрогенерисаним радикалима нитрата	25
2.3.3	Оксидација електрогенерисаним водоник-пероксидом	26
2.4	Електрооксидације у присуству органских медијатора	28
2.4.1	Триариламини као медијатори у индиректним електрооксидацијама	28
2.4.2	Стабилни 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксил-радикали (ТЕМРО) као медијатори	33
2.4.3	Електрохемијске трансформације помоћу других типова медијатора	38
	<b>Наши радови</b>	
3	Примена анодне оксидације хлорида, бромида и цирконијума у органској синтези	41
3.1	Електрохемијско хлоровање фисциона ( <b>48</b> )	42
3.1.1	Цикловолтаметријска мерења	43
3.1.2	Препаративно хлоровање фисциона	45
3.2	Синтеза ( $\pm$ )-куркуменског етра ( <b>52</b> )	54
3.2.1	Синтеза ( $\pm$ )- <b>52</b> из 6-метил-2-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола ( <b>54</b> )	57
3.2.2	Синтеза ( $\pm$ )- <b>52</b> из 2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола ( <b>56</b> )	59
3.2.3	Механизам електрохемијске фенилселеноетерификације	60

3.3	Анодно генерисање цирконијумових катализатора за Феријеово премештање и хетеро-Мајклову реакцију	62
3.3.1	Феријеова реакција	65
3.3.2	Хетеро-Мајклова реакција	77
3.3.2.1	Тиа-Мајклова реакција	77
3.3.2.2	Аза-Мајклова реакција	85
3.3.2.3	Механизам хетеро-Мајклове реакције	86
	<b>Експериментални део</b>	
4	Експериментални део	89
4.1	Опште напомене	89
4.2	Електрохемијско хлоровање фисциона ( <b>48</b> )	90
4.2.1	Хлоровање у неподељеној ћелији	90
4.2.2	Хлоровање у подељеној ћелији	91
4.3	Синтеза ( $\pm$ )-куркуменског етра ( <b>52</b> )	92
4.3.1	Синтеза ( $\pm$ )- <b>52</b> из 6-метил-2-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола ( <b>54</b> )	92
4.3.1.1	Синтеза 6-метил-2-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола ( <b>54</b> )	92
4.3.1.2	Електрохемијска фенилселеноетерификација алкенола <b>54</b>	92
4.3.1.3	Редукција <i>cis-/trans</i> - <b>53</b> (синтеза ( $\pm$ )- <b>52</b> )	94
4.3.2	Синтеза ( $\pm$ )- <b>52</b> из 2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола ( <b>56</b> )	94
4.3.2.1	Синтеза 5-(4-метилфенил)-5-оксопентанска киселина ( <b>61</b> )	94
4.3.2.2	Синтеза етил-естра 5-(4-метилфенил)-5-оксопентанске киселине ( <b>62</b> )	94
4.3.2.3	Синтеза етил-5-(4-метилфенил)хекс-5-еноата ( <b>60</b> )	95
4.3.2.4	Синтеза 2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола ( <b>56</b> )	96
4.3.2.5	Електрохемијска фенилселеноетерификација алкенола <b>56</b>	96
4.4	Анодно генерисање катализатора за Феријеово премештање и хетеро-Мајклову реакцију	97
4.4.1	Општи поступак	97
4.4.2	Синтеза псеудогликала <b>68а-м</b> и <b>69а-м</b>	97
4.4.3	Синтеза $\beta$ -тиакетона <b>74а-г, е, н</b>	112
4.4.4	Синтеза $\beta$ -тиакетона <b>78г-ж, к-љ, 79 г-ж, к-љ, 80г-ж, к-љ</b>	113
4.4.5	Синтеза $\beta$ -азакетона <b>82а-д</b>	117
	Извод	119
	Summary	123
	Литература	127
	Биографија	139
	Списак радова	141
	<b>Прилог</b>	

# 1 Увод

Ахим фон Арним (Achim von Arnim), немачки песник (у младости природњак), приметио је 1801. године, покушавајући да побољшава квалитет француских вина електролизом, да се након електролизе вина и пива осећа кисели мирис сирћета [1]. Тридесетак година касније, Мајкл Фарадеј (Michael Faraday) је добио етан електролизом раствора ацетата, али га та појава није заинтересовала, па није наставио да је истражује. Међутим, та појава је заинтересовала чувеног немачког органског хемичара Хермана Колбеа (Hermann Kolbe), који је 1849. детаљно проучио и описао електролизу карбоксилних киселина и њихових соли, па ту реакцију данас знамо под његовим именом [2]. Према томе, почетак примене електрохемијских реакција у органској хемији пада у време док још увек „важи“ виталистичка теорија, што значи да је електроорганска хемија стара колико и модерна органска хемија. Отуда би се могло закључити да се електрохемијске технике у савременим органским лабораторијама користе рутински. Међутим, то је погрешан закључак.

Пре тридесет година Мануел М. Бејзер (Manuel M. Baizer), један од водећих „електроорганичара“ двадесетог века, у уводу изванредног чланка „Recent developments in organic synthesis by electrolysis“ (бар за то време) правда појаву „још једног ревијског чланка из електроорганске хемије“ овако: „Поборници примене органске електрохемије у синтези наставиће да певају своју песмицу све док сваки хемичар-експериментатор не прихвати, као природно, коришћење електрохемијских техника у синтези (бар) као што прихвата каталитичку хидрогенацију, озонолузу или коришћење егзотичних (скупих) реагенаса. Постоји извесна сумња да је, пре него што се то у потпуности оствари, неопходно додатно представљање.“ [3]. Нажалост, иронична тврдња из последње реченице и данас стоји, иако је електроорганска хемија развијена до те мере, да се користи за синтезу органских једињења у индустријским размерама. Већина органичара правда се за ово скупом и сложеном опремом која је неопходна за електроорганску синтезу и дугим временом неопходним за добијање органских једињења овом техником у количинама већим од милимолских. Ако је други разлог у извесној мери и оправдан - први више не стоји, јер је модерна електрохемијска опрема данас релативно јефтина и лако доступна, а њоме се рукује онолико лако (или тешко) колико и кућним рачунарима. С друге стране, електроорганска синтеза може

имати бројне предности (у односу на класичне поступке), као што су енергентска ефикасност, селективност, блажи реакциони услови итд. Један од најважнијих разлога за „фаворизовање“ електрохемије у органској синтези тиче се заштите животне средине. Наиме, за оксидацију органских једињења традиционално се користе реагенаси штетни по животну средину (какви су, нпр., тешки метали у вишим оксидационим стањима), док електрохемијске методе као „оксидационо и редукционо средство“ користе одговарајуће електроде (аноду, односно катоду). Погрешно је веровање великог броја органских хемичара да се електрохемијске технике могу користити само за (директне) оксидације и редукције органских једињења на електродама. Међу електроорганичарима су знатно популарније тзв. *индиректне електроорганске методе*, којима се редокс процес на електродама користи да би се генерисао неки (i) *реагенс*, (ii) *медијатор* или (iii) *катализатор*, што поред оксидација омогућава и различите друге реакције, а које се у класичној органској хемији третирају као супституције, елиминације, адиције итд.

Концепција првог типа индиректних електроорганских метода (*генерисање реагенса*) веома је једноставна: нека компонента реакционе средине (растварач, електролит или хотимице додата супстанца) размењује електроне са једном од електрода и гради честицу (радикал, јон, јон-радикал или неутрални молекул) способну да реагује са одговарајућим супстратом.

*Медијатор* је супстанца која размењује електроне са (одговарајућом) електродом и прелази у „активни облик“, који може да реагује са супстратом (што најчешће значи да размењује електроне са њим). После реакције са супстратом поново ступа у размену електрона са електродом и даје „активни облик“, па се зато користи у каталитичким количинама (због чега неки не праве разлику између медијатора и катализатора). Понекад су у процес укључена два, или више, медијатора, при чему онај који размењује електроне са електродом нема контакта са супстратом, а понекад се на електроди генерише медијатор којим се генерише реагенс за директну реакцију са супстратом.

*Катализатор*, кад се једном награди на некој од електрода, са њима више не ступа у контакт, већ врши своју каталитичку улогу на општепознати начин.

Тема ове докторске дисертације спада у област електроорганске хемије и посвећена је развоју нових електрохемијских метода у органској синтези. Следећи искуства која су у овој научној области стицана у Институту за хемију Природно-

математичког факултета током три деценије, циљеви овог рада одабрани су на такав начин да је за њихову реализацију потребна примена принципа *сва три основна типа индиректних електроорганских метода*. Наиме, основни циљеви тезе су детаљно изучавање и оптимизација услова следећих синтетичких подухвата:

1. Препаративно хлоровање фисциона хлором генерисаним на аноди из хлорида.
2. Синтеза куркуменског етра из одговарајућих (трговачки недоступних) незасићених алкохола у којој је електрохемијска фенилселеноетерификација кључна фаза.
3. Примена електрохемијски генерисаног катализатора са растворне аноде од цирконијума за синтезу (i) 2-незасићених перацетилваних гликозида из одговарајућих гликала (Феријеово (Feringer) премештање) и (ii) 3-аза- и 3-тиакетона из конјугованих карбонилних једињења (хетеро-Мајклова (Michael) адиција).

За остваривање ових (основних) циљева неопходно је било да се спроведу следећа истраживања:

- Електроаналитичка испитивања (цикловолтаметрија) електродних процеса при оксидацији чистог тетрабутиламонијум-хлорида  $((C_4H_9)_4NCl)$  или у присуству фисциона, у системима  $(C_4H_9)_4NClO_4/CH_3COOH$  и  $(C_4H_9)_4NClO_4/CH_2Cl_2$ .
- Електролиза фисциона и  $(C_4H_9)_4NCl$  у сирћетној киселини и дихлорметану и изоловање производа реакције.
  - Испитивање утицаја растварача на региоселективност хлоровања и принос производа.
  - Испитивање утицаја потрошње електрицитета на региоселективност хлоровања и принос производа.
- Планирање синтезе куркуменског етра (ретросинтетички приступ).
- Одабир полазних супстрата за синтезу незасићених алкохола – кључних интермедијера синтезе - који имају такав положај олефинске везе и супституената (укључујући хидроксилну групу) да је могућа изградња скелета куркуменског етра интрамолекулском циклизацијом електрофилима.



- Електрохемијско генерисање фенилселенил-катјона (помоћу бромида као медијатора) за интрамолекулску циклизацију синтетисаних алкенола до  $\beta$ -фенилселенотетрахидропирана које садрже угљенични костур куркуменског етра (кључна реакција синтезе).
- Редуктивно удаљавање фенилселенил-групе из интермедијарног деривата тетрахидропирана (добијање куркуменског етра).
- Аодно растварање металног цирконијума у раствору литијум-перхлората у ацетонитрилу, у присуству
  - перацетилованих гликала
  - SH-нуклеофила (тиола и тиофенола) и
  - NH-нуклеофила (ариламина)
- Потврда структуре свих синтетизованих једињења одређивањем физичких константи и спектроскопском карактеризацијом (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR).
- Рендгеноструктурна анализа одабраних кристалних производа.

Иако предвиђена истраживања „покривају“ сва три типа индиректне електроорганске синтезе – у Општем делу ове дисертације биће представљене, као теоријска основа, само *реакције са медијаторима за електрохемијску оксидацију органских једињења*, јер приказ комплетних индиректних метода далеко превазилази обим овога рада.

## **Општи део**

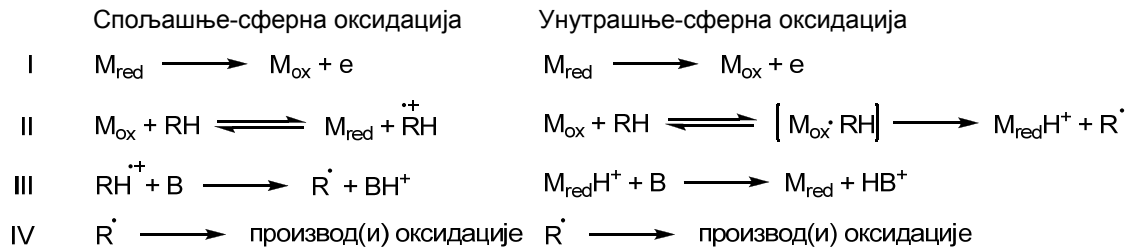
## 2 Медијатори за електрооксидацију органских једињења

Примена редокс медијатора донела је органској синтези низ нових, ефикасних метода, које у односу на „класичне реакције“ органске хемије имају низ предности. Електрооксидациони процеси који укључују редокс медијаторе омогућавају оксидације органских једињења на нижим оксидационим потенцијалима, при благим реакционим условима и у присуству каталитичких количина медијатора који се регенерише у току процеса. Редокс медијатори могу да повећају молекулску ефикасност и селективност реакције уз истовремену уштеду енергије. Принцип примене медијатора у оксидацији органских једињења врло је једноставан: медијатор се оксидује на аноди, реагује са супстратом (оксидује га), па се његов редуковани облик поново оксидује на аноди. Према томе, медијатор служи само за то да пренесе електроне са супстрата на аноду, па је јасно зашто су за успешну оксидацију органских једињења довољне само каталитичке количине.

Оксидација уопште, па и оксидација анодно генерисаним медијаторима, одвија се на два начина – *спољашње-сферним* и *унутрашње-сферним механизмом*. Кад редуковани облик медијатора ( $M_{red}$ ) преузима електроне директно са органског супстрата ( $RH$ ), без формирања неког интермедијера, и преноси их на аноду, оксидација је извршена по спољашње-сферном механизму (редокс катализа). С друге стране, кад медијатор са супстратом прво гради интермедијер из кога се у следећој фази издваја неки лиганд који са собом односи електрон( $e$ ) (нпр., апстракција водоникових атома са супстрата електрогенерисаним радикалима), каже се да је оксидација извршена по унутрашње-сферном механизму (хемијска катализа). Оксидација органских једињења много чешће се одвија по унутрашње-сферним механизму.

Општи механизам анодне оксидације органских једињења помоћу медијатора одвија се у четири фазе и приказан је на Схеми 2.1. Прва и последња фаза оба типа оксидације - анодна оксидација редукованог ( $M_{red}$ ) у активни, оксидовани облик ( $M_{ox}$ ) и трансформација радикала који настаје као резултат размене електрона између супстрата и активног облика медијатора - исте су. Друга и трећа фаза два механизма се разликују. Код спољашње-сферне оксидације у другој фази врши се пренос једног електрона са супстрата на оксидовани облик медијатора (при чему се гради редуковани

облик медијатора и катјон-радикал), а у трећој се депротонује катјон-радикал, дајући одговарајући радикал. При унутрашње-сферној оксидацији у другој фази гради се интермедијер ( $M_{ox}\cdot RH$ ), који се разлаже на одговарајући радикал и протонувани, редуковани облик медијатора ( $M_{red}H^+$ ), а у трећој се депротонује редуковани облик медијатора.

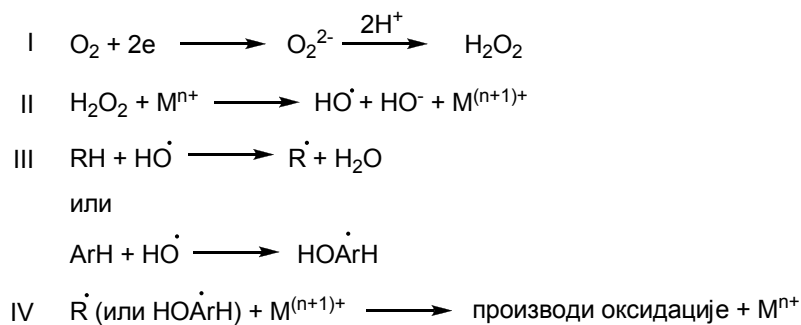


**Схема 2.1.** Општи механизам анодне оксидације органских једињења помоћу медијатора

Јони прелазних метала у вишим оксидационим стањима обично реагују са супстратима (аренима и алкиларенима) по спољашње-сферном механизму. Анјони халогеноводоничних, азотне и перјодне киселине, као и органска једињења (нпр. *N*-хидроксифталимид) и аминоксил-радикали (нпр. 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксил (ТЕМРО)), су типични представници медијатора помоћу којих се оксидација одвија по унутрашње-сферном механизму.

Посебно место међу медијаторима индиректних електрооксидација заузимају системи на бази водоник-пероксида, који се генеришу на катоди, из молекулског кисеоника и јона прелазних метала (нпр., јона бакара, ванадијума итд.), који имају улогу правих медијатора. Пошто се у већини случајева и директних и индиректних анодних оксидација на катоди протони редукују до молекулског водоника, неки истраживачи процес катодног генерисања водоник-пероксида називају „катодна оксидација“. Механизам оваквих реакција приказан је на Схеми 2.2, а обухвата четири фазе. У првој фази се на катоди редукује кисеоник, који са протонима гради водоник-пероксид. У другој фази ово једињење под дејством јона прелазних метала у нижем оксидационом стању (при чему настаје јон тог метала у вишем оксидационом стању) подлеже хомолизи, дајући хидрокси-радикал, који, у трећем кораку, или преузима протон од супстрата и даје одговарајући радикал, или се адире на њега (у случају ароматичних једињења) градећи одговарајући интермедијерни комплексни радикал. У последњој фази реакције јони прелазних метала у вишем оксидационом стању

(добити у претходној фази) реагују са радикалима дајући производе оксидације супстрата (при чему се сами редукују).



**Схема 2.2.** „Катодна оксидација“

Индијектна електрооксидација органских супстрата и електрогенерисање медијатора може да се одвија и у хомогеним и хетерогеним условима (у последњем случају медијатор се имобилише на површини аноде или на чврстим носачима). У оба случаја, употреба медијатора смањује наднапон електрохемијског процеса и повишава ефикасност и селективност самог процеса. У суштини, медијатор је оксиданс који може да се регенерише електрохемијски, због чега се користи у каталитичким, а не стехиометријским количинама.

Постоје две врсте електролизе са медијатором - тзв. *унутарашње-ћелијски* и *спољашње-ћелијски процеси*. У првом случају оксидација супстрата електрогенерисаним активним обликом медијатора врши се у једној фази, директно у ћелији (једностепени процес), док се у другом случају, оксидација одвија у два корака, у одвојеним реакторима (двостепени процес) [4-13].

Основни услови које треба да испуњавају медијатори и медијаторски системи да би се постигла ефикасна електрохемијска оксидација су:

1. Оксидовани облик медијатора под условима електролизе мора да буде хемијски стабилан, јер ако се (услед споредних реакција) чак и незнатне количине  $\text{M}_{\text{ox}}$  трансформишу у једињења која не могу да се електрорегенеришу (у  $\text{M}_{\text{ox}}$ ) - медијатор брзо губи своју каталитичку активност.
2. Трансфер електрона са медијатора на електроду треба да је брз и иреверзибилни (кад год је могуће), као и реакција активног облика медијатора са супстратом (иначе, неопходне су електроде веће површине, што повећава вероватноћу споредних реакција).

3. Добра растворљивост медијатора у реакционој средини, у случају електролизе у хомогеном систему.

Неоргански медијатори у великој мери испуњавају ове услове, док активни облици органских медијатора, радикали или катјон-радикали, често подлежу иреверзибилним споредним реакцијама. Најбројнију групу неорганских медијатора за електрооксидацију органских једињења чине једињења прелазних метала и комплекси који садржи јоне  $\text{Ce}^{4+}$ ,  $\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{6+}$ ,  $\text{V}^{5+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Tl}^{3+}$ ,  $\text{Ag}^{2+}$ ,  $\text{Os}^{8+}$ ,  $\text{Ru}^{4+}$  и  $\text{Ru}^{8+}$ , који се могу регенерисати електрохемијски. Од осталих неорганских медијатора, халогениди и хипохалогенити су најраспрострањенији.

Триариламини, 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксил радикали и бензохинони (нпр. 2,3-дихлор-5,6-дицијано-1,4-бензохинон (DDQ)) показали су се као добри органски медијатори.

## 2.1 Електрооксидације са јонима метала као медијаторима

### 2.1.1 Оксидација бочног низа алкиларена и хетероарена

Јони прелазних метала користе се као медијатори у индиректној анодној оксидацији алкиларена за синтезу алдехида, кетона и карбоксилних киселина. Као најефикасније треба издвојити системе  $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$  [14-24],  $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{2+}$  [25-34],  $\text{Co}^{3+}/\text{Co}^{2+}$  [34-36],  $\text{Cr}^{6+}/\text{Cr}^{3+}$  [37], али користе се и други [38-41]. Процеси катализовани медијаторским паром  $\text{Ce}^{4+}/\text{Ce}^{3+}$  одвијају се у воденим растворима сумпорне и метансулфонске киселине умерених концентрација (1-2 mol/L), док се за друге парове користе киселини раствори (> 4 mol/L). Због ограничене растворљивости ароматичних једињења у воденим растворима киселина, унутарашње-ћелијска (једностепена) индиректна оксидација спроводи се у двофазном систему (вода-органски растварач), при чему се реакција у малој мери одиграва у два фазама, већ углавном на додирној површини двофазног система, а међуфазни катализатори (као што је, нпр., хексадецил-триметиламонијум-бромид [33]) веома доприносе ефикасности.

Растворљивост арена у води утиче на искоришћење струје (принос у односу на утрошени електрицитет) као и на селективност претварања полазних супстрата у жељене производе (хемијски принос), јер се анода пасивизира олигомеризацијом и полимеризацијом арена на њеној површини. Зато су развијене бројне методе за сузбијање споредних реакција индиректне оксидације арена, које су честе и код спољашње-ћелијских процеса. Ове методе омогућавају нижу концентрацију, или чак

одсуство арена у воденој фази. У једнофазним системима употребљавају се дихлорметан, дихлоретан, бензен и други [17, 18, 27] као органски растварачи, док се код двофазних процеса додаје активни угаљ или се арени екстрахују из водене фазе хексаном, дихлорметаном или неким другим органским растварачем [27]. На пример, таква екстракција повећава ефикасност електрогенерисања  $Mn^{3+}$  у спољашње-ћелијском добијању 4-хлорбензалдехида из 4-хлортолуена од 45% до 93-100% [32]. Најспорија фаза електрохемијског процеса је оксидација алкиларена са активним обликом медијатора, а читав процес се може убрзати загревањем и коришћењем виших концентрација киселина у воденим растворима. Међу алкиларенима (који имају само алкил супституенте) толуен се најлакше и селективно оксидује, а од супституисаних – алкокситолуени, затим ксилени, алкилтолуени итд., док су хлор- и нитро-супституисани алкиларени најмање реактивни [15]. Оксидација алкилтолуена који садрже нормалне и секундарне алкил групе претежно се врши на алкил групама при чему се формирају ароматични кетони [16, 24].

### 2.1.2 Оксидација ароматичних прстенова

Индијектна анодна и катодна оксидација ароматичних прстенова арена и хетероарена са металним јонима, као медијаторима, најефикаснија је у синтези хинона [42-55]. Најбољи резултати међу сулфатима d-метала (манган, церијум, сребро, кобалт, гвожђе и бакар) у синтези 1,4-бензохинона из бензена постижу се коришћењем сребро(I)-сулфата као медијатора: искоришћење струје је 67%, или три пута више него код других сулфата [44]. Још боље искоришћење струје (83-86%) постигнуто је са сребро(I)-перхлоратом у 2–4 М  $HClO_4$ , уз анодну густину струје од 1,3  $mA/cm^2$ . Такође, на ефикасност процеса битно утиче анодни потенцијал (оптимална вредност је 1,18 V у односу на засићену каломелову электроду (ЗКЕ)). На вишим потенцијалима, нагло се повећава потрошња струје за електролизу воде при чему се смањују приноси жељених производа.

Нарочито треба нагласити ефикасност тзв. „дует електросинтезе“, у којој се процеси на обе електроде користе истовремено, па су приноси (у односу на утошени електрицитет) двоструко виши (~ 160%). На Схеми 2.3 приказана је синтеза бензохинона овим поступком, као и детаљан механизам катодне реакције [44].

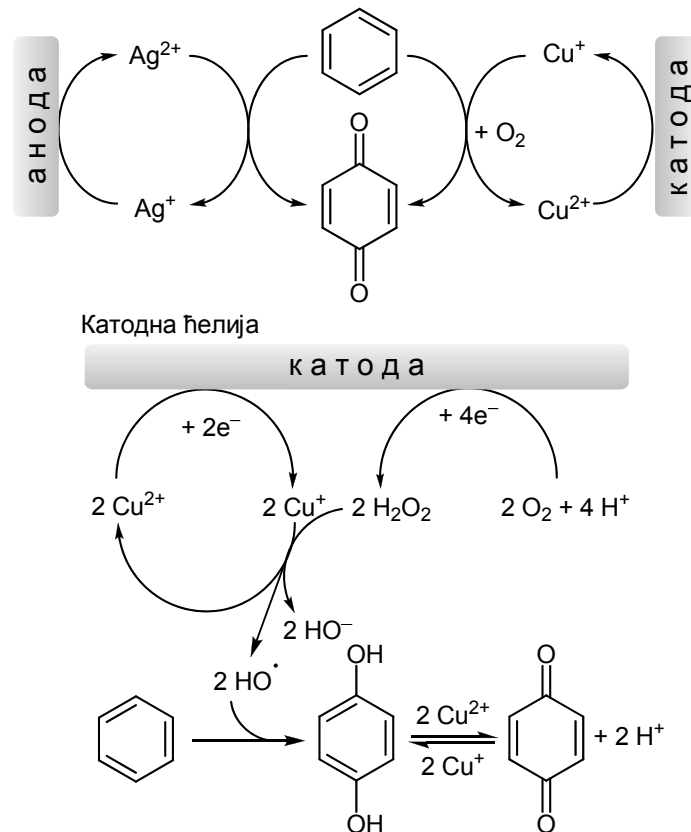


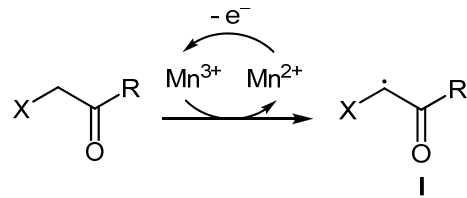
Схема 2.3. „Дует електросинтеза“ бензохинона и механизам катодног процеса

### 2.1.3 Електрогенерисани јони мангана и церијума као медијатори у оксидативном купловању СН-киселина и алкена

Алкени, циклоалкени, арилалкени и диени могу да се куплују оксидативно са сирћетном киселином, етил-ацетоацетатом, диетил-малонатом, етил-цијаноацетатом, 1,3-дикарбонилним једињењима и  $\alpha$ -нитрокетонима електрогенерисаним манган(III)-ацетатом [56-66]. Традиционална метода за то купловање захтева два или више еквивалента  $Mn(OAc)_3$ , а у електрохемијском поступку ова се регенерише *in situ*, анодном оксидацијом  $Mn(OAc)_2$  у сирћетној киселини која садржи натријум или калијум-ацетат (на анодном потенцијалу  $\sim 1$  V у односу на ЗКЕ). То су услови при којима већина органских једињења (изузев фенола и анилина) не подеже директној оксидацији на аноди, али се могу оксидовати индиректно, у хомогеној средини, коришћењем медијаторског пара  $Mn^{3+}/Mn^{2+}$ . Процес се заснива на генерисању радикала I из сирћетне киселине или активних метиленских једињења (помоћу  $Mn^{3+}$ ; Схема 2.4), који потом подлежу реакцији са незасићеним једињењима. Процес је ефикасан само ако је брзина овог другог ступња блиска брзини електрогенерисања  $Mn^{3+}$ , што се постиже грејањем (60-110 °C) током електросинтезе. Чињеница да се



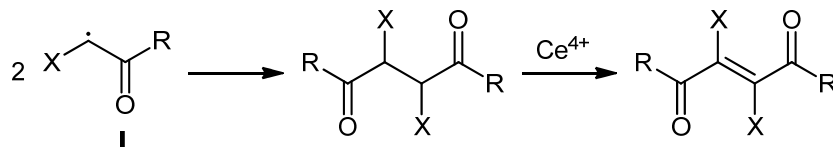
процес успешно одвија и у подељеним и у неподељеним ћелијама указује да не долази до катодне редукције  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ .



$\text{X} = \text{H}, \text{CO}_2\text{Et}, \text{CN}, \text{Ac}; \text{R} = \text{OH}, \text{Me}, \text{OMe}, \text{OEt}$

**Схема 2.4.** Генерисање радикала **I** из активних метиленских једињења

Радикали **I** се, у одсуству алкена, куплују у засићене димере, који оксидативном дехидрогенизацијом електрогенерисаним  $\text{Ce}^{4+}$  јонима дају незасићене димере (Схема 2.5) [66].

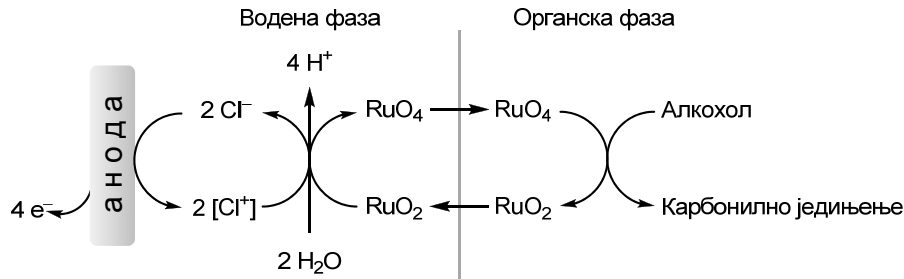


**Схема 2.5.** Купловање радикала **I**

#### 2.1.4 Електрохемијска оксидација алкохола, угљених хидрата и алкена до карбонилних једињења и карбоксилних киселина

Примена медијаторских система заснованих на јонима рутенијума, мангана, церијума, хрома и бакра донела је значајан напредак у синтези карбонилних једињења и карбоксилних киселина из супстрата као што су алкохоли, гликоли, угљени хидрати и алкени. У том погледу, значајна је и примена никл(III)-окси-хидроксида,  $\text{Ni}^{\text{III}}(\text{O})\text{OH}$ , који се формира и регенерише на површини Ni-аноде у алкалној средини (и делује као фиксирани медијатор) [67-85].

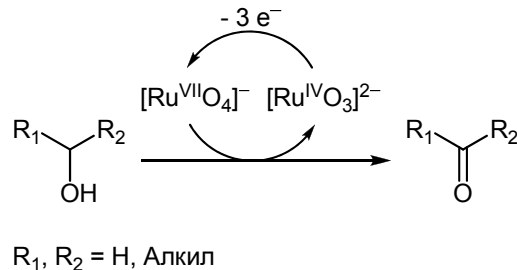
Двофазни систем, који се састоји од раствора  $\text{NaCl}$  у фосфатном пуферу ( $\text{pH}$  4) и органског растварача са којим се не меша (нпр.,  $\text{CCl}_4$ ) у односу 2:1, ефикасан је за индиректну електрооксидацију алкохола, угљених хидрата и њихових деривата у неподељеној ћелији са два медијатора -  $\text{Ru}^{\text{VIII}}/\text{Ru}^{\text{IV}}$  и  $[\text{Cl}^+]/\text{Cl}^-$  (Схема 2.6) [67, 71]. Генерисање оксиданса и оксидација органског супстрата одвијају се у различитим фазама, па се избегава контакт супстрата и производа оксидације са електродама, што смањује могућност нежељених реакција. Употреба само каталитичких количина медијатора (до 3 mol%) омогућава високе приносе жељених производа (83 – 94%).



**Схема 2.6.** Индиректна електрооксидација алкохола

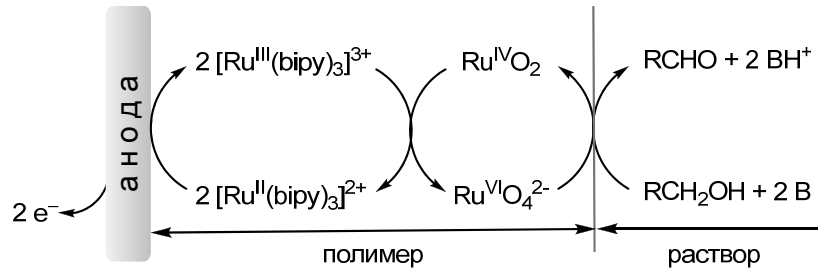
Остали медијатори рутенијума,  $\text{RuCl}_3 \times (\text{H}_2\text{O})_n$ ,  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_3$  и  $[\text{Ru}_3\text{O}(\text{OAc})_6(\text{H}_2\text{O})_3]\text{OAc}$  катализују електрооксидацију алкохола на сличан начин [67].

Вредно је поменути да под овим условима метил- и фенил-кетони, настали из алкан-2-ола и бензилних алкохола у  $\text{CCl}_4$ , не подлежу накнадним трансформацијама као што су халоформска реакција или хлоровање бензеновог прстена. Под оптималним условима ( $\text{pH}$  7 и 6-7 F електрицитетa) примарни алифатични алкохоли, бензил алкохол и алдехиди подлежу оксидацији до одговарајућих карбоксилних киселина [67, 75]. С друге стране, примарни и секундарни алкохоли дају алдехиде и кетоне електрооксидацијом у којој се примењује медијаторски пар  $[\text{RuO}_4]^- / [\text{RuO}_3]^{2-}$  (Схема 2.7) у базној средини (вода/ацетонитрил/тетрабутиламонијум-хидроксид) [72, 73].



**Схема 2.7.** Електрооксидација примарних и секундарних алкохола

Један од новијих, перспективних трендова у органској електросинтези представља примена модификованих електрода са имобилисаним редокс медијаторима на површини, који могу непрестано да се регенеришу у току електролизе. На пример, графитне електроде могу да се модификују полипиролским филмовима са имобилисаним катјонским групама и диспергованим микрочестицама рутенијум-диоксида као ефикасним медијаторима за благу електрооксидацију примарних алкохола до алдехида (Схема 2.8) [86-89].

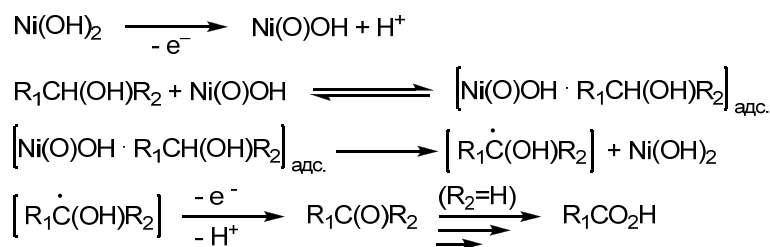


**Схема 2.8.** Электрооксидација примарних алкохола на модификованој графитној електроди

Имобилисани катјони  $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{3+}$  служе у овом процесу за генерисање  $\text{RuO}_4^{2-}$  јона, који лакше оксидује органска једињења. Под оптималним условима, полипиролни филмови издржавају до 10000 циклуса без губитка каталитичке активности, а век трајања модификованих електрода одређен је брзином губитка  $\text{RuO}_4^{2-}$  јона.

Хидрокси-никлове аноде такође представљају електроде са имобилисаним редокс медијаторима који се регенеришу у току електролизе и каталитичке електрооксидације органских једињења [76-82].  $\text{Ni}^{\text{III}}(\text{O})\text{OH}$  се ствара на површини аноде као црни филм у базној средини током електролизе при константној струји у неподељеној ћелији. Настали  $\text{Ni}^{\text{III}}(\text{O})\text{OH}$  делује као електрогенерисани оксидант органских супстрата претварајући примарне алкоhole и алдехиде у карбоксилне киселине, секундарне алкоhole у кетоне,  $\gamma$ -супституисане лактоне у одговарајуће оксокарбоксилне киселине, хидрокси-супституисане стероиде у стероидне кетоне и карбоксилне киселине.

Индиректна оксидација алкохола на никловој аноди врши се на константној струји, у неподељеној ћелији, при  $p\text{H}$  10–14. Генерисање радикала након преузимања водониковог атома са адсорбованог алкохола на никловој аноди јесте ступањ који одређује укупну брзину индиректне анодне оксидације ових једињења. Оксидацијом радикала на аноди или под дејством  $\text{Ni}^{\text{III}}(\text{O})\text{OH}$  добијају се коначни производи - алдехиди, кетони и карбоксилне киселине (Схема 2.9).



**Схема 2.9.** Индиректна оксидација алкохола на никловој аноди

Са повећањем угљоводоничног низа алкохола смањује се капацитет адсорпције на аноди, што значајно успорава процес, па се електрооксидација алкохола са шест и више угљеникових атома врши на повишеној температури. Стерни фактори (нарочито степен супституисаности карбинолног угљениковог атома) такође су важан фактор. На пример, примарни алкохоли оксидују се лакше него секундарни, а несупституисани циклични алкохоли оксидују се лакше него њихови 2-алкил аналози [76].

Бензилни и алилни алкохоли селективно се оксидују под условима анодне оксидације на никловој аноди у двофазном систему  $K_2CO_3(aq)$ /петрол етар. У случају примарних алкохола, процес може бити усмерен ка добијању алдехида екстракцијом током електролизе у неполарну органску фазу чиме се спречава даља оксидација до карбоксилних киселина [81].

Ефикасност синтезе карбоксилних киселина из одговарајућих алкохола помоћу хидрокси-никлове аноде може се значајно повисити (са 80 на 166%), ако се у процес укључи генерисање водоник-пероксида из кисеоника на катоди (Схема 2.10) [82].

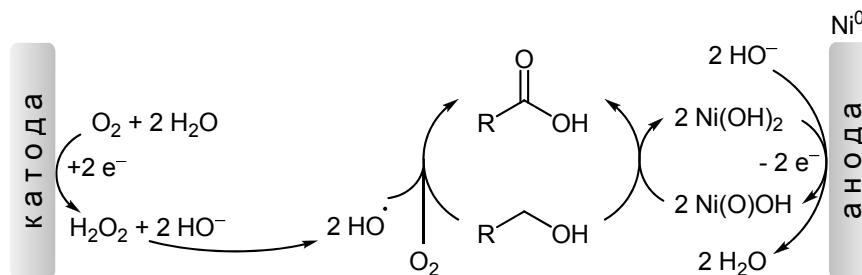


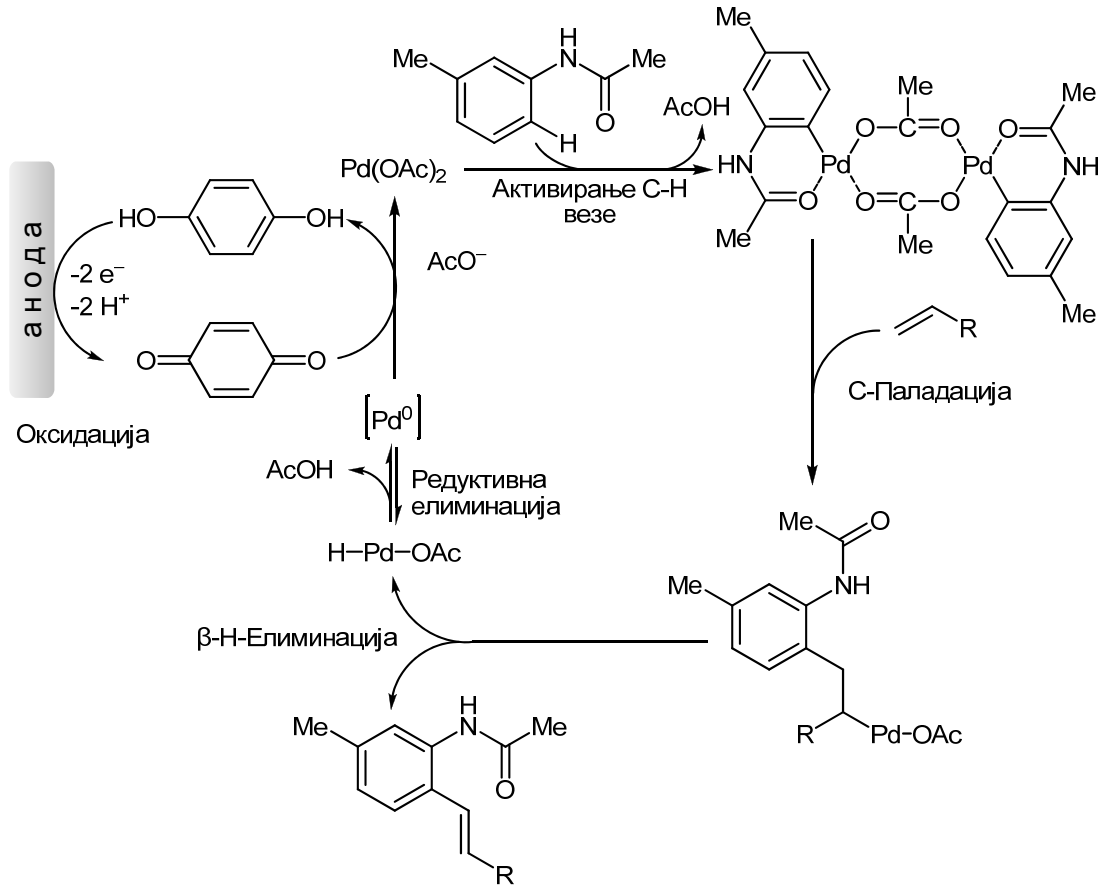
Схема 2.10. Електросинтеза карбоксилних киселина

Редокс системи у чијој основи су јони мангана, церијума, хрома и бабра, као и јони паладијума у комбинацији са бензохиноном, такође се успешно користе као медијатори у реакцијама електрооксидације алкохола и његових деривата [83, 84].

### 2.1.5 Електрооксидативне трансформације алкена и алкина

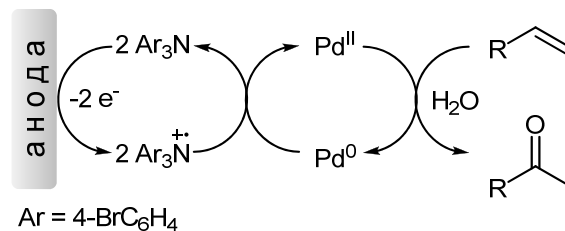
Индиректна електрооксидација алкена и алкина успешно је катализована медијаторима који се базирају на једињењима паладијума [90-99], рутенијума [100-104], сребра [105, 106], осмијума [107-110], хрома [111], као и неких других метала [112-118]. Ови медијатори катализују Вакерову (Wacker) електрохемијску реакцију, епоксидацију, алилну оксидацију, алилну и винилну супституцију,  $\alpha,\beta$ -дихидроксилацију, хидрометокси-карбонилацију и оксидативно цепање двоструке везе код алкена и алкина.

Развијена је серија нових препаративних метода за електрокаталитичку оксидацију алкена и алкина које представљају алтернативу традиционалним методама или немају одговарајуће класичне хемијске аналоге. Једна од њих је електрохемијска верзија увођења винил групе код арена реакцијом Хековог типа у присуству двоструког медијаторског система ( $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{0}}$ )/(бензохинон/дихидроксибензен) [90].



**Схема 2.11.** Електрохемијска верзија Хекове реакције

Најбољи резултати се постижусе употребом арена са супституентима који могу да координују  $\text{Pd}^{\text{II}}$  јоне. Заправо, услед интрамолекулске интеракције, активирани *орто*- C–H везе фаворизују увођење винил групе у овај положај (Схема 2.11).



**Схема 2.12.** Електрохемијска верзија Вакеровог процеса

Електрохемијска верзија Вакеровог процеса (Схема 2.12) омогућава да се избегну непожељне реакције као што су хлоровање полазних алкена и добијених кетона, затим грађења експлозивних гасовитих смеша алкена са кисеоником и нагризање опреме услед корозивног дејства реакционе средине [98].

Индијектна електрооксидација алкена може дати епоксиде употребом медијаторских система  $[\text{Ru}(\text{O})(\text{H}_2\text{O})_3\text{Cl}_2]^+ / [\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]^+$  [102] и комплекса сребра са пиридином [105, 106]. Електрооксидативним цепањем двоструких веза код алкена посредвом једињења хрома [111], двоструких медијаторских система  $\text{RuO}_4/\text{IO}_4^-$ ,  $([\text{O}=\text{RuSiW}_{11}\text{O}_{39}]^{5-} / [(\text{H}_2\text{O})\text{RuSiW}_{11}\text{O}_{39}]^{5-})/\text{IO}_4^-$  [101, 103],  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4/\text{HIO}_4$  [110] и електрогенерисаног озона [104] настају алдехиди, кетони и карбоксилне киселине.

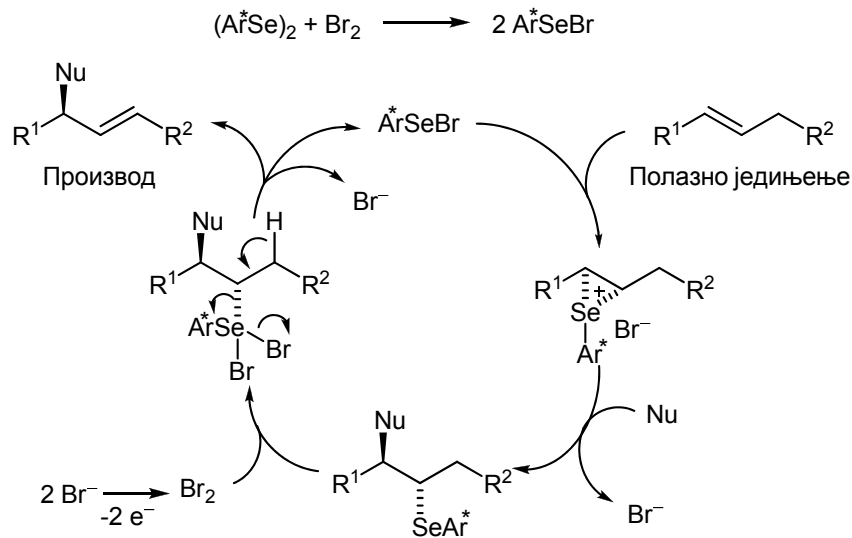


Схема 2.13. Енантиселективна алилна супституција алкена

Диарил-диселенид катализује енантиселективну оксидативну супституцију водониковог атома у алилном положају алкена нуклеофилним групама. Селенијумски електрофил који учествује у том каталитичком циклусу генерише се из хиралног диарил-диселенида електрохемијски (Схема 2.13) [116].

### 2.1.6 Индијектне електрооксидације других класа једињења

И друге класе органских једињења могу да се подвргну индијектној оксидацији и да се добију синтетички занимљиви резултати. На пример, развијене су препаративне методе за уклањање алилне групе код алил-естара дејством електрогенерисаног никла [112], трансформацију алдехида и кетона у реакцији са 1,4-дибром-2-(бромметил)бут-2-еном у деривате изопрена у присуству електрогенерисаног цинка [114], димеризацију

триметилсирћетне киселине до тетраметиладипинске киселине под дејством ултразвука (електрохемијска верзија Фентоновог (Fenton) процеса помоћу гвоздене аноде као извора  $\text{Fe}^{2+}$  јона) [117], конверзију (арилтиометил)триметилсилана до алкоксиметиларил-сулфида посредством макроцикличних комплекса никла са полиаминима [113] итд.

## 2.2 Електрооксидације у присуству халогенида као медијатора

Халогениди су веома „популарни“ неоргански медијатори и примењују се у електрокаталитичкој оксидацији органских једињења, као и у електрокаталитичким каскадним процесима („домино“ принцип). Предности ових медијатора су доступност, ниска цена и чињеници да се већина процеса катализована овим медијаторима врши у неподељеној ћелији. Ово значајно поједностављује експериментални рад, потребну опрему и одабир обима синтезе, па је могућа примена и у лабораторијским и у индустријским размерама. На пример, као ћелија може да се користи стандардно стаклено посуђе, у које се смештају електроде, а обичан „исправљач“ може да послужи као извор једносмерне струје.

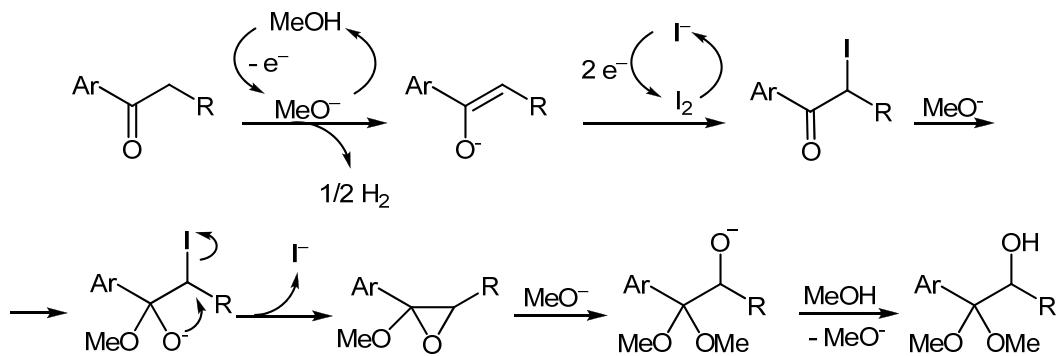
$\text{I}^-/\text{I}_2$  и  $\text{Br}^-/\text{Br}_2$  медијаторски парови користе се знатно чешће него  $\text{Cl}^-/\text{Cl}_2$  у индиректним електрооксидацијама, пошто примену електрохемијски генерисаног хлора (из хлорида) доста често прате споредне реакције (нпр. радикалско хлоровање органских супстрата).

Електрохемијска оксидација уз халогениде као медијаторе веома често се остварује са високим приносом и селективношћу, па се широко примењује у синтетичким реакцијама као што су оксидација цикличних етара, димеризација и дехидродимеризација С-Н киселина, оксидација алкохола и угљених хидрата, халоформска реакција, епоксидација алкена, циклоетерификација алкенола, лактонизација алкенских киселина итд.

### 2.2.1 Анодна оксидација карбонилних једињења катализована анјонима халогена

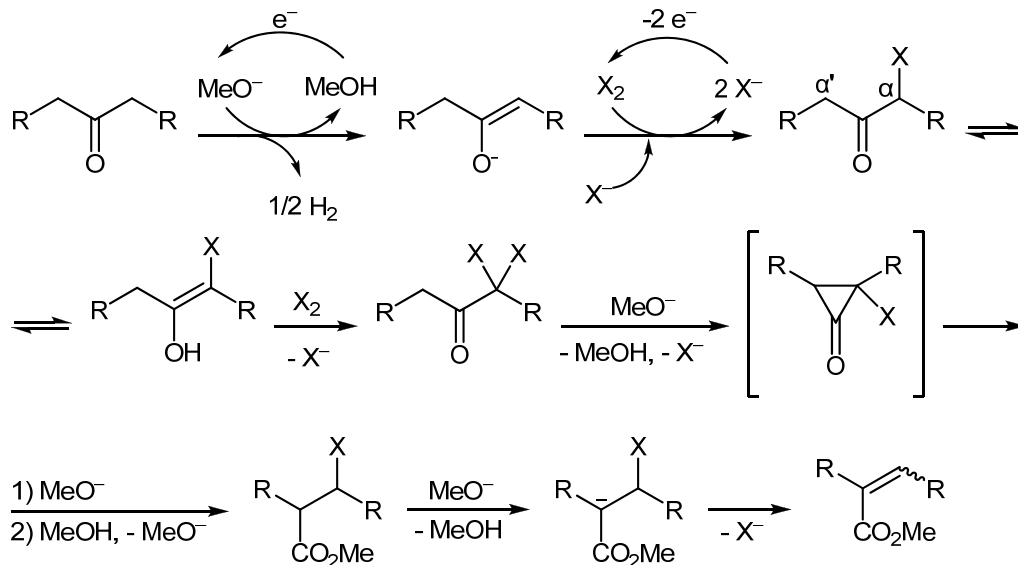
Алкил-арил-кетони индиректном електрооксидацијом у присуству система  $\text{NaI}/\text{NaOH}$  у метанолу дају  $\alpha$ -хидроксикетале у високом приносу (75-85%) [119]. Електродни процеси су оксидација јодида до јода на аноди и редукција протона до

водоника уз генерисање метоксидног јона на катоди, а генерисане честице покрећу низ реакција, као што је приказано на Схеми 2.14.



**Схема 2.14.** Индиректна електрооксидација алкил-арил-кетона

Региохемија оксидације кетона зависи од њихове структуре [119], па је, нпр., код алкил-бензил-кетона она одређена присуством бензилног водониковог атома. Ови кетони подлежу премештању по Фаворском, при чему настају  $\beta$ -арилалканкарбоксилати [120]. И диалкил-кетони, под сличним условима, подлежу електрокаталитички индукованом премештању по Фаворском (уз високо искоришћењем струје и хемијски принос), дајући  $\alpha,\beta$ -незасићене карбоксилате (Схема 2.15) [121, 122].



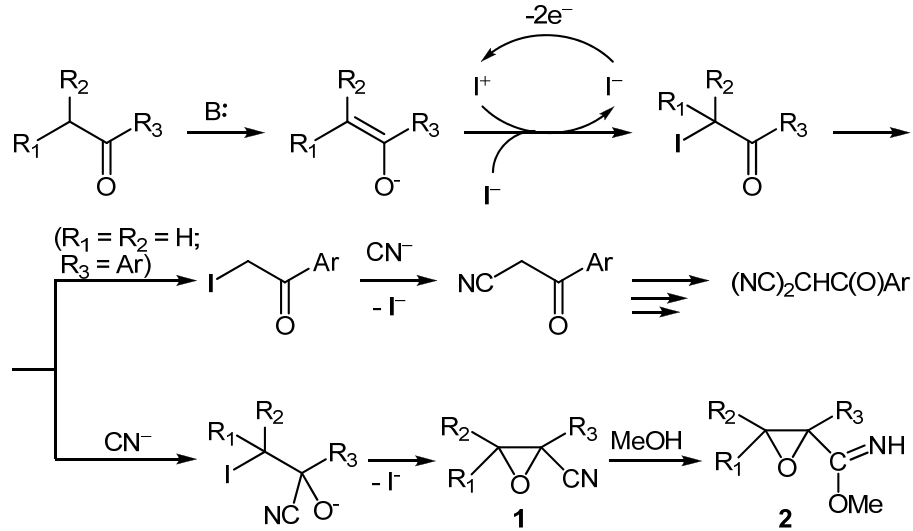
**Схема 2.15.** Индиректна електрооксидација диалкил-кетона

Циклоалканони са 5–12-чланим прстеновима, под условима електрохемијске оксидације, такође, реагују на различите начине [123, 124]. Циклопентанон се трансформише у 2,2-диметоксициклопентанол, циклохексанон у кетал  $\alpha$ -хидроксицик-



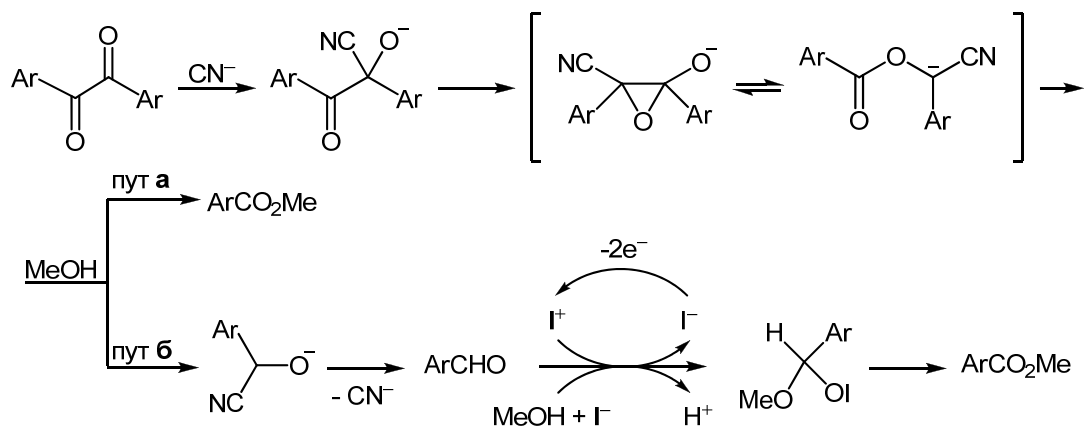
лохексанона, док 8- и 12-члани циклоалканони претежно дају метил-циклоалкен-1-карбоксилате са једним угљеником мање у циклусу. С друге стране, из циклохептанона (који је средње реактиван) добијају се кетал  $\alpha$ -хидроксициклохептанона или метил-циклохексен-1-карбоксилат, у зависности од реакционих услова електрохемијске оксидације.

1,3-Диароилпропани циклизују до 1,2-диароилциклопропана у високом приносу (76-89%) електрооксидацијом у присуству јодида као медијатора [125].



**Схема 2.16.** Индиректна електрооксидација кетона у систему KI/NaCN

Поред система  $MHal/MeOH$  ( $Hal = Br, I; M = Na, K$ ), халогениди се користе као катализатори за индиректну оксидацију кетона и у комбинацији са натријум-цијанидом и амонијаком. Структура реакционих производа који се формирају у систему KI/NaCN

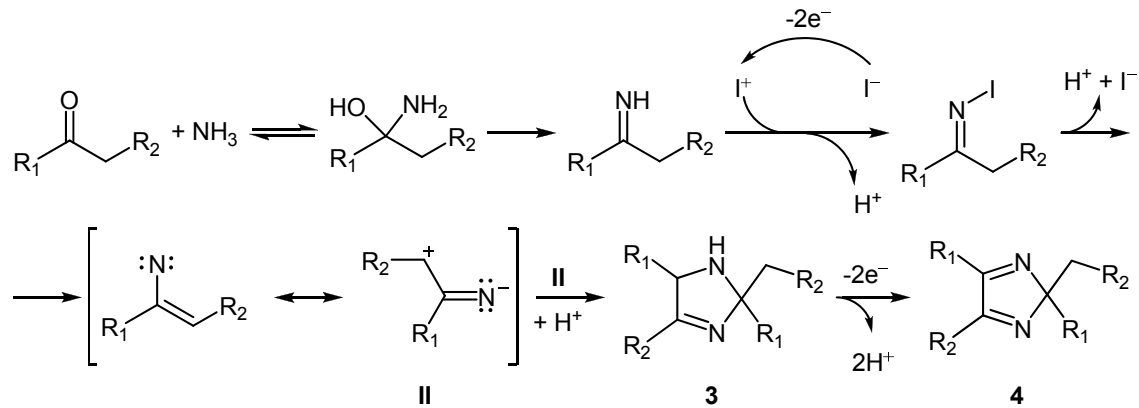


**Схема 2.17.** Индиректна електрооксидација ароматични 1,2-дикетона у систему KI/NaCN

одређена је структуром полазних кетона. На пример, алканони прво дају оксиранкарбонитрил **1**, а онда реакција делимично иде и до оксиранкарбоксиимидата **2** (Схема 2.16). Под наведеним условима, ацетофенони се трансформишу до бензоилмалонских нитрила [126].

Под сличним условима, ароматични 1,2-дикетони дају одговарајуће метилкарбоксилате хемијским (пут а) и електрохемијским (пут б) процесом (Схема 2.17). Индиректна електрооксидација ових дикетона одвија се употребом јодида као преносиоца електрона у присуству каталитичких количина натријум-цијанида [127].

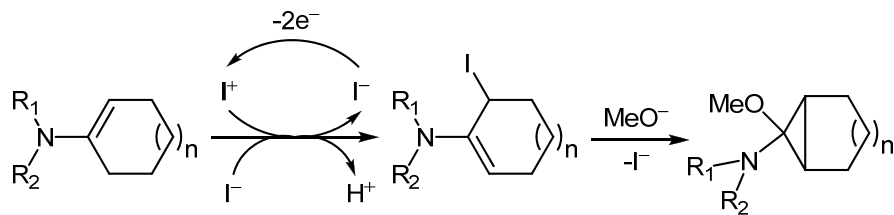
Пролазом  $0,6-1,0 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  електрицитета у присуству амонијака и KI алканони се претварају у 2,2-диалкил-2,5-дихидро-1*H*-имидазоле **3**. Реакција тече преко кетимина и



**Схема 2.18.** Електрооксидативно циклокуповање алканона у систему KI/NH<sub>3</sub>

обухвата електрооксидативно циклокуповање интермеђијера **II** (Схема 2.18). Уколико се електролиза продужи (на  $3,4-4,4 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) - долази до формирања одговарајућих 2*H*-имидазола **4** из дихидроимидазола **3** [128].

И деривати кетона подлежу индиректној електрохемијској оксидацији у присуству јодида. На пример, циклични енамини овом реакцијом дају бицикличне хемиаминал етре (Схема 2.19) [129].

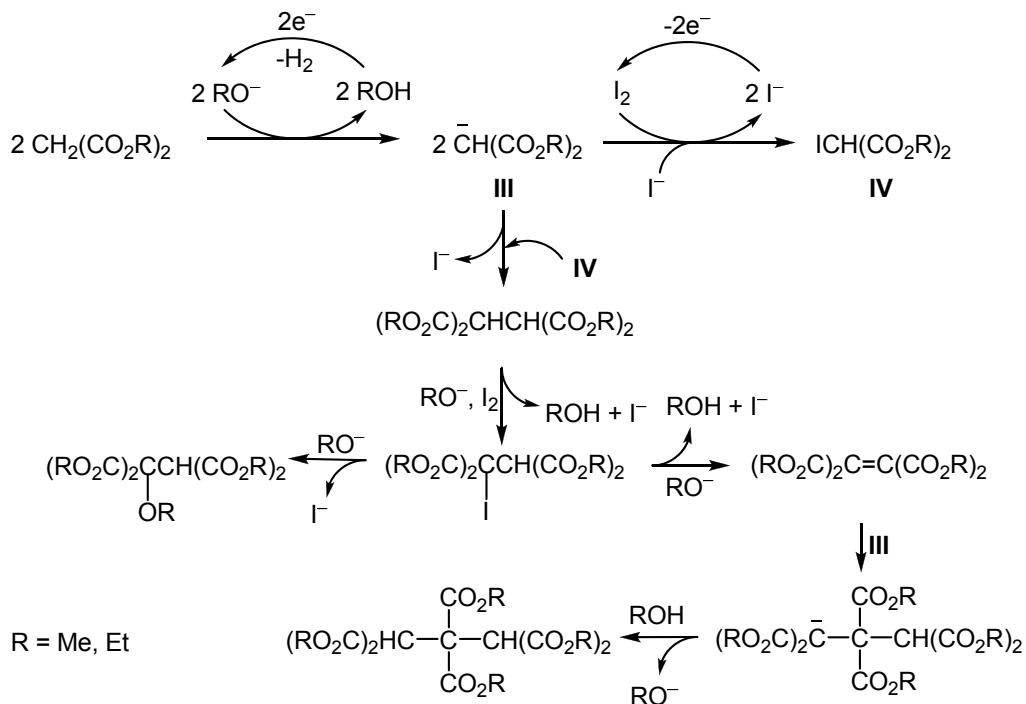


**Схема 2.19.** Електрохемијска оксидација цикличних енамина

Фенилхидразони алдехида и кетона електрооксидацијом дају метокси(фенилазо)-алкане, а дихидразони диароилбензена одговарајуће дикетале [130, 131].

### 2.2.2 Електросинтеза естара поликарбоксилних киселина и супституисаних циклопропана

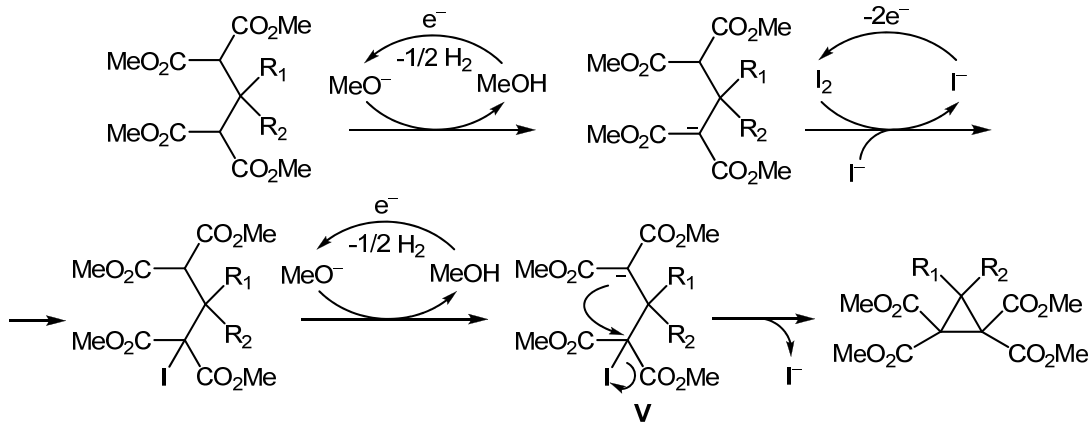
Поред карбонилних једињења и њихових деривата, СН-киселине (диетил-малонат, етил-ацетоацетат, цијаносирћетни естри, малонитрил, њихови деривати итд.) су подесни супстрати за електрокаталитичку оксидацију уз халогениде као медијаторе. На пример, диетил-малонат и етил-цијаноацетат подлежу електрооксидацији у присуству халогенида дајући деривате алифатичних и алицикличних поликарбоксилних киселина уз високу селективност [132-141]. Такође, утврђено је да електролизом ових естара у присуству карбонилних једињења [142-146] и активираних алкена [147-157] долази до грађења полифункционализованих карбоцикличних система.



**Схема 2.20.** Механизам електрохемијске оксидације диалкил-малоната

Електрохемијска трансформација СН-киселина у присуству халогенида алкалних метала почиње њиховом интеракцијом или са алкоксидним анјонима (у алкохолима као растварачима) или са алкалним металима (у апротичним

растварачима), који се генеришу на катоди. Истовремено, на аноди се генерише хемијски оксиданс - молекулски халоген, који у следећој фази процеса оксидује активiranу СН-киселину (у раствору). После тога, зависно од услова електролизе, дехидродимеризацијом, дехидрогенизацијом, конdezацијом или циклизацијом интермедијера настају крајњи производи. На схемама 2.20 и 2.21 дати су механизми електрохемијске оксидације диалкил-малоната [133] и тетраметил-пропан-1,1,3,3-тетракарбоксилата [137] у алкохолу, у присуству јодида.

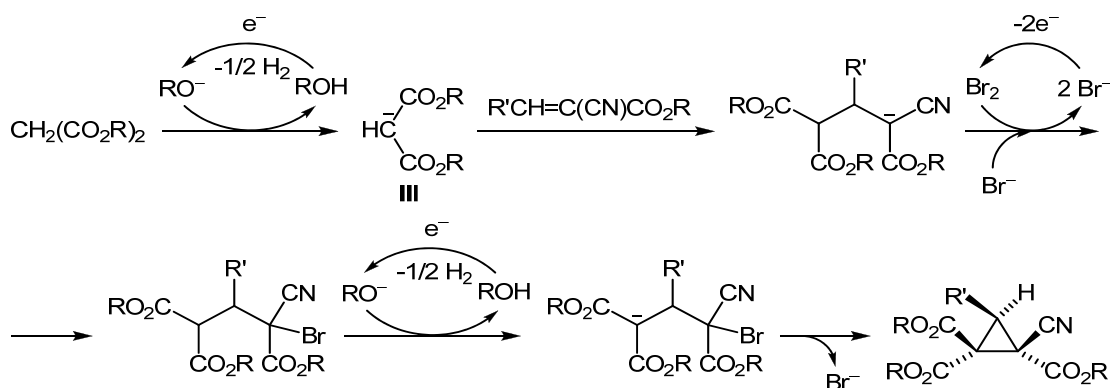


**Схема 2.21.** Механизам електрохемијске оксидације до тетраметил-пропан-1,1,3,3-тетракарбоксилата

Оба процеса почињу електрогенерисањем алкокси анјона и молекулског јода, а ови реагенти сукцесивно депротонују и јодују полазна једињења. При томе настају одговарајући интермедијери **III** – **V**, који се даље трансформишу у зависности од структуре: у првом случају кључна реакција је купловање, а у другом интрамолекулска супституција јодида карбанјоном, уз стварање деривата циклопропана.

Недавно је развијен нови приступ синтези циклопропанских деривата, који је заснован на електролизи СН-киселина са карбонилним једињењима и активираним алкенима [142-156]. Описане су ефикасне методе за електросинтезу нитрила и естара несупституисаних, 3-моно- и 3,3-дисупституисаних циклопропан-1,1,2-трикарбоксилних, циклопропан-1,1,2,2-тетракарбоксилних, као и несупституисаних, 3-моно- и 3,3-дисупституисаних циклопропан-1,2-дикарбоксилних киселина, које у својој структури садрже фрагменте пиролина и пиролидона. Искоришћење струје у овој синтези (једноставна електролиза диалкил-малоната и алкил-алкилиденцијаноацетата у алкохолу, у присуству  $\text{NaBr}$ ) веома је високо, при чему се добијају 3-супституисани алкил-2-цијаноциклопропан-1,1,2-трикарбоксилати одређене конфигурације (Схема

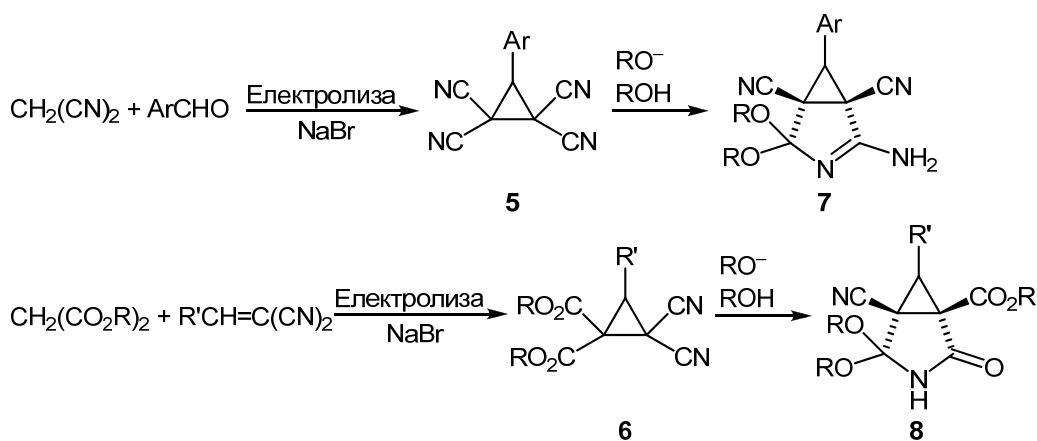
2.22) [149, 154]. Верује се да је халогеновање корак који је одговоран за ову стереоселективност [149].



**Схема 2.22.** Електрохемијска синтеза циклопропанских деривата

Производи електрохемијске реакције бензалдехида са малононитрилом и диалкил-малоната са арилиден- или алкилиденмалононитрилом, катализоване натријум-бромидом или системом NaBr/NaOAc, подлежу алкохолизи (катализованој електрогенерисаним алкоксидним анјонима), дајући по један од два могућа стереоизомера крајњих производа (Схема 2.23) [143, 146, 153].

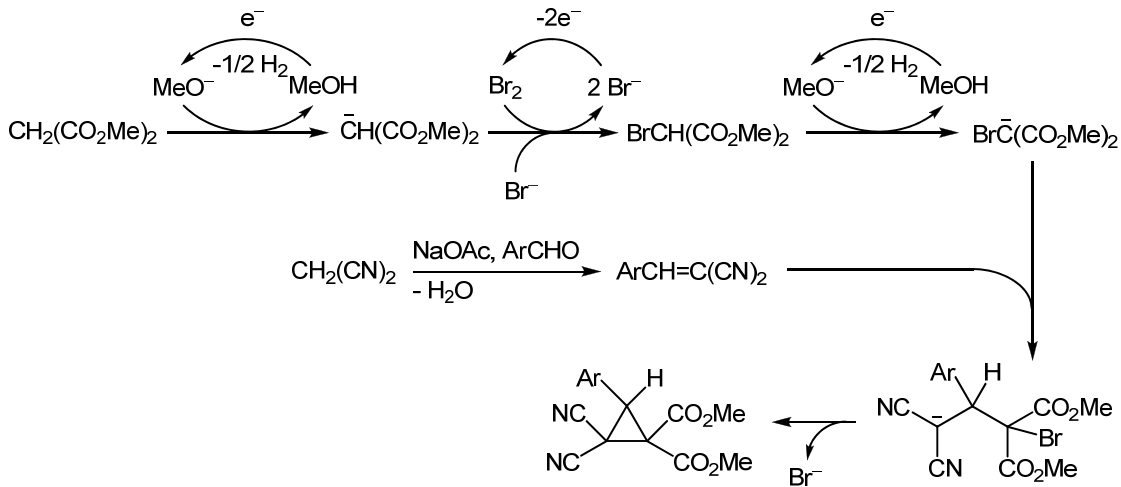
Интермедијери **5** и **6** лако се трансформшу у бициклична једињења **7** и **8**; довољно је да прође  $0,05\text{--}0,2\text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$  електрицитета да би се извршио овај процес [156, 157].



**Схема 2.23.** Електрохемијске реакције бензалдехида са малононитрилом и диалкил-малонатом у систему NaBr/ROH

Напредак у развоју органских електросинтеза катализованих халогенидима углавном је скопчан са развојем вишеккомпонентних, каскадних реакција грађења циклопропанског прстена из три супстрата (бензалдехида, диалкил малоната и

малононитрила), које се изводе у једном суду (енгл. *one-pot* reactions) [155]. Ови „домино“ процеси почињу конdezацијом  $\text{ArCHO}$  са  $\text{CH}_2(\text{CN})_2$  (катализованом натријум-ацетатом), а настављају се као електрохемијска реакција диетил-малоната са арилиденмалононитрилом (Схема 2.24) [151].



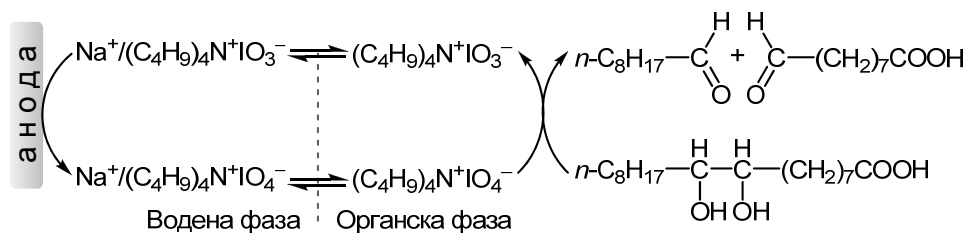
**Схема 2.24.** Електрохемијске каскадне реакције грађења циклопропанског прстена

Сумирајући литературне податке, чини се да је најзанимљивије достигнуће примене халогенида у електроорганској синтези развој „one-pot“ метода за синтезу разноврсних и значајних једињења из лако доступних реактаната и електричне струје као јефтиног, ефикасног, технолошки прилагодљивог и еколошки прихватљивог оксиданса, који у неким случајевима и нема аналога у класичној органској хемији.

## 2.3 Електрооксидација у присуству других неорганских реагенаса

### 2.3.1 Електрооксидативно цепање алкохола перјодатима

Оксидативно цепање вициналних диола, хидроксикетона и аминокетона под дејством електрогенерисаних перјодатних јона у воденој средини и смеси вода–органски растварач ефикасна је, у најмању руку, као хемијска верзија ове реакције



**Схема 2.25.** Оксидативно цепање вициналних диола

[158-160]. На Схеми 2.25 приказана је реакција оксидације 9,10-дихидроксистеаринске киселине до пеларгоналдехида и 9-оксононанске киселине [160].

### 2.3.2 Оксидација електрогенерисаним радикалима нитрата

Алкани, етри, алдехиди и алкени оксидују се електрогенерисаним нитратним радикалима, при чему се одвија или апстракција водониковог атома или адиција на C=C везе, тако да настају радикали типа **VI**, **VII** и **VIII** (Схема 2.26).

Процес се обично изводи у смеси воде и *терц*-бутанола или ацетонитрила, у инертној атмосфери (осим за линеарне алкане, код којих се реакција одвија у атмосфери кисеоника [161]). Под овим условима, радикали **VI** и **VIII** оксидују се даље на аноди, а настали интермедијерни карбокатјони реагују са нуклеофилима (NuH) и граде производе типа **9** и **10** (Схема 2.27).

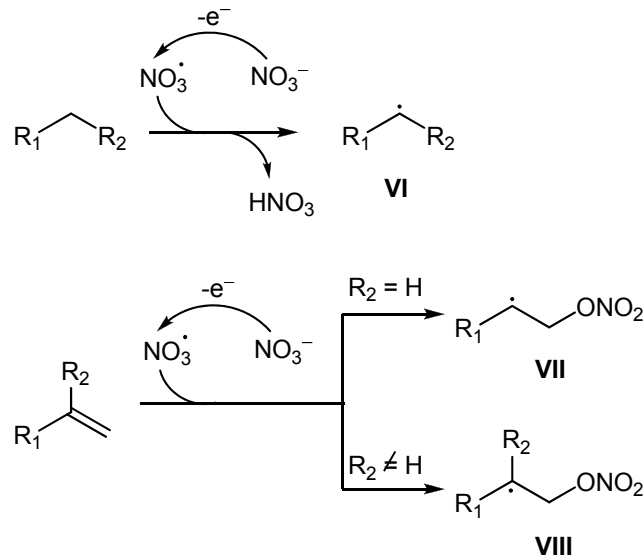


Схема 2.26. Оксидација електрогенерисаним радикалима нитрата

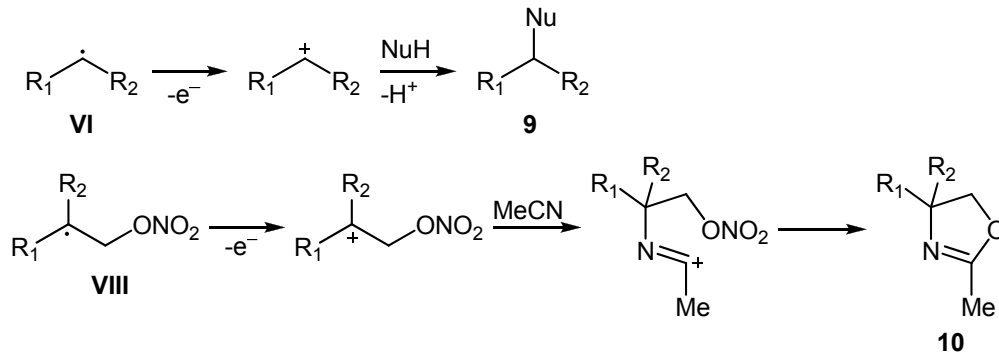


Схема 2.27. Трансформације радикала насталих реакцијом електрохемијски генерисаног нитратног-радикала са алканима

Апстракцијом водоникових атома из протон-донора XH радикали VII граде нестабилне алкил-нитрате. Алкил-нитрати, након третмана са воденим раствором киселог натријум-сулфида или натријум-јодида, трансформишу се у одговарајуће алкохоле или алкил-јодиде (Схема 2.28) [162].

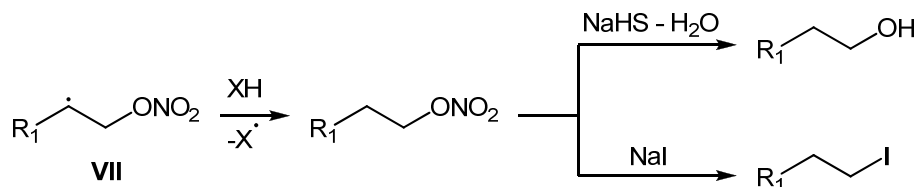


Схема 2.28. Реакције радикала VII

Ацил-радикали, добијени електрохемијски генерисаним нитратним-радикалом, са активираним енима, као што су естри акрилне, метакрилне, малеинске и итаконске киселине дају одговарајуће диацил-деривате (11, Схема 2.29) [163, 164].

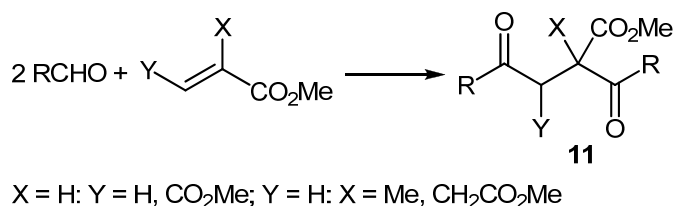


Схема 2.29. Диациловање активираних олефина електрохемијски генерисаним нитратним-радикалом

### 2.3.3 Оксидација електрогенерисаним водоник-пероксидом

Водоник-пероксид је, пре свега, еколошки прихватљив реагенс, а нижа цена електричне енергије од хемијских оксиданаса и могућност једноставног *in situ* електрохемијског генерисања  $H_2O_2$  из молекулског кисеоника само су неки од разлога за коришћење медијаторских система заснованих на овом једињењу [165]. Најзначајнија је примена хидрофобних гасно-дифузних електрода направљених од техничког угљеника (електрокаталлизатор) и политетрафлуоретилена [166]. Оне омогућавају велику додирну површину између три фазе (електрокаталлизатора, воденог електролита и гасног реагенса) и омогућавају добар контакт између реагенса и електролита, који повећавају брзину електрогенерисања  $H_2O_2$ , при искоришћењу струје од 95%-99% [167]. Развијене су ефикасне методе за електросинтезу мравље [168], јабучне [169] и 2,5-дихидробензојеве [170] киселине (катодном оксидацијом формалдехида, малеинске и салицилне киселине), као и соли хуминских и поликарбоксилних киселина [168] из угљенисаног органског материјала, помоћу *in situ*



електрогенерисаног  $\text{H}_2\text{O}_2$  из кисеоника. Поред тога, паралелна катодна и анодна оксидација органских једињења успешно се користи за синтезу бензалдехида из толуена [27], антрахинона из антрацена [45], бутерне киселине из *n*-бутанола [82], нитрона из секундарних амина [171], сулфона из сулфооксида [172] и сулфооксида из сулфида [173]. Ова метода се такође користи за електрохемијски третман отпадних вода које садрже органске загађиваче [165, 168, 174]. На Схеми 2.30 приказана је електросинтеза бензалдехида из толуена која се одвија паралелно и у анодном и у катодном делу подељене ћелије, па је искоришћење струје 171% [27].

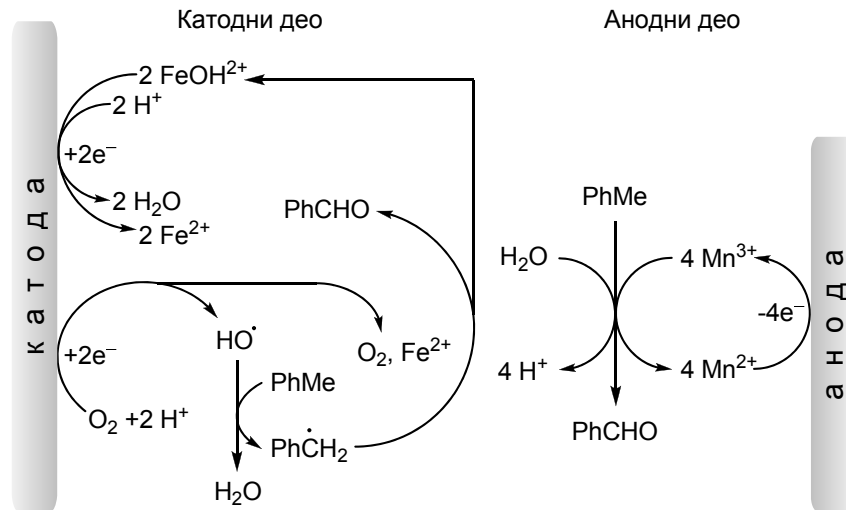


Схема 2.30. Електросинтеза бензалдехида

Сличан учинак (искоришћење струје 182%) постиже се и при синтези нитрона из секундарних амина (Схема 2.31) [171].

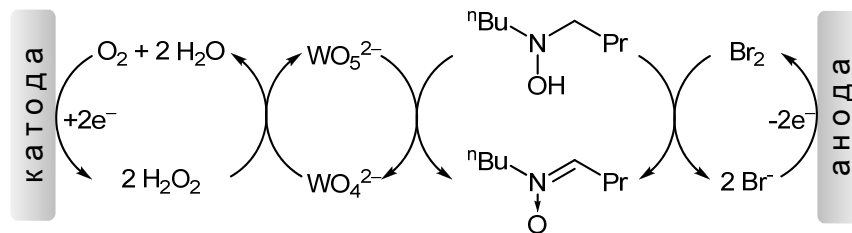


Схема 2.31. Електросинтеза нитрона

## 2.4 Електрооксидације у присуству органских медијатора

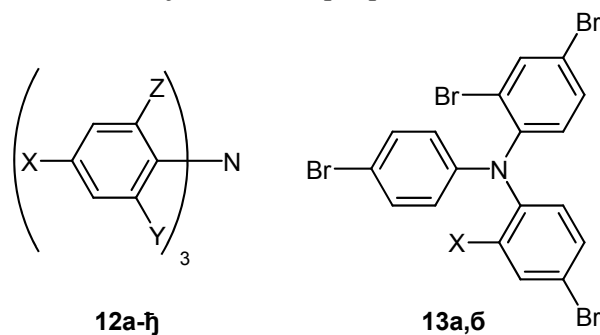
Органски медијатори за електрооксидацију су интересантни због приступачности и једноставне структурне модификације њихових молекула.

### 2.4.1 Триариламини као медијатори у индиректним електрооксидацијама

Електрооксидације катализоване органским медијаторима нису привлачиле значајнију пажњу електрохемичара све до раних 80-их година прошлог века. Сматрало се да ови медијатори имају слабу каталитичку активност зато што су њихови активни облици, тј. одговарајући радикал-катјони, обично нестабилни и лако реагују са нуклеофилима, па тако „беже“ из циклуса електрорегенерисања. Тек након добијања *para*- и *ortho*-супституисаних радикал-катјона триариламина који су веома стабилни према нуклеофилима, органски медијатори (нпр. једињења **12** и **13**) нашли су примену у индиректној електрооксидацији [8].

Оксидациони потенцијал ( $E^{\circ}_{\text{ox}}$ ) и стабилност медијатора триариламина битно зависе од природе супституената у *para*- и *ortho*-полажајима;  $E^{\circ}_{\text{ox}}$  може да варира од 0,76 до 1,96 V (Табела 2.1) [8, 175].

Табела 2.1. Оксидациони потенцијали неких триариламина

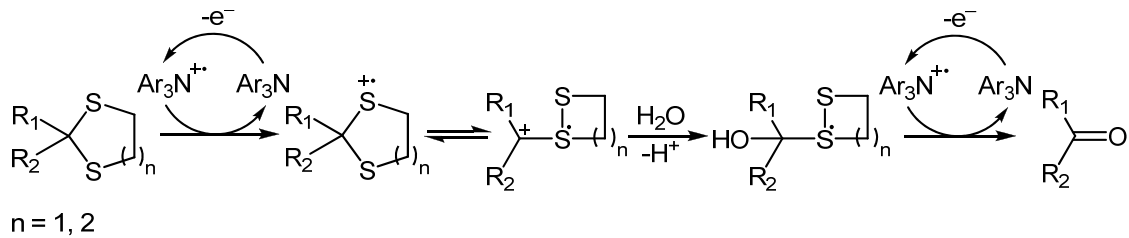


Једињење	X	Y	Z	$E^{\circ}_{\text{ox}}$ (V)*
<b>12a</b>	MeO	H	H	0,76
<b>12б</b>	Br	H	H	1,30
<b>12в</b>	Br	Br	H	1,74
<b>12г</b>	Me	NO <sub>2</sub>	H	1,80
<b>12д</b>	NO <sub>2</sub>	H	H	1,80
<b>12ђ</b>	Br	Br	Br	1,96
<b>13a</b>	H	-	-	1,42
<b>13б</b>	Br	-	-	1,56

\* $E^{\circ}_{\text{ox}}$  је дат у односу на стандардну водоникову електроду

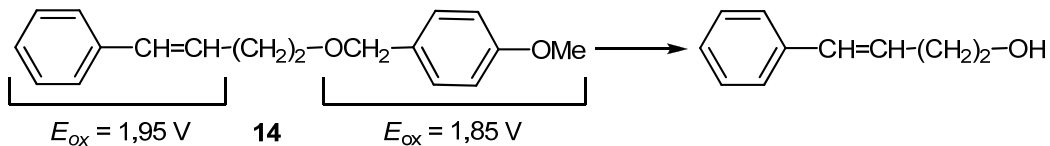
За разлику од медијатора заснованих на јонима метала у вишим оксидационим стањима, електрогенерисани триариламино радикал-катјони знатно су подложнији грађењу метастабилних комплекса са супстратима. Ово олакшава оксидационе процесе и омогућава оксидацију супстрата са оксидационим потенцијалом вишим од редокс потенцијала медијатора (до 1 V), под блажим условима и са високом селективношћу [8].

Индиректна електрооксидација уз триариламине као медијаторе може да се користи за селективно оксидативно уклањање заштитних група. На пример, 1,3-дитиани и 1,3-дитиолани преводе се у кетоне, укључујући и стероидне хидроксикетоне [8]. Механизам овог процеса представљен је на Схеми 2.32.



**Схема 2.32.** Индиректна електрооксидација 1,3-дитиана и 1,3-дитиолана

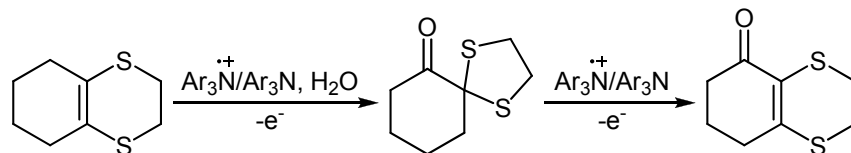
Под електрохемијским условима, заштитна група (анизилметил) може да се уклони са хидроксилне групе 4-фенилбут-3-ен-1-ола, иако се вредности оксидационог потенцијала две електрофоре једињења **14** разликују само за 100 mV (Схема 2.33) [8].



**Схема 2.33.** Електрохемијско уклањање заштитне анизилметил-групе

Ова метода се такође користи за селективно уклањање S-заштитних група из цистеинских остатака, при чему се формирају дисулфидни мостови [8].

Триариламини као медијатори показују високу каталитичку активност у електрооксидативним процесима као што су премештања код органосумпорних једињења (Схема 2.34) и синтеза слабо доступних *транс*-циклопентано- $\gamma$ -лактона (**15**) из *S*-фенил-*транс*-2-хидроксициклопентилтиоацетата (**16**) (Схема 2.35) [8].



**Схема 2.34.** Електрооксидативно премештање органосумпорних једињења

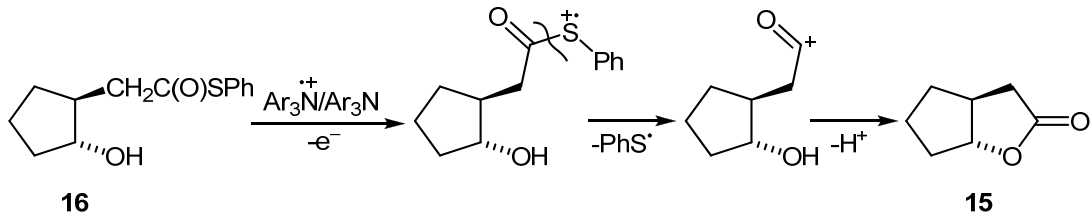
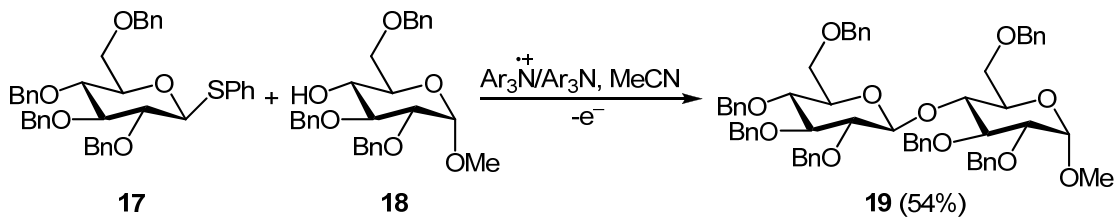


Схема 2.35. Електросинтеза *транс*-циклопентано- $\gamma$ -лактона

Треба, такође, понемуги да триариламин **126** заједно са паладијумом катализује електрооксидативну  $\alpha,\beta$ -деhidрогенизацију циклопентанона,  $\alpha$ -хидроксилацију циклохексанона, као и адицију кисеоника на алкене [98, 176].

Реакцијом *S*-гликозида (**17**) са *O*-гликозидима (**18**) у неподељеној ћелији у присуству триариламина формирају се одговарајући дисахариди са  $\beta$ -гликозидном везом (**19**) (Схема 2.36) [177].



Ar = (4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>N

Схема 2.36. Електрохемијско грађење  $\beta$ -гликозидне везе

Има још примера електрохемијске оксидације органских једињења уз триариламин као медијаторе у неподељеној ћелији, као што је добијање метилбензоата и триметил-ортобензоата [178]).

Триариламини као медијатори су примењени и у електросинтези хетероцикличних једињења. Активни облик триариламина гради на хетероатому радикал-катјон, који затим подлеже циклизацији (Схема 2.37) [179].

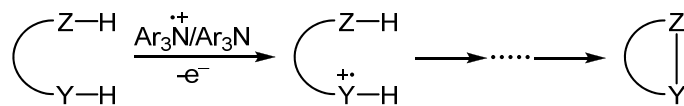


Схема 2.37. Електросинтеза хетероцикличних једињења

Овај приступ користи се за синтезу флавоноида **22** из хидроксиалкона **20** (Схема 2.38) и хетероцикличних једињења са азотом из одговарајућих азометина **23** - **26** (Схема 2.39) [179, 180].

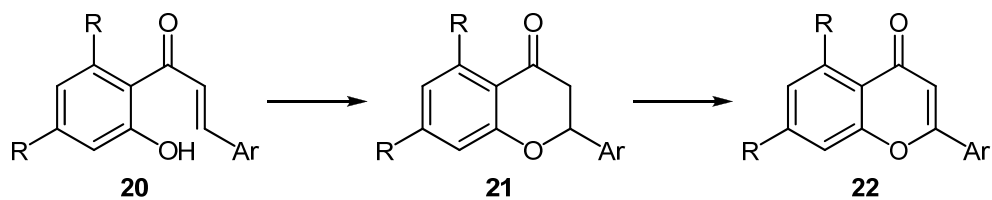


Схема 2.38. Електросинтеза флавоноида

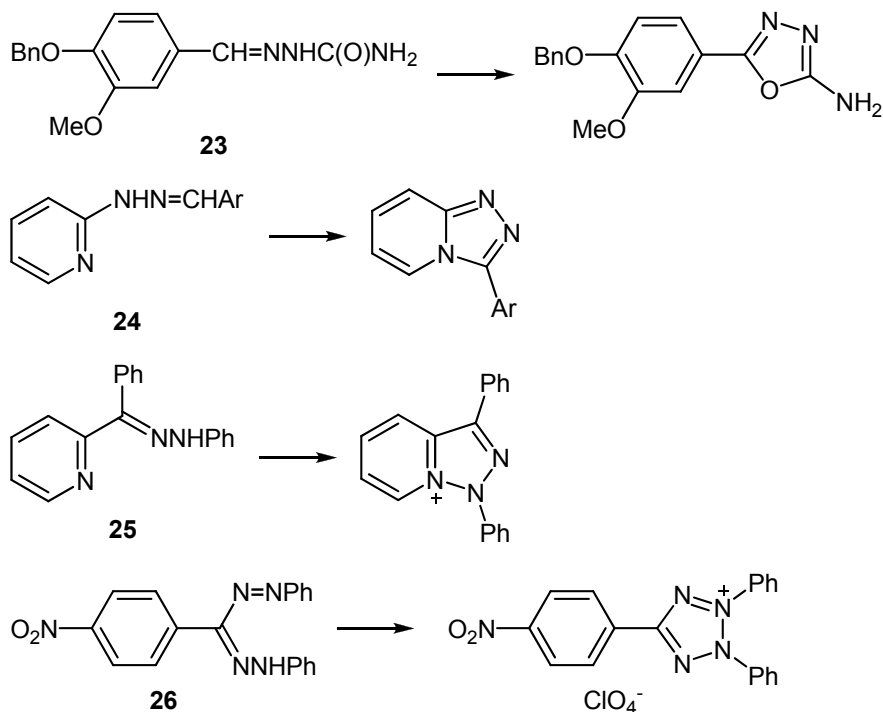


Схема 2.39. Електросинтеза хетероциклических једињења са азотом

Значајна је примена триариламина као медијатора у електросинтези флуорисаних  $\beta$ -лактама (Схема 2.40), који представљају синтетичке блокове за добијање угљених хидрата и аминокиселина. За флуорисање ових супстрата користи се со триетиламина ( $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{3HF}$ ). Електрооксидацијом  $\beta$ -фенилсулфенил- $\beta$ -лактама у присуству 10 mol% (2,4- $\text{Br}_2\text{C}_6\text{H}_3$ ) $_3\text{N}$  (**12в**) добија се жељени производ у приносу од

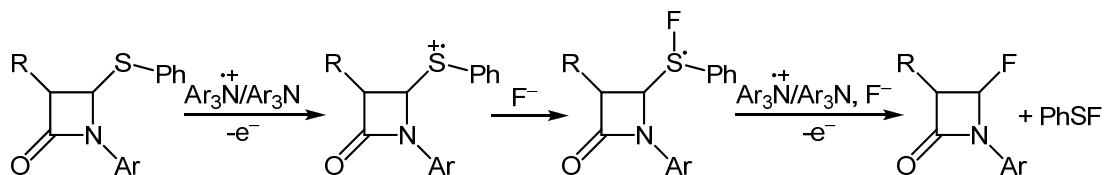
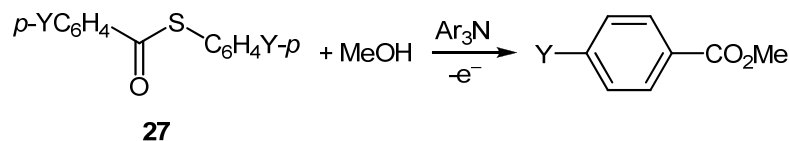


Схема 2.40. Електросинтеза флуорисаних  $\beta$ -лактама

83%. Потрошња електрицитета у односу на полазни лактам је  $2,9 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$  [181]. У одсуству медијатора примећена је јака пасивизација аноде, при чему је потрошња електрицитета знатно већа ( $6,9 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), уз принос лактама од само 37%. Механизам овог процеса, који укључује медијатор **12в**, представљен је на Схеми 2.40.

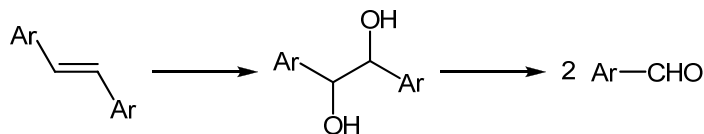
Електрохемијско уклањање сулфида из *S*-арил-тиобензоата и дитиоацетала катализовано триариламинским медијаторима одвија се на сличан начин, у присуству  $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$  [182, 183]. У присуству метанола, под истим условима, *S*-арил тиобензоати (**27**) дају одговарајуће метил-бензоате (Схема 2.41) [184].



**Схема 2.41.** Електрохемијско уклањање сулфида

Увођење атома флуора у органски молекул стандардним хемијским методама обично захтева употребу врло токсичних реагенса, због чега електрохемијска синтеза флуорованих производа има значајну предност. Индиректна електрооксидативна дифлуоризација/десулфуризаација дитиоацетала такође се врши у присуству 4-метоксифенил-јодида, двоструког медијаторског система 4-метоксифенил-јодид/хлориди и пара  $\text{Br}^+/\text{Br}^-$  [185-187].

Недавно је развијена електрокаталитичка верзија цепања алкена супституисаних електрон-привлачним групама и гликола уз лако доступни трис(2-нитро-4-метилфенил)амин као медијатор, што се под дејством хемијских оксиданаса тешко изводи (Схема 2.42) [188].



**Схема 2.42.** Електрокаталитичко цепање алкена и гликола

Полиелектролити са уграђеним триариламинским фрагментима, који су добро растворни у стандардним органским растварачима, допринели су развоју електрооксидационих процеса катализованих триариламинским медијаторима [189]. Ови полимери се добијају кополимеризацијом диарил-4-(1-трифлуорметил-винил)ариламина са 4-винилпиридином, затим третирањем кополимера са метил-

јодидом и амонијум-хексафлуорфосфатом (Схема 2.43). Медијатори **28** су тестирани у случају индиректне електрооксидације PhCH<sub>2</sub>OH до PhCHO.

Услед хомогене расподеле у раствору, полимерни медијатори **28** фаворизују ефикасан трансфер електрона између његовог оксидованог облика и супстрата и елиминишу дифузна ограничења која су типична за електрохемијске процесе. Поред тога, предност овог редокс катализатора јесте његово веома лако изоловање из реакционе смесе ултрафилтрирањем или седиментацијом, а, такође, служе и као електролит. Ове предности значајно поједностављују пречишћавање и регенерацију медијатора. Пре синтезе полиелектролита **28**, полимерни триариламини су примењивани искључиво као редокс премази депоновани на површину електроде. Међутим, услед мале стабилности, ограничене пропустљивости и успореног преноса наелектрисања кроз полимерни филм, овај премаз није погодан за електрокаталитичку синтезу.

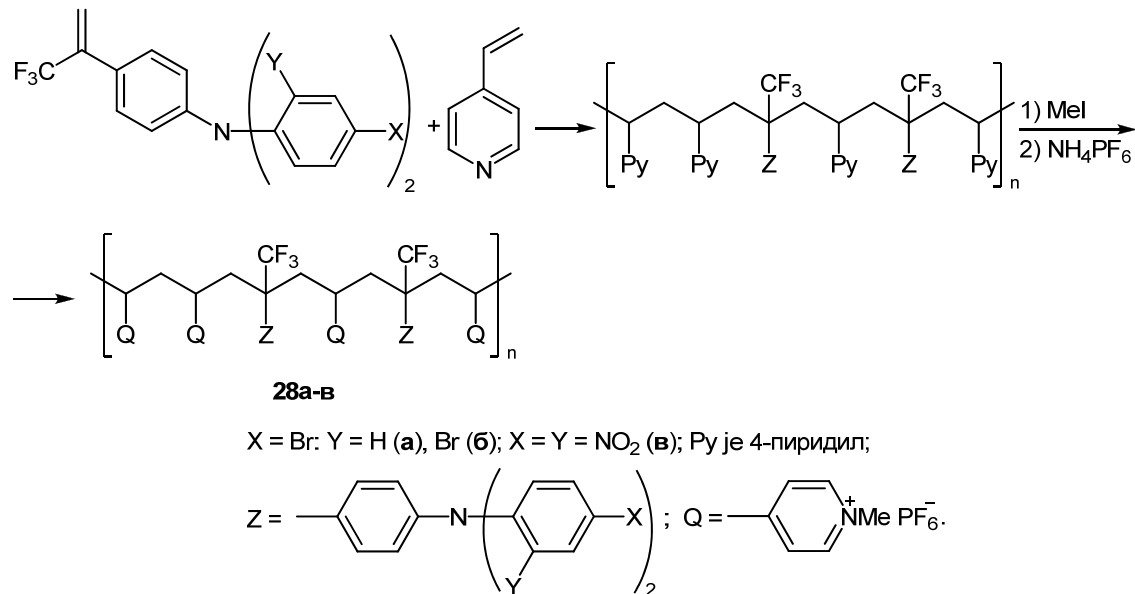
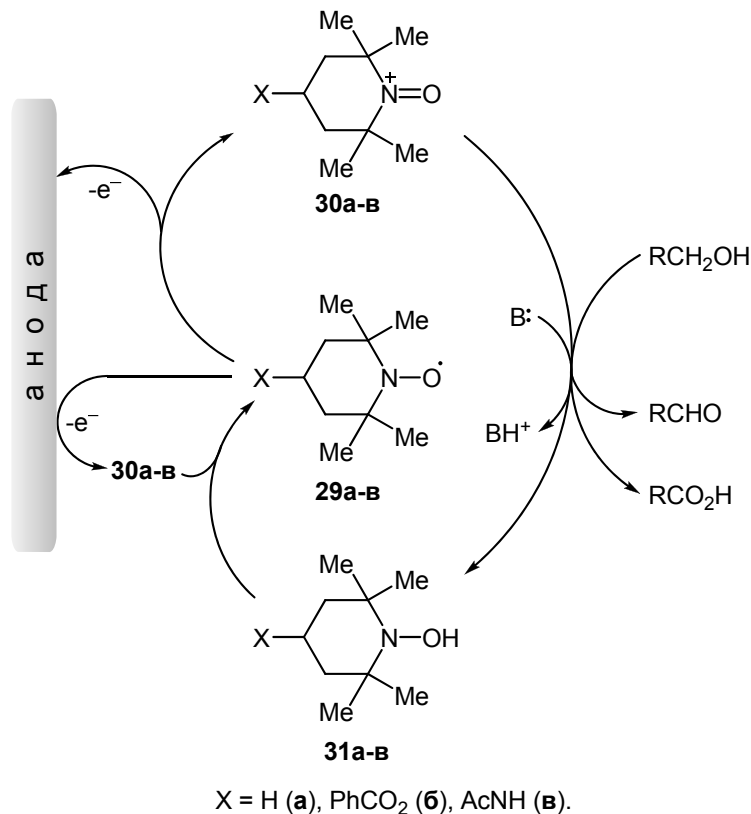


Схема 2.43. Синтеза полимерних медијатора

#### 2.4.2 Стабилни 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксил-радикали (TEMPO) као медијатори

Каталитички ефекат 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксил-радикала **29a-b** у индиректној електрооксидацији органских супстрата заснива се на једно-електронској оксидацији ових честица до оксоамонијум-катјона **30a-b**. Ови катјони су врло реактивни реагенси и изазивају брзу формалну апстракцију хидридног јона из

једињења које се оксидује, нарочито из примарних алкохола, у присуству база (Схема 2.44) [8, 190, 191]. Примена TEMPO и његових деривата као медијатора омогућава синтезу алдехида на знатно нижем анодном потенцијалу (0,4 V) него што је оксидациони потенцијал алкохола (> 2 V). Електролиза алкохола у ацетонитрилу у неподељеној ћелији спречава даљу оксидацију добијених алдехида до карбоксилних киселина и представља ефикасну и селективну методу за синтезу одговарајућих алдехида из примарних алкохола [190].

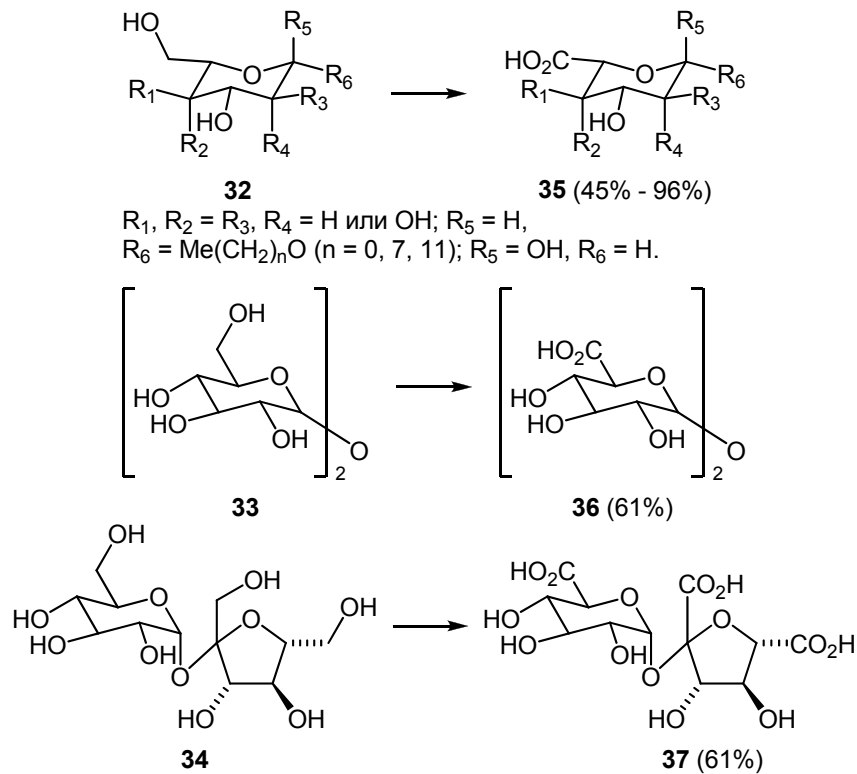


**Схема 2.44.** Каталитички ефекат 2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-1-оксил-радикала

У случају електрооксидације алкохола у воденим растворима и смеси вода–органички растварач у неподељеној ћелији, хидратација формираних алдехида води до брзе трансформације (оксидације) у одговарајуће киселине. Тако се, под овим условима, моно- (32) и дисахариди (33, 34) оксидују до уронских киселина 35-37 (Схема 2.45) [191-193].

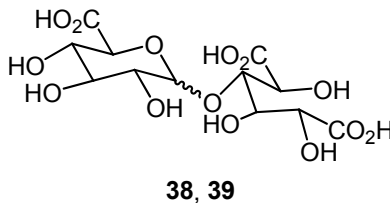
Олиго- и полисахариди (нпр., скроб из кромпира), као и алкил-гликозиди и β-D-гликопиранозил-азид трансформишу се на сличан начин под датим условима [193, 194].





**Схема 2.45.** Електрооксидација моно- и дисахарида до уронских киселина

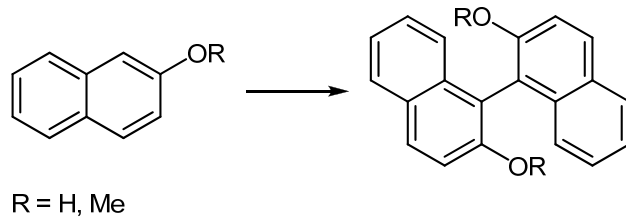
Киселина **38** настаје из малтозе, а **39** (Слика 2.1) из целобиозе, у подељеној ћелији (електролит је водени раствор ацетонитрила), уз високо искоришћење струје (95%) [192].



Изомери:  $\alpha$  (**38**),  $\beta$  (**39**)

**Слика 2.1.** Производи електрооксидације малтозе и целобиозе

Индијектна анодна оксидација нафтола, фенантрола, алкил-арил-етара, метилхинолина, и фенантрена даје одговарајуће димере у присуству ТЕМРО као медијатора. На пример, 1-нафтол или његов метил-етар дају смесу изомерних производа, који садрже хидроксилне или метокси групе у положајима 2,2', 2,4' и 4,4', док се 2,2'-дихидрокси- и 2,2'-диметокси-супституисани димери добијају из 2-нафтола и његовог метил-етра (Схема 2.46) [195]. 2,2'-Дихидрокси-1,1'-бифенантрен се добија из 2-фенантрола, а 2,2'(4,4')-диметил-4,4'(2,2')бихинолини се формирају када се као полазни супстрати користе 2(4)-метилхинолини [195-197].

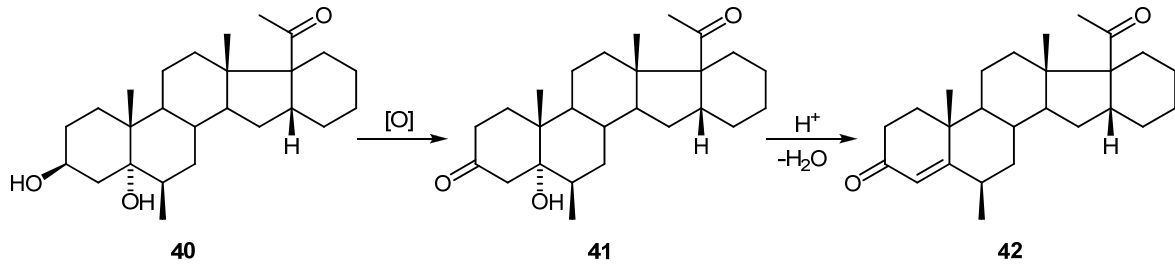


**Схема 2.46.** Индиректна анодна оксидација 2-нафтола и његовог метил-етра

Даља истраживања индиректних електрооксидација органских једињења помоћу TEMPO медијатора усмерена су на повећање ефикасности (пораст броја каталитичких циклуса медијатора) и побољшање експерименталног поступка, као и на добијање хиралних једињења. Као резултат развијене су две групе електрохемијских процеса. У прву групу спадају процеси у двофазном систему вода-органски растварач, употребом двоструког медијаторског система који укључује TEMPO као кључну компоненту [198-203]. Другој групи припадају процеси помоћу TEMPO медијатора смештеног на аноди (обично од графитног филца) која је обложена полимерима полипиролом или полиакрилном киселином, [203-212, 213-215] и у присуству хиралних база [207-210], па настају хирални производи као резултат брзе селективне оксидације једног енантиомера.

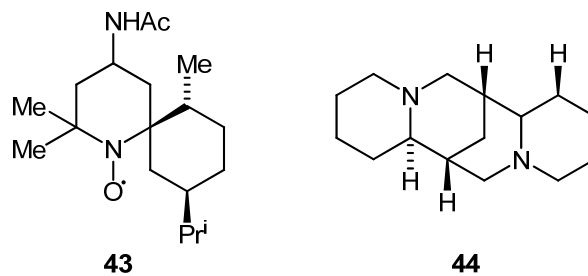
На основу литературних података, као посебна достигнућа на пољу индиректне електрооксидације помоће *N*-оксил-медијатора типа TEMPO могу се издвојити следећи процеси:

1. Електрооксидативна дехидрогенизација алкохола под дејством двоструког медијаторског система TEMPO/NaBr у двофазној средини. Ова реакција користи се за добијање разноврсних алдехида и кетона, на пример 4-хлорбутанала, формилциклопропана, 3-феноксibenзалдехида [202], C<sub>10</sub> алдехидних компоненти јувенил-хормона (хормони инсеката, ациклични сесквитерпеноиди) метопрена и хидропрена [200], као и за селективне трансформације 6β-метил-3β,5α-дихидрокси-16α,17α-циклохексанопрегнан-20-она (**40**) у 6β-метил-5α-хидрокси-16α,17α-циклохексанопрегнан-3,20-дион (**41**). Једињење **41** значајан је интермедијер у синтези прогестина (**42**), који се користи за лечење хормонског поремећаја (Схема 2.47) [203].



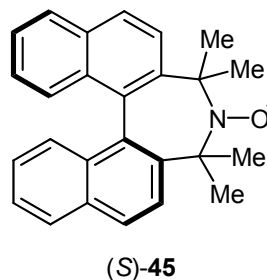
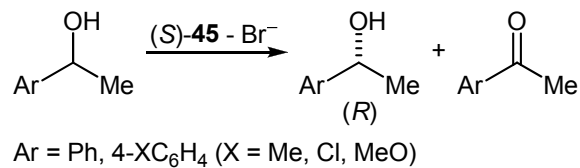
**Схема 2.47.** Електрооксидативна дехидрогенизација 6β-метил-3β,5α-дихидрокси-16α,17α-циклохексанопрегнан-20-она (**40**)

2. Асиметрична лактонизација диола заснована на њиховој индиректној анодној оксидацији помоћу *N*-оксил медијатора имобилизованог на графитној аноди, која је обложена полиакрилним филмом. Као медијатори могу да се користе и хирални радикали (као што је пиперидиноксил **43**), као и комбинација ахирални ТЕМПО/хирална база (нпр., алкалоид спартеин, **44**; Слика 2.2) [207, 208, 211, 212].



**Слика 2.2.** Хирални медијатор **43** и хирална база **44**

3. Електрооксидација алкохола до карбонилних једињења у дисперзном систему који се састоји од *N*-оксил-имобилисаних полиетиленских зрна и воденог раствора NaHCO<sub>3</sub> и NaBr [209].



**Схема 2.48.** Кинетичко раздвајање енантиомера секундарних алкохола

4. Кинетичко раздвајање енантиомера секундарних алкохола услед брже анодне оксидације једног енантиомера помоћу хиралног медијатора. На пример, индиректном електрооксидацијом рацемских 1-арилетанола у присуству *N*-оксил-радикала (*S*)-**45**, *S*-енантиомери трансформишу се у кетоне, док се *R*-енантиомери не оксидују (Схема 2.48) [210].
5. Електрооксидативне трансформације глицерола до кето-малонске киселине (на контролисаном потенцијалу од 1,1 V) или до 1,3-дихидроксипропан-2-она [216, 217].

### 2.4.3 Електрохемијске трансформације помоћу других типова медијатора

Описан је значајан број разноврсних органских медијатора, као што су *N*-хидроксифталимид [218, 219], хинони [220], фероценилетиламин [221], ароматични сулфиди и дисулфиди [222, 223] итд. Трифенил-станан показује високу ефикасност као медијатор за електрооксидативно иницирање радикалног низа реакција [224]. Међутим, ови медијатори имају мали број циклуса (обично не прелази 10), па им је каталитичка активност знатно нижа од активности триариламина и *N*-оксил-радикала. Индиректна електрооксидација се обично врши у неводеној средини због интеракције оксидованог облика органског медијатора са водом и због његове ограничене растворљивости у воденим растворима.

Међу реакцијама које се одвијају посредством хетероцикличних хинона (Q) као медијатора, посебно су важне реакције електрооксидације редукованог облика никотинамид-динуклеотида (NADH). Овај начин регенерисања  $\text{NAD}^+$  је значајан за развој електроензимске методе за оксидацију алкохола (Схема 2.49) [220, 221].

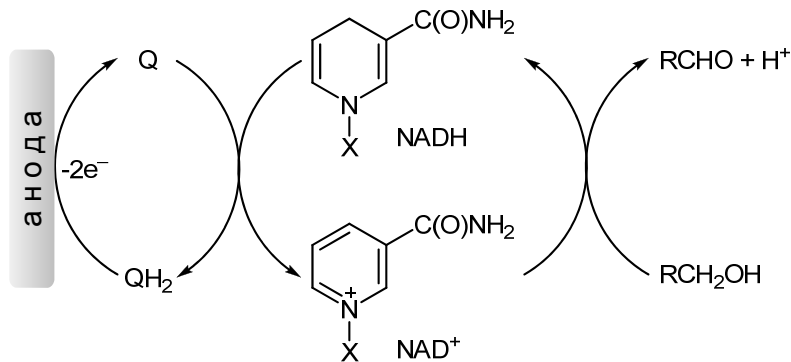
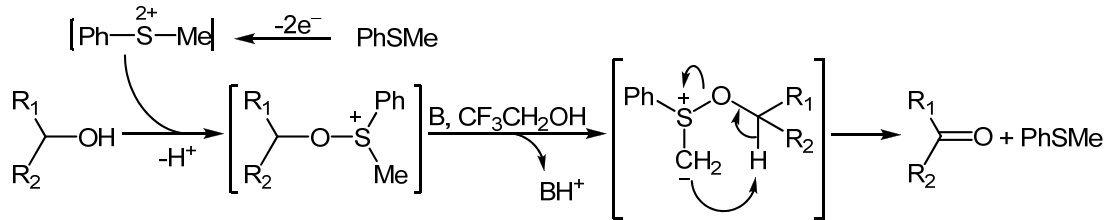


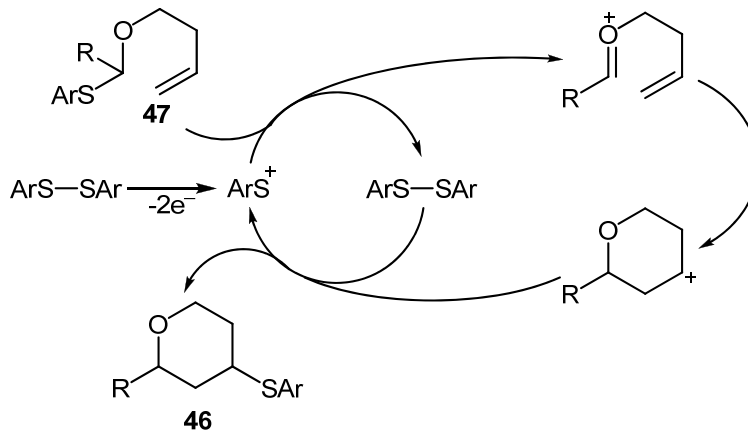
Схема 2.49. Електрорегенерисање  $\text{NAD}^+$

Неочекивано, додатком 2,2,2-трифлуоретанола растварачу који се користи у електрохемијској оксидацији секундарних алкохола до кетона са тиоанизолом као медијатором знатно се повећава ефикасност овог медијатора (Схема 2.50) [222].



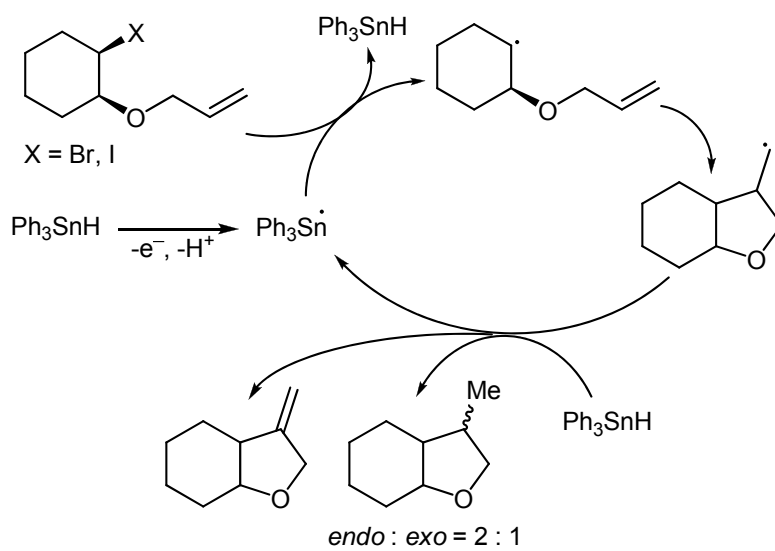
**Схема 2.50.** Електрооксидација секундарних алкохола у присуству тиоанизола

4-Арилтиотетрахиdropирани **46** добијају се електрохемијским генерисањем арилтио-катјона из диарил-дисулфида и њиховом реакцијом са *O*-алкенил-*S*-арилполутиоацеталом и  $\text{ArSSAr}$  [223]. На основу ове реакције, предложен је и развијен нови концепт катјонског циклуса циклизације *O*-хомоалил-*S*-арилполутиоацетала **47**. Ова реакција представља алтернативу слободно-радикалској циклизацији органских једињења (Схема 2.51).



**Схема 2.51.** Електрохемијске циклизације *O*-хомоалил-*S*-арилполутиоацетала

Међу најважнијим процесима који су катализовани једињењима калаја, издвајају се циклизације 2-пропаргил(алил)-халогенциклохексил-етара до 3-метилен- или 3-метил-супституисаних октахидробензофурана (Схема 2.52), као и конверзија деривата  $\beta$ -лактама [224].



**Схема 2.52.** Электрохемијске циклизације 2-пропаргил(алил)-халогенциклохексил-етара

## **Наши радови**

### **3 Примена анодне оксидације хлорида, бромида и цирконијума у органској синтези**

Развој органске синтезе започео је у настојању да се синтетише (бар) оно што синтетише природа, што је углавном мотивисано исконском потребом да се спозана свет који нас окружује и да се прибаве материјална добра у количини већој од оне коју природа пружа. Иако смо још увек далеко од тога да можемо све што може природа – до данас је синтетисан огроман број природних производа. Спознавши повезаност структуре природних производа и њихових особина, синтетичари су кроз историју непрестано тражили начине да природу имитирају у лабораторији и да је „исправљају“, тј. да у вештачким условима оне производе које природа даје у изобиљу прераде у оне који су знатно мање доступни. У великој мери у томе се успева, а направљени су и производи које природа није створила, који су битно променили живот на Земљи.

Један део истраживања спроведених током израде ове дисертације следи два поменута приступа синтези природних производа: „преправку“ постојећих и комплетну синтезу из трговачки доступних реагенаса. Наиме, два од три њена основна задатка су, као што је у Уводу речено, (i) хлоровање фисциона (антрахинона који је у природи знатно заступљенији од његових хлорованих деривата) електрохемијски генерисаним хлором и (ii) синтеза куркуменског етра (природног производа, метаболита неких биљних врста) из трговачки доступних реагенаса, користећи електрохемијску фенилселеноетерификацију као кључну реакцију. Резултати тих истраживања биће описани у следећа два одељка овог поглавља (3.1 и 3.2).

Органска синтеза се данас развија у много праваца, а један од њених најпопуларнијих изазова јесте развој нових, ефикасних каталитичких система, како за нове, тако и за већ познате синтетичке реакције. Трећи део истраживања која обухвата израда ове дисертације посвећен је оптимизацији услова за електрохемијско генерисање цирконијумових једињења са аноде од овог метала и њихово коришћење као катализатора у два познатим и синтетички веома важним реакцијама – Феријеовом премештању и хетеро-Мајкловој адицији (адицији амина и тиола на конјуговане кетоне). Резултати добијени током тих истраживања биће приказани у поглављима 3.3.



### 3.1 Електрохемијско хлоровање фисциона (48)

Интересовање истраживача за секундарне метаболите биљака расте због интезивне потраге за новим лековима биљног порекла. Опсежна истраживања која су вршена на пољу секундарних метаболита потврдила су да биљне врсте и други организми (лишајеви, гљиве, морски организми итд.) представљају важан извор биоактивних једињења. На пример, деривати антрахинона (антрацен-9,10-диона), као што су фисцион (1,8-дихидрокси-3-метокси-6-метилантрацен-9,10-дион, **48**; познат и као париетин), емодин, фалацинал, хризофанол, ксанторин и други, присутни су у лишажевима и неким биљним врстама [225], из којих се могу мање или више лако изоловати. За многа од њих је доказано да у чистом стању поседују биолошку активност, а неретко је активан и цео биљни екстракт [226-233]. Међу секундарним метаболитима неких лишaja јављају се и хлоровани антрахинони, попут фрагилина (2-хлор-1,8-дихидрокси-3-метокси-6-метилантрацен-9,10-дион; **49a**), 2-хлор-емодина итд., мада су знатно мање заступљени [234, 235].

Контролисана „интервенције“ на, тј. промене у структури сложених природних производа најчешћи су начин за синтезу других, мање доступних једињења, без обзира на то да ли су природни производи или не. Тако су, да би добили природне хлороване антрахиноне фрагилин (**49a**) и 2-хлоремодин (2-хлор-1,3,8-трихидрокси-6-метилантрацен-9,10-дион), Саргент (Sargent) и сарадници фисцион (**48**; најраспрострањенији дериват антрахинона у лишажевима [228]), изолован из врсте *Xanthoria parietina* (L.) Beltram, подвргли хлоровању вишком гасовитог хлора, а затим добијени трихлор-дериват селективно дехлоровали [236]. Ослањајући се на искуство стечено у нашим лабораторијама изучавањем анодног генерисања халогена и њихова примена у халогеновању природних производа и/или њихових деривата [237-240], одлучено је да се испита могућност електрохемијског хлоровања фисциона (**48**). Осмишљена је веома једноставна методологија, по којој би се раствор фисциона и неког хлорида (који би истовремено служио и као извор хлорида и као електролит) у подесном растварачу електролизирало при константној јачини струје, уз контролисани утросак количине електрицитета (тј. времена електролизе). Оксидација хлорида би, тако, дала слободни хлор, који би са присутним фисцином требало да реагује слично као у описаном хлоровању гасовитим хлором [236]. Овако замишљено хлоровање имало би бар две значајне предности у односу на „класично“: (i) рад са хлоридима (из којих се генерише

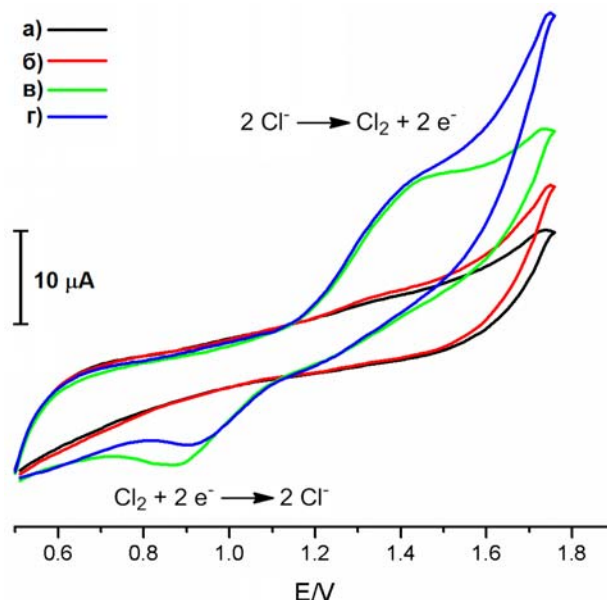
слободни  $\text{Cl}_2$ ) многоструко је једноставнији и безбеднији него рад са агресивним, гасовитим  $\text{Cl}_2$ , који се набавља и чува у боцама под високим притиском и (ii) електрохемијско генерисање може да обезбеди прецизно дозирање („тачно одмерених количина“)  $\text{Cl}_2$ . Разуме се да се ради о значајним предностима, а ова друга је нарочито важна кад се ради са мали количинама (скупих) супстрата, што је често случај када се ради са природним производима.<sup>1</sup> Прецизно мерење малих количина гасовитог хлора није једноставно, а прављење раствора овог халогена у инертном растварачу захтева одређивање концентрације класичним аналитичким методама. С друге стране, хлор се електрохемијски може у систем додавати практично „атом по атом“, једноставном контролом јачине струје и времена електролизе.

### 3.1.1 Цикловолтаметријска мерења

Синтези органских једињења електрохемијским поступцима веома често претходе електроаналитичка мерења на основу којих се прибављају подаци корисни за оптимизацију услова извођења реакције у препаративне сврхе. Као што ћемо касније видети на конкретним примерима, то није увек обавезно, али у овом случају постоје извесне недоумице какав ће бити исход електролизе раствора који садржи хлориде и фисцион. Разуме се, исход анодне оксидације хлорида је предвидив, али пре препаративне електролизе требало би проверити да ли се на потенцијалу оксидације хлорида, или на потенцијалима блиским овоме, одвија и оксидација фисциона, пошто осим хинонског система (који је подложен редукцији до хидрохинонског система), садржи још две фенолне хидроксилне групе. Ако би то био случај, хлоровања анодно генерисаним хлором била би или неизводљива или би давало смесу производа анодне оксидације и хлоровања фисциона.

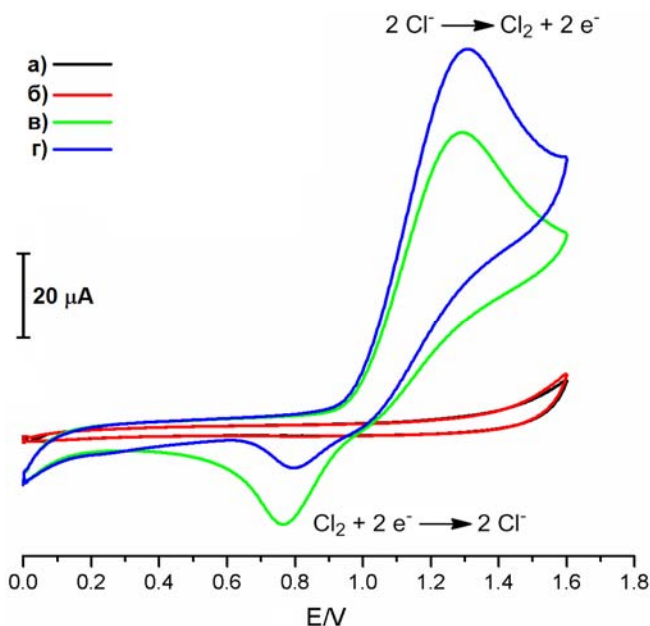
Циклична волтаметрија је техника изучавања електродних процеса која даје најкорисније податке за електроорганску синтезу, па је она примењена и у овим истраживањима. У једином раду о хлоровању фисциона који се може наћи у литератури саопштено је да су као растварачи за хлоровање фисциона коришћени сирћетна киселина и хлороформ [236]. За истраживања у оквиру овог рада одабрани су системи  $\text{Et}_4\text{NCl}/\text{Bu}_4\text{NClO}_4/\text{CH}_3\text{COOH}$  и  $\text{Et}_4\text{NCl}/\text{Bu}_4\text{NClO}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (Хлороформ није погодан као растварач за извођење електрохемијских експериментима, јер се у њему не могу направити раствори који проводе електричну струју).

<sup>1</sup>На пример, ограничене количине фисциона нуди компанија Sigma-Aldrich по цени од 495 евра за 100 mg.



**Слика 3.1.** Циклична волтаметрија  $\text{Et}_4\text{NCl}$  и фисциона у 0,1 М раствору  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  у  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . Радна електрода: платински диск ( $\varnothing$  2 mm); помоћна електрода: платинска жица;  $\nu = 0,1 \text{ V s}^{-1}$ . **а)** електролит  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ , **б)** фисцион, **в)** 5 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}$ , **г)** 5 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}/2,5$  mM фисцион

На основу прелиминарних мерења, за цикловолтаметријска одређивања у сирћетној киселини изабрана је област потенција („потенцијалски прозор“) 0,500–1,650 V, а добијени резултати приказани су на Слици 3.1. Најпре је утврђено да се у тој области фисцион не понаша као електрофора, јер није примећено да он размењује електроне са радном електродом. Наиме, цикловолтамограм добијен променом потенцијала од 0,500 до 1,650 V и назад у раствору електролита који садржи фисцион (Слика 3.1, крива **б**) не разликује се од цикловолтамограма самог основног електролита (Слика 3.1, крива **а**). Цикловолтаметријски експеримент под истим условима са хлоридима даје другачију слику. Као што се може видети на Слици 3.1 (крива **в**), на добијеном волтамограму постоје један оксидациони (на 1,416 V) и један редукциони талас (на 0,893 V). Очигледно, под датим условима хлориди се оксидују до хлора на 1,416 V, а на 0,893 V хлор се редукује до хлорида. У цикловолтамограму добијеном скенирањем потенцијала на исти начин, у раствору који садржи и хлориде и фисцион (крива **г**) појављују се, такође, два таласа на истом месту као и у случају хлорида. Међутим, док је струја анодног пика иста као и код раствора који садржи само хлориде, струја катодног пика видљиво је мања, што се објашњава смањеном концентрацијом хлора на површини радне електроде у односу на експеримент у одсуству фисциона. То смањење приписује се утрошку хлора у реакцији са фисционом.



**Слика 3.2.** Циклична волтаметрија  $\text{Et}_4\text{NCl}$  и фисциона у 0,1 М раствору  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Радна електрода: платински диск ( $\varnothing$  2 mm); помоћна електрода: платинска жица;  $\nu = 0,2 \text{ V s}^{-1}$ . **а)** електролит  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ , **б)** фисцион, **в)** 5 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}$ , **г)** 5 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}/2,5$  mM фисцион

Веома слични резултати добијени су и цикловолтаметријским мерењима у дихлорметану као растварачу (потенцијалски прозор: 0.000 – 1.600 V), а приказани су на Слици 3.2. Међутим, оксидациони и редукциони таласи (на 1,200, односно 0,780 V) у овом растварачу су оштрији и разлика струја катодних пикова у експериментима са хлоридима и са смесом хлориди/фисцион још је већа (иако је брзина скенирања двоструко већа). То би могло да се припише већој брзини реакције хлора и фисциона у дихлорметану него у сирћертној киселини.

### 3.1.2 Препаративно хлоровање фисциона

Електроаналитичка мерења описана у претходном одељку показала су да у датој области потенцијала радна електрода размењује електроне само са редокс паром  $\text{Cl}_2/\text{Cl}^-$  и да у датим условима анодно генерисани хлор реагује са фисционом. Иако о природи производа те реакције на основу цикловолтаметријских испитивања не може ништа да се закључи (бар под овим експерименталним условима), јасно је да је у питању ароматична електрофилна супституција; ова сазнања била су довољна да се приступи препаративној електролизи.

При избору услова за препаративну електролизу разматрају се сви параметри као и код класичне синтезе (принос и селективност реакције, доступност материјала, време,

сложеност извођења, доступност и сложеност опреме итд.), али постоје неки који су специфични за електрохемијске експерименте. О избору растварача детаљнија дискусија биће дата касније (одељак 3.3), а овде ће бити размотрен само избор врста електролизе (при константној струји или при константном потенцијалу) и електролитичке ћелије.

Електролиза при константној јачини струје је веома једноставна и захтева од „електрохемијске“ опреме само стабилан извор једносмерне струје, који је јефтин и лако доступан свакој лабораторији. Електролиза на константном потенцијалу је, с друге стране, знатно сложенија и захтева значајно скупљу опрему, коју поседују углавном само специјализоване лабораторије. Она се користи у случајевима кад се изводи електрохемијска реакција са реактантима који имају више електрофора, које са радном електродом размењују електроне на блиским потенцијалима. Због тога се пре електроорганске синтезе, кад год постоји таква сумња, спроводе цикловолтаметријска мерења, која дају једнозначан одговор на ово питање. Као што је описано у претходном одељку, у широкој области око потенцијала на коме се хлориди оксидују до хлора ниједна компонента средине не размењује електроне са радном електродом, па електролиза на контролисаном потенцијалу није неопходна.

Препаративна електролиза може да се спроведе у подељеној и у неподељеној електролитичкој ћелији, али се због знатно једноставнијег извођења прибегава раду са неподељеном ћелијом кад год је то могуће. Кад се ради о индиректној електроорганској синтези, при избору ћелије одлучујућу улогу игра брзина реакције електрогенерисаног реагенса и супстрата. Ако та реакција није довољно брза, реагенс генерисан на једној електроди има довољно времена да мигрира до електроде супротног наелектрисања и да подлегне супротној реакцији. Иако се кинетичким испитивањима електродних процеса (различитим електрохемијским техникама) може доћи до података који могу да укажу на потребу извођења електролизе у подељеној ћелији<sup>2</sup> - одлука о избору углавном се доноси на основу емпиријских сазнања. Тако је препаративно хлоровање фисциона у овим истраживањима започето електролизом раствора овог супстрата и тетраетиламонијум-хлорида (служи истовремено и као електролит и као извор хлорида) у сирћетној киселини, при константној јачини струје (30 mA), у неподељеној електролитичкој ћелији (за детаље видети Експериментални део, одељци 4.1 и 4.2.1). Пошто је растворљивост фисциона у овом растварачу ниска (довољна је за цикловолтаметријска мерења) – ћелија је уроњена у

<sup>2</sup>Таква мерења органски хемичари, а нарочито синтетичари, нерадо спроводе, јер захтевају посебну опрему, као и знања и вештине извођења експеримената којима владају само специјалисти. Она се заснивају на мерењу разлике јачине струје на максимуму таласа реакције супротне оној којом се генерише реагенс у присуству или без присуства супстрата, при различитим брзинама промене потенцијала.

купатило од 50 °C. За први експеримент одабрана је реакција фисциона и хлора у молском односу 1:1, тј. реакција која би требало да да један (под условом да се електрофилна супституција одвија региоселективно, тј. само у једном од могућа четири положаја) или више (до четири) моноклорфисциона. Због тога је реакција изведена са утрошком електрицитета од  $2 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  (пошто мол хлора настаје оксидацијом два мола хлорида уз утрошак два фарадеја,<sup>3</sup> тј. два мола електрона). Анализом добијене реакционе смесе (<sup>1</sup>H NMR у комбинацији са GC/MS) утврђено је да су настала два производа у укупном приносу од 33%,<sup>4</sup> али да највећи део фисциона није изреаговао (67%). На основу анализе спектра и поређењем резултата те анализе са литературним подацима [235, 236] утврђено је да су два производа фрагилин (**49a**; 2-хлорфисцион; 4%) [235] и 4-хлорфисцион (**49b**; 29%) [236] (Схема 3.1 и Табела 3.1, оглед 1). Овај резултат показује да се већи део генерисаног хлора или троши у некој споредној реакцији или мигрира до катоде где се

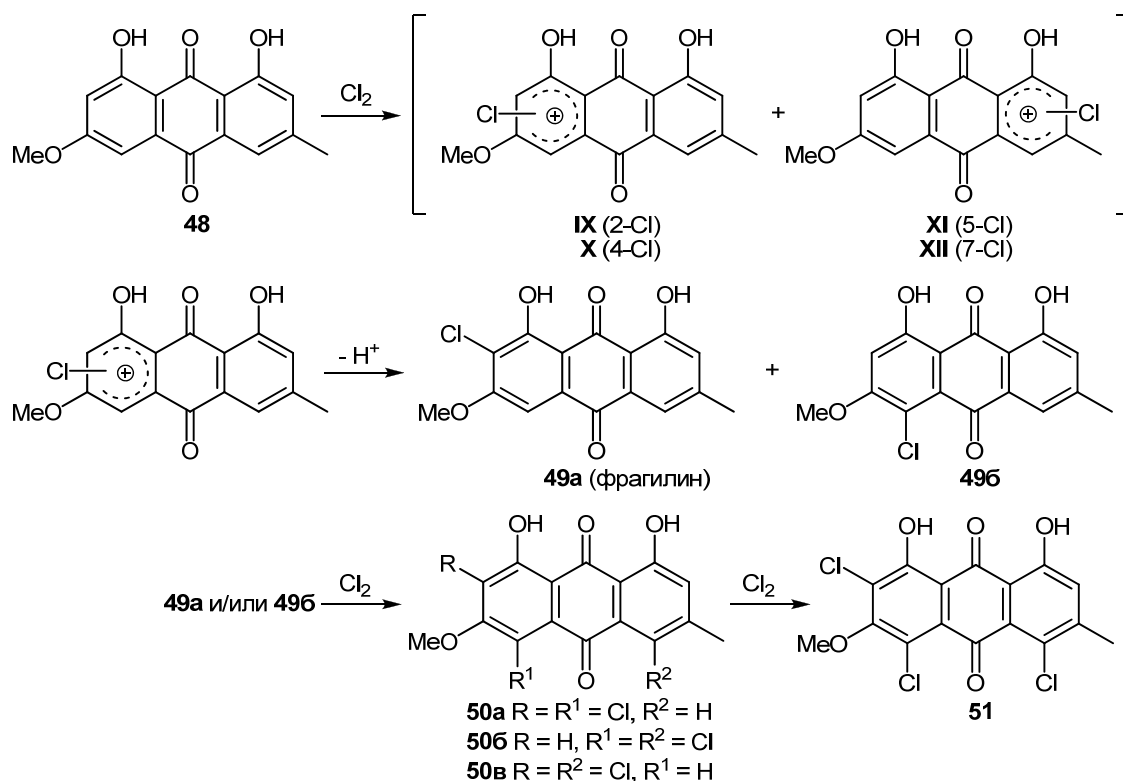


Схема 3.1. Електрохемијско хлоровање фисциона (**48**)

<sup>3</sup>Фарадеј (F) је количина електрицитета од приближно 96500 C.

<sup>4</sup>Принос у односу на употребљени фисцион.

редукује до хлорида (принос према утрошку електрицитета<sup>5</sup> је свега 33%).

Након анализе, реакциона смеша (која није раздвајана) поново је електролизирана под истим условима са утрошком додатних  $4 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  електрицитета. Анализа тако добијеног производа показала је да се под овим условима добија смеша монохлорованих деривата фисциона, међу којима далеко превладава **496** ( $49\text{a}/496 = 14,1:85,9$ ) (видети Табелу 3.1, оглед 2). Занимљиво је да се такође добијају и мале количине дихлорованих фисциона, **50a** и **50b** (Схема 3.1), а да извесна количина неизреагованог фисциона ипак остаје неизреагована (Табела 3.1, оглед 2).

**Табела 3.1.** Електрохемијско хлоровање фисциона (**48**) у сирћетној киселини

Број огледа	Реакциони услови (растварач/ћелија/ $\text{F} \cdot \text{mol}^{-1}$ )	Расподела производа (%) <sup>a)</sup>						
		48	49a	496	50a	50b	51	н.п. <sup>b)</sup>
1	AcOH/неподељена/2	67,0	4,0	29,0	-	-	-	-
2	AcOH/неподељена/6	3,7	12,7	77,2	1,5	4,1	-	0,8
3	AcOH/подељена/2	4,0	12,5	79,5	-	4,0	-	-
4	AcOH/подељена/4	-	3,6	33,5	11,0	19,5	18,7	13,7
5	AcOH/подељена/6	-	-	4,3	14,2	39,3	21,4	20,8
6	AcOH/подељена/10	-	-	3,7	13,3	21,6	22,8	38,6

<sup>a)</sup>Одређена на основу анализе  $^1\text{H}$  NMR спектра<sup>6</sup>.

<sup>b)</sup>Неидентификовани производи

Пошто су цикловолтаметријска мерења показала да у широј области потенцијала око потенцијала оксидације хлорида до хлора не постоји друга електрохемијска реакција, овако ниско искоришћење струје<sup>7</sup> може се приписати редукацији хлора на катоди, који тамо миграра захваљујући релативно малој брзини реакције овог халогена са фисционом (хлоровање сирћетне киселине вероватно се може одбацити, пошто је за ту реакцију потребан неки катализатор). Овај резултат указао је на потребу да се електролиза изведе у подељеној ћелији (о детаљима видети Експеримантални део, одељак 4.1 и 4.2.2), под истим осталим условима. Најпре је изведена реакција уз утрошак  $2 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  електрицитета, што је дало сличну реакциону смесу као и претходни оглед (видети Табелу 3.1, оглед 3).

<sup>5</sup>Принос према утрошку електрицитета (искоришћење струје, енг. *current efficiency*) представља однос добијене и теоријски предвиђене количине производа.

<sup>6</sup>За ову анализу одабрани су сигнали протона хидроксилних група - веома оштри синглети, као што је приказано на Сликама 3.3 и 3.4.

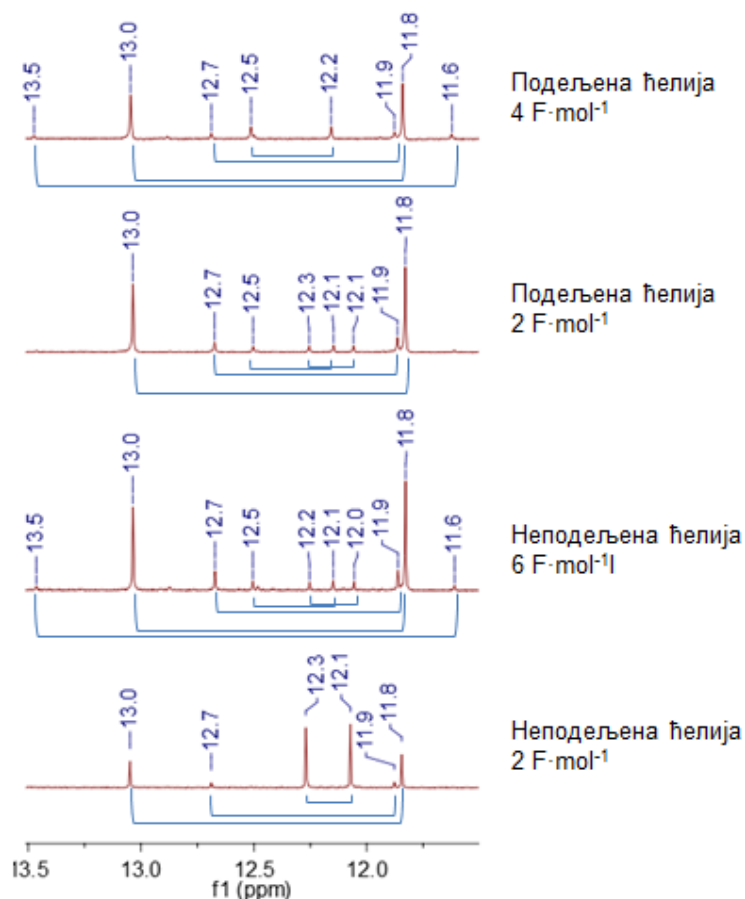
<sup>7</sup>Ако (произвољно) узмемо да су неидентификовани производи „дихлоровани“, искоришћење струје износи приближно 34%.

Реакција је нешто „чистија“ (смеса не садржи дериват **50a** нити неидентификоване производе), искоришћење струје је 100% (добијено је тачно онолико дихлор-деривата **50b**, колико је остало неизреагованог фисциона), а однос два монохлорована деривата је  $49a/49b = 13,6:86,4$ . Показало се да ова реакција може да се изведе и на собној температури, без обзира на то што количина употребљеног фисциона не може да се раствори у датој запремини сирћетне киселине (видети Експеримантални део, одељак 4.2). Наиме, како време електролиза одмиче – суспензија се бистри, што је последица релативно брзог нестајања фисциона и веће растворљивости његових хлорованих деривата **49a** и **49b** у овом растварачу.

Високо искоришћење струје и значајно превладавање 4-хлорфисциона (**49b**) у описаном огледу чине ову реакцију синтетички занимљивом и наводе на закључак да би подељена ћелија могла бити подесна за контролисано ди- и трихлоровање. То се једноставно постиже контролом времена електролизе. Међутим, огледи са утрошком електрицитета од 4 (дихлоровање), 6 (трихлоровање) и  $10 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$  (велики вишак генерисаног хлора) дали су реакционе смесе које садрже практично све могуће изомере (укључујући и 2,4,5-трихлорофисцион, **51**), као и значајне количине неидентификованих производа (13,7 у условима дихлоровања, 20,8 при трихлоровању и чак 38,6% при хлоровању вишком хлора) (видети Табелу 3.1, огледи 4, 5 и 6). Како се те смесе тешко раздвајају - реакција није занимљива са тачке гледишта органске синтезе.

Електрохемијско монохлоровање фисциона ( $2 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) у дихлорметану као растварачу, у коме се овај антрахинон много боље раствора него у сирћетној киселини, неочекивано се одвија уз ниже искоришћење струје и уз знатно нижу региоселективност. На пример, електролизом **48** у дихлорметану при константној јачини струје, у неподељеној електролитичкој ћелији само 4% фисциона подлеже хлоровању (дајући 4-хлорфисцион, **49b**, Табела 3.2, оглед 1), док се остатак може изоловати из реакционе смеше непромењен. Електролиза под истим условима уз утрошак од  $6 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$  електрицитета даје смесу производа са већим садржајем дихлорованих фисциона (**50a** и **50b**) и неидентификованих производа од оне добијене са сирћетном киселином као растварачем, при чему је однос монохлорованих деривата  $49a/49b = 22,5:77,5$  (Табела 3.2, оглед 2). С друге стране, електролиза у подељеној електролитичкој ћелији са истим утрошком електрицитета ( $2 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) даје смесу која садржи чак 30,5% неизреагованог супстрата (Табела 3.2, оглед 3). Електролизе изведене под условима за ди- и трихалогеновање у подељеној ћелији (Табела 3.2, огледи 4 и 5) дају сложене смесе





**Слика 3.3.** Фрагменти  $^1\text{H}$  NMR спектра реакционих смесе (добитних у сирћетној киселини) у области сигнала хидроксилних протона

производа, као и у случају сирћетне киселине. Међутим, електролиза уз утрошак  $10 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$  електрицитета (Табела 3.2, оглед 6) даје смесу која садржи 63,5% 2,4,5-трихлорфисциона (**51**), која се, за разлику од одговарајућег огледа у сирћетној киселини као растварачу, може раздвојити стубном хроматографијом.

У реакционим смешама монохлоровања изведених током ових истраживања нису нађени ни трагови друга два могућа региоизомера - 5- и 7-хлорфисциона.<sup>8</sup> Претпоставља се да је таква селективност последица различите стабилности одговарајућих интермедијерних аргенијум-јона (услед делокализације позитивног наелектрисања) који настају након напада честица „позитивног хлора“ на  $\pi$ -електронски облак фисциона. Оба „спољашња“ бензенова прстена у молекулу фисциона подједнако су активирана

<sup>8</sup>Као што је приказано на Сликама 3.3 и 3.4, сигнали за хидроксилне водоникове атоме и фисциона и његових халогенованих деривата оштри су синглети, који би се сигурно приметили у  $^1\text{H}$  NMR спектру да су ова једињења била присутна. Увођење атома хлора у молекуле фисциона или у молекуле његових већ хлорованих деривата не утиче значајно на хемијска померања заосталих протона, али је разлика довољна да се јасно препознају сигнали протона несупституисаног, монохлор- и дихлорфисциона (Слике 3.3 и 3.4).

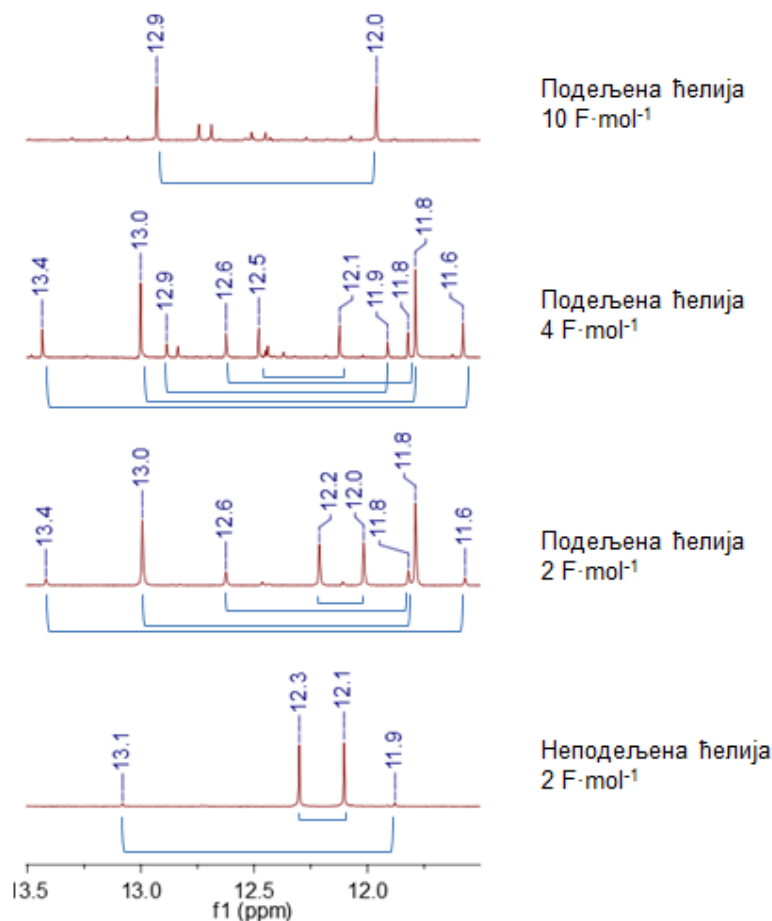
хидроксилним групама и деактивирана С=О групама за електрофилну супституцију, али бензенов прстен који носи метокси-групу нешто више је активиран него прстен који носи метил-групу. Као што се може видети на Слици 3.5, јони који настају везивањем електрофила у положаје 2 и 4 (**IX**<sub>A-д</sub>, односно **X**<sub>A-д</sub>) имају по једну резонанциону структуру више (**IX**<sub>д</sub> и **X**<sub>д</sub>) од одговарајућих јона насталог везивањем електрофила у положаје 5 и 7 (**XI**<sub>A-г</sub>, односно **XII**<sub>A-г</sub>) (преовладавање производа **49б** у односу на **49а** има разлоге стерне природе). Код дихлоровања увек је 2,4- (**50а**) мање заступљен од 4,5-дихлорфисциона (**50б**), али **50б** не превлађује у мери у којој монохлорфисцион **49б** превлађује у односу на монохлорфисцион **49а**. То наводи на закључак да **50а** настаје из **49а** и **49б** (видети Схему 3.1), док **50б** настаје само из **49б** (пошто други монохлорфисцион који би могао да га да - 5-хлорфисцион (чији је прекурсор јон **XI**) и не настаје). Колики је допринос метокси-групе стабилизацији одговарајућих аренијум-јона најбоље сведочи чињеница да се при дихлоровању (електролиза уз утрошак 4 F·mol<sup>-1</sup> електрицитета) не добија дихлорфисцион **50в**. Наиме, чак и кад носи атом хлора у положају 2 – прстен који носи метокси-групу радије подлеже нападу следећег електрофила него онај који носи метил-групу. Како **50б** настаје (и) из **49б**, јасно је да хлор у положају 4 деактивира положај 2 за приступ следећег електрофила у довољној мери да он истовремено напада и положај 5, а да хлор у положају 2 не деактивира положај 4 толико да би се паралелно одвијала супституција у положају 5.

**Табела 3.2.** Електрохемијско хлоровање фисциона (**48**) у дихлорметану

Број огледа	Реакциони услови (растварач/ћелија/ F·mol <sup>-1</sup> )	Расподела производа (%) <sup>a)</sup>						
		<b>48</b>	<b>49а</b>	<b>49б</b>	<b>50а</b>	<b>50б</b>	<b>51</b>	н.п. <sup>b)</sup>
<b>1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /неподељена/2	96,0	-	4,0	-	-	-	-
<b>2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /неподељена/6	-	17,4	59,8	2,0	15,8	-	5,0
<b>3</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /подељена/2	30,5	9,1	56,4	3,5	<1	-	<1
<b>4</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /подељена/4	-	14,5	39,0	15,4	16,5	7,4	7,2
<b>5</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /подељена/6	-	5,9	9,4	10,8	15,5	23,3	35,1
<b>6</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /подељена/10	-	-	-	-	-	63,5	15,8

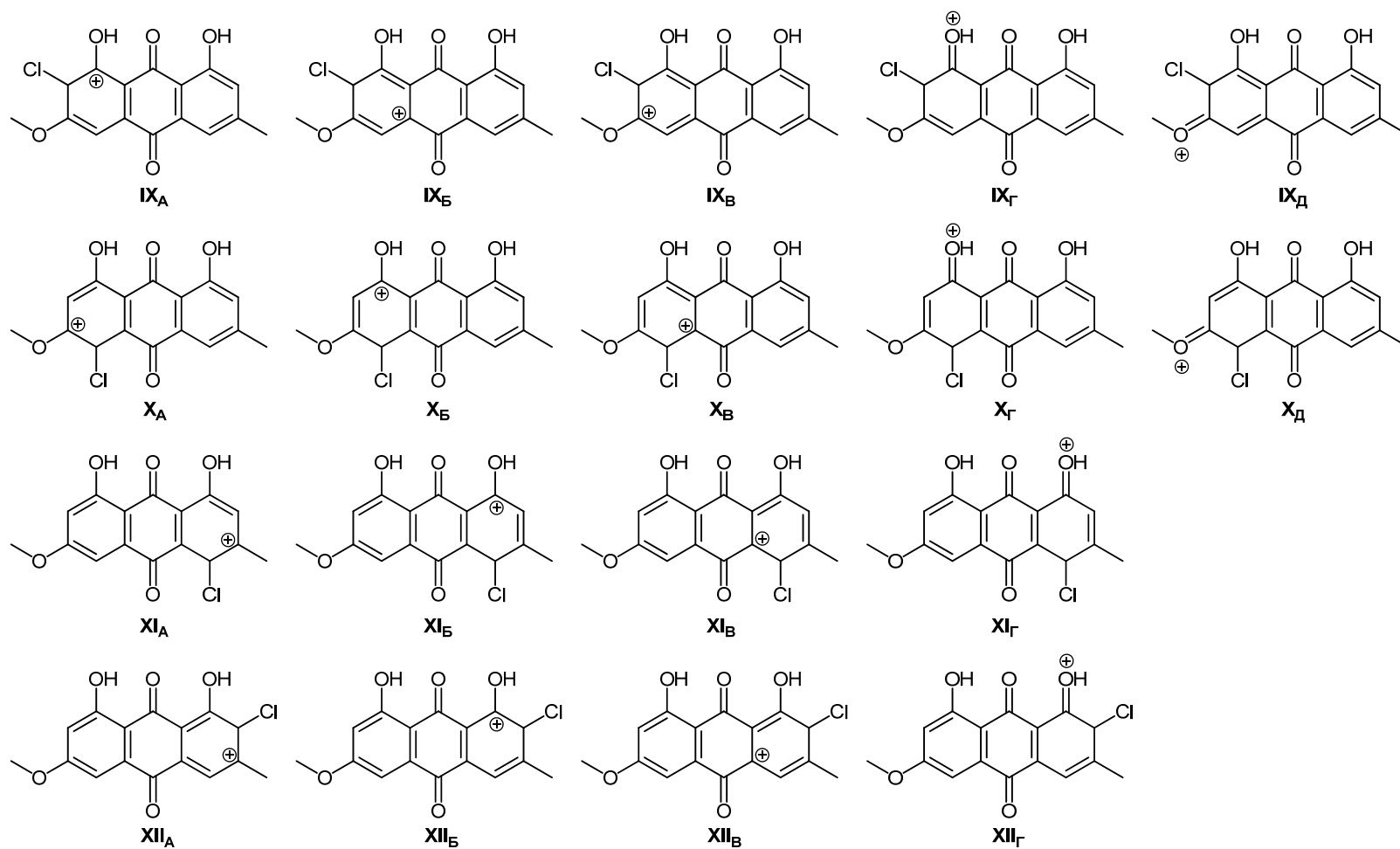
<sup>a)</sup> Одређена на основу анализе <sup>1</sup>H NMR спектра (видети фусноту 7, на страни 9).

<sup>b)</sup> Неидентификовани производи.



**Слика 3.4.** <sup>1</sup>H NMR за протоне хидроксилне групе реакционе смесе након електролизе у дихлорметану

На основу литературних података региоселективност дихлоровања фисциона може да се објасни и кинетичким параметрима. Наиме, нађено је да је константа брзине хлоровања 4-хлорфенола у неутралним и киселим срединама знатно већа од константе брзине хлоровања самог фенола [241]. Ово следи из механизма хлоровања фенола у неутралној средини према коме нуклеофил који заиста ступа у реакцију са (електрофилним) хлором није неутрални молекул већ одговарајући фенолатни анјон. Како су хлоровани феноли јаче киселине од фенола, концентрација фенолата који настаје дисоцијацијом хидроксилне групе са већ хлорованог прстена је виша, што одређује региоселективност. На пример, полихлоровани феноли настају и кад се на фенол делује са мање од једног еквивалента хлора [241].



Слика 3.5. Резонантне структуре одговарајућих аренујум катјона насталих након електрофилног напада „позитивних хлоридних“ врста на молекулу фисициона (48)

Резултати добијени током ових истраживања знатно се разликују у погледу региоселективности од оних који су Сарцент и сарадници објавили за хлоровање фисциона класичним поступком [236]. Према њиховом раду, третирањем фисциона раствором хлора у хлороформу у молском односу  $48 / \text{Cl}_2 = 1:1$  добија се **49б** као једини производ у приносу од 88%. Иако су реакциони услови за монохлоровање које су аутори описали нешто другачији од оних под којима је монохлоровање спроведено током ових истраживања, оволика разлика у региоселективности монохлоровања представља изненађење. Треба нагласити да је у поменутом раду једињење **49б** изоловано рекристализацијом (из смесе растварача метанол/хлороформ) [236], па је нешто фрагилина (**49а**) можда заостало у матичном раствору, што је ауторима могло да промакне. Но, и поред тога, мора се рећи да је „класично монохлоровање“ нешто ефикасније од (овде описаног) електрохемијског у погледу приноса једињења **49б**.

Међутим, предности електрохемијског халогеновања огледају се у краћем времену реакције (класично хлоровање око пола грама супстрата траје 18 часова), знатно безбеднијем и једноставнијем извођењу (за класично хлоровање неопходно је прављење раствора познате концентрације гасовитог хлора у хлороформу или коришћење хлора из боца под притиском) и стопостотном „атомском искоришћењу“ хлора у реакцији (код класичног хлоровања само један од два атома из молекула хлора улази у састав коначног производа, а код електрохемијског настали хлорид се поново оксидује до хлора).

### 3.2 Синтеза ( $\pm$ )-куркуменског етра (**52**)

Куркуменски етар (**52**) је изолован из биљне врсте *Thuja orientalis* [242, 243] као (*R*)-(+)-енантиомер и до сада је објављена само једна његова синтеза у оптички чистом стању: у подухвату од тринаест корака (укључујући разлагање рацемске смесе интермедијарне карбоксилне киселине) остварен је укупан принос од свега 3% [244]. С друге стране, постоје четири саопштења о синтези рацемске смесе ( $\pm$ )-**52** [245-248], при чему прву [245] аутори друге нису могли да понове [246]. У две следеће синтезе кључни интермедијери били су 2-метил-6-(4-метилфенил)хептан-2,6-диол [246] и 3-фенилтио-2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ол [247], који су под дејством  $\text{HCOOH}$ , односно  $\text{CF}_3\text{COOH}$  дали жељени етарски скелет. Најновија синтеза ( $\pm$ )-**52** остварена је у девет ступњева уз укупан принос од 7%, а у кључном кораку обухвата интрамолекулску Хекову (Hesk) реакцију [248].

Деривати тетрахидропирана (као што је етар **52**), и кад се изузму (пиранозни) угљени хидрати, веома су заступљени у природи. Постоји стално интересовање за синтезу ових једињења, између осталог и зато што бројни природни производи чија структура обухвата овај циклични етар показују антибактеријску, антифугалну, антивирусну, неуротоксичну и цитотоксичну активност [249-252]. У том циљу, развијено је много синтетичких поступака, а међу њима значајно место заузимају интрамолекулске циклизације одговарајућих незасићених алкохола са подесним растојањем између двеју функционалних група. Ова циклизација остварује се дејством различитих електрофилних реагенаса, какви су електрофилни селенски реагенси, пре свега фенилселенил-халогениди. Од прве фенилселеноетерификације помоћу фенилселенил-хлорида (изведене 1977.) [253] до краја прошлог века објављено је мноштво радова о примени те реакције у синтези, нарочито у синтези природних производа, што је систематизовано у неколико изванредних ревијалних чланака [254-257].

Улога фенилселенил-халогенида у овим циклизацијама заснива се на реакцији фенилселенил-катјона са двогубом везом, која даје еписеленијум-катјон подложен интрамолекулском нуклеофилном нападу хидроксилног кисеоника, као што је приказано на Схеми 3.2. И поред тога што токсичност фенилселенил-халогенида не сме да се заборави, ова реакција је стекла велику популарност због веома благих реакционих услова под којима се изводи, због високе хемо- и региоселективности, као и због тога што селен може лако да се уклони из добијеног молекула након завршене циклизације (редукцијом (хидрогенолизом) помоћу *Ra*-Ni или оксидативним путем, помоћу  $H_2O_2$ , при чему се гради  $C=C$  веза) [254-257].

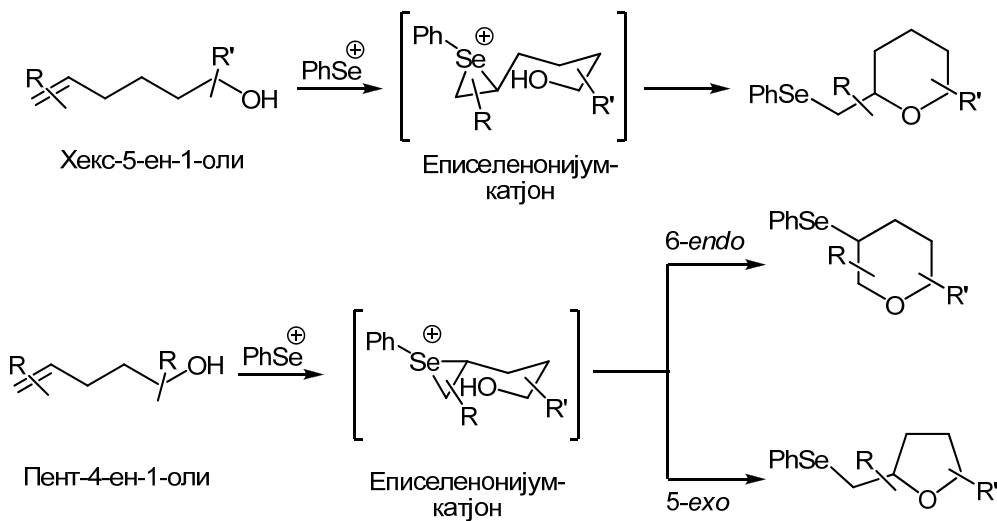


Схема 3.2. Циклоетерификација преко селенил-катјона

Два типа незасићених алкохола могу да се користе за синтезе деривата тетрахидропирана - 5-алкен-1-оли и 4-алкен-1-оли (Схема 3.2). Први могу да граде само тетрахидропиранске етре, а други, у зависности од одређених структурних чиниоца, могу да граде и тетрахидропиране и тетрахидрофуране. Пошто се реакција одвија према Марковниковљевом правилу, приликом планирања синтезе цикличних етара треба имати у виду електронску и стерну природу олефинског система, као и природу карбинолног угљениковог атома [254-260].

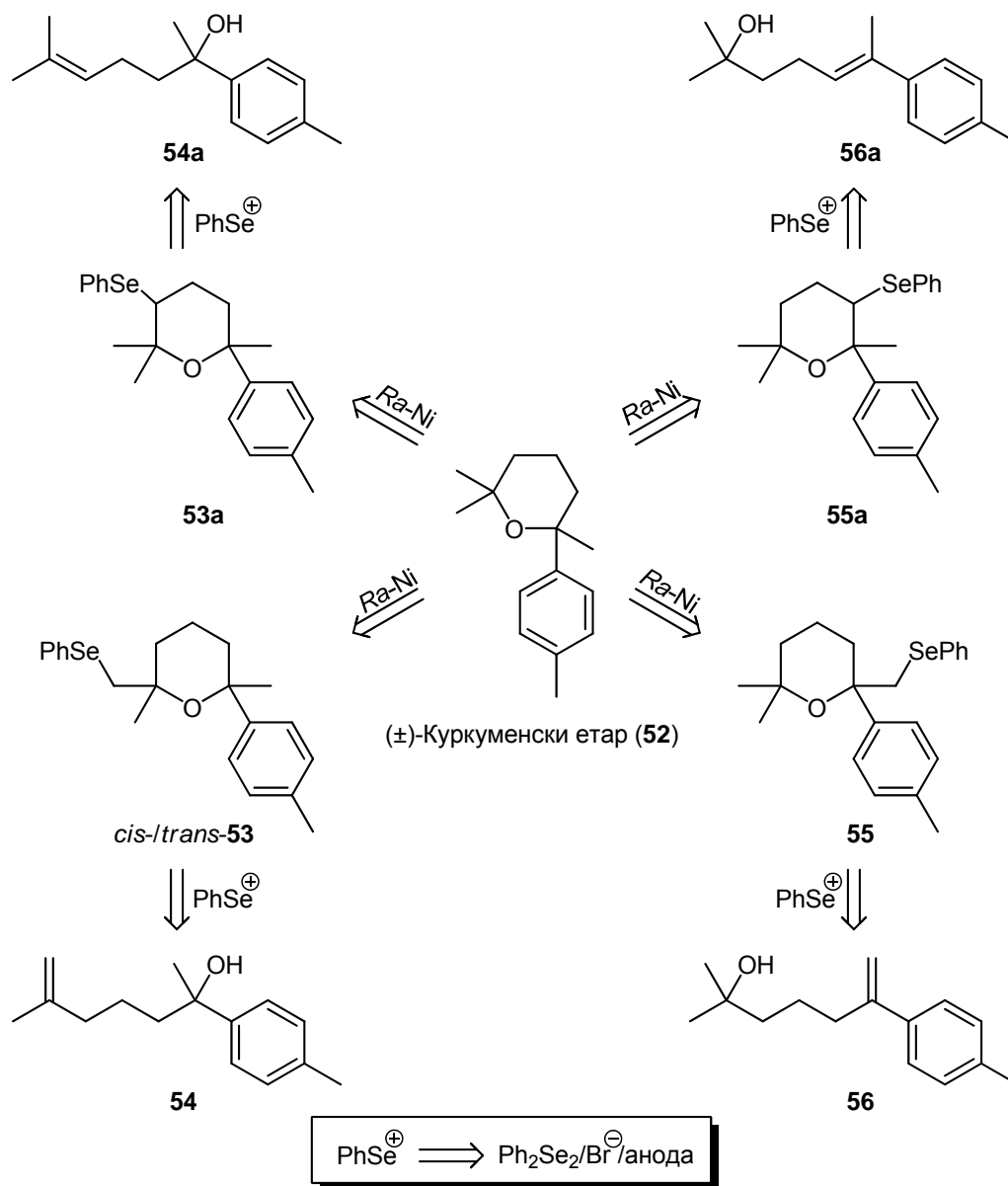


Схема 3.3. Синтетички пут (±)-куркуменског етра (**52**)

Следећи постављене циљеве ове дисертације, синтеза куркуменског етра **52** смишљена је тако да се прво направи један или више незасићених алкохола који садрже један од ова два алкенолска система, што би, у кључној фази синтезе, омогућило интрамолекулску циклизацију под дејством фенилселенил-катјона. Као што је већ поменуто, овај катјон се обично генерише из фенилселенил-халогенида, али је за ова истраживања одабрано (међу синтетичарима мање популарно) електрохемијско генерисање из мање агресивног, јефтинијег и реагенса којим се знатно лакше рукује – дифенил-диселенида ( $C_6H_5SeSeC_6H_5$ ;  $Ph_2Se_2$ ) [258-260].

Ретросинтетичка анализа (Схема 3.3) показала је да постоје четири незасићена алкохола (**54**, **54a**, **56** и **56a**) који интрамолекулском циклизацијом под дејством фенилселенил-катјона могу (теоријски) да дају одговарајуће  $\beta$ -фенилселенилетре (**53**, **53a**, **55** и **55a**), чија би хидрогенолиза дала ( $\pm$ )-**52**. Алкеноли **54** и **56** садрже алка-5-ен-1-олске системе, па могу да граде само тетрахидропиранске етре и, рекло би се, подједнако су добри као кључни интермедијери за ову синтезу. С друге стране, алкеноли **54a** и **56a** садрже алк-4-ен-1-олске системе, а ранија искуства, стечена у овој области у нашим лабораторијама, показала су да се интрамолекулска фенилселеноетерификација терцијарних алкохола са овим системом не одвија (из стерних разлога) по Марковниковом правилу, па даје смесе тетрахидропиранских и тетрахидрофуранских етара [260]. Зато су за даље планирање синтезе ( $\pm$ )-**52** одабрани алкохоли **54** и **56**.

### 3.2.1 Синтеза ( $\pm$ )-**52** из 6-метил-2-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола (**54**)

Синтезу алкохола **54** није тешко испланирати, пошто се он може добити Грињаровом (Grignard) реакцијом на два једноставна начина, полазећи од једињења која су или трговачки доступна или се лако могу синтетисати: из (i) 4-метилацетофе-

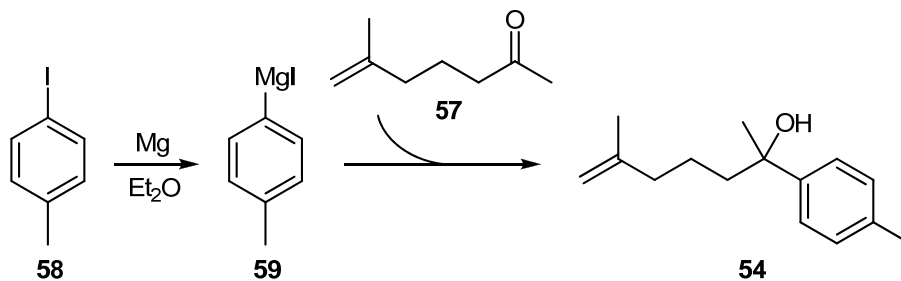
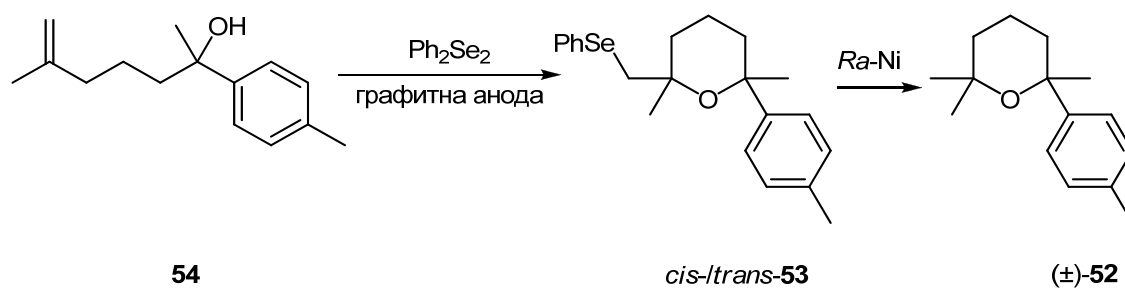


Схема 3.4. Синтеза алкохола **54**



нона и (4-метилпент-4-енил)магнезијум-халогенида и (ii) 6-метилхепт-6-ен-2-она (**57**) и *p*-толилмагнезијум-халогенида. Други начин је, очигледно, привлачнији, пошто су и кетон **57** и *p*-јодтолуен трговачки доступани, па је тај пут и одабран. Реакција је изведена према описаној процедури [261], тако што је у раствор Грињаровог реагенса, добијеног из магнезијума и *p*-јодтолуена у сувом етру, пажљиво укапан кетон **57** (Схема 3.4). 6-Метил-2-*p*-толилхепт-6-ен-2-ол-1 (**54**) је добијен у приносу од 75%.

Кључна фаза синтезе ( $\pm$ )-куркуменског етра (**52**), односно формирања хетероцикличног скелета овог једињења, изведена је тако што је раствор алкохола **54**, дифенил-диселенида и LiBr у MeCN (**54**/Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> = 1:0,5) подвргнут електролизи при константној јачини струје (100 mA) (Схема 3.5). Реакција је изведена у неподељеној електролитичкој ћелији, користећи графит као аноду и бакар као катоду, а након уобичајене обраде и хроматографског одвајања нешто неизреагованог дифенил-диселенида (на стубу SiO<sub>2</sub>; хексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (v/v)) добијена је смеша диастереоизомерних  $\beta$ -фенилселенилетара *cis*-**53** и *trans*-**53**, у укупном приносу од 61% и у приближно истим количинама (тачније, *cis*-**53**/*trans*-**53** = 1:1,9, што је одређено анализом <sup>1</sup>H-NMR спектра смесе).



**Схема 3.5.** Синтеза ( $\pm$ )-куркуменског етра (**52**) из алкохола **54**

Два етра су раздвојена стубном хроматографијом (SiO<sub>2</sub>; хексан/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2:1 (v/v)) за потребе спектроскопске карактеризације, али диастереоселективност ове реакције нема утицаја на коначни стереохемијски исход синтезе етра **52**, пошто се хиралност угљениковог атома који носи (фенилселенил)метил-групу губи хидрогенолизом, па оба диастереоизомера дају исти производ. Зато је смеша након издвајања неизреагованог дифенил-диселенида подвргнута хидрогенолизи у проточном реактору (у коме се водоник генерише електролизом воде; *ThalesNano H-cube*<sup>TM</sup>) уз *Ra*-Ni као катализатор (енг. *Ra*-Ni cartridge). ( $\pm$ )-Куркуменски етар (**52**)

добијен је у приносу од 95%, или у укупном приносу у односу на најскупљи реагент - незасићени кетон **57** - од 43%.

### 3.2.2 Синтеза ( $\pm$ )-**52** из 2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола (**56**)

Као што је ретросинтетичка анализа ( $\pm$ )-куркуменског етра (**52**) показала (Схема 3.3), 2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ол (**56**) је, такође, подесан за синтезу одговарајућег  $\beta$ -фенилселениетра који хидрогенолизом даје циљни молекул. Међутим, синтеза овог алкенола није тако једноставна као синтеза алкенола **54**, пошто одговарајући кетони и/или халогениди потребни за добијање Грињаровог реагенса нису лако доступни: трговачки су недоступни 6-*p*-толилхепт-6-ен-2-он (који би реакцијом са метилмагнезијум-јодидом дао **56**) и 4-*p*-толилпен-4-енилбромид (или какав други халогенид, из којих би се добио одговарајући Грињаров реагенс за реакцију са ацетоном и синтезу **56**). После претраге литературних података урађена је ретросинтетичка анализа алкенола **56**, која је приказана на Схеми 3.4 и води до 5-*p*-толил-5-оксопентанске киселине (**61**), једињења које није комерцијално доступно, али је описано у литератури [262, 263]. Кључна фаза ове синтезе је увођење метиленске

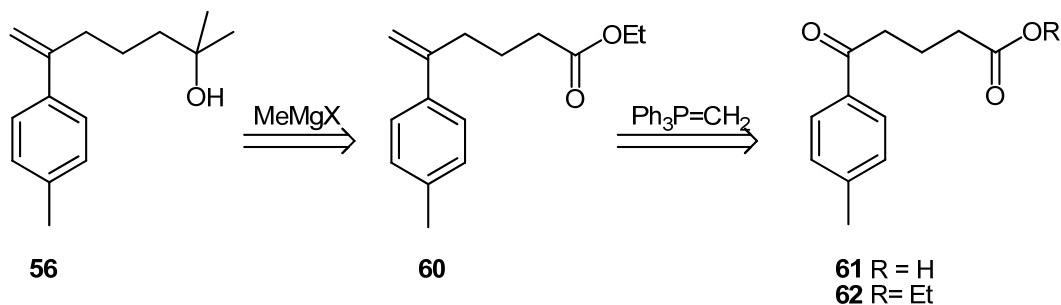


Схема 3.6. Ретросинтетичка анализа алкенола **56**

групе Витиговом (Wittig) реакцијом етил-естра ове кетокиселине и метилиден-трифенилфосфорана, тако да се добија етил-естар 5-*p*-толилхекс-5-енске киселине (**60**), који Грињаровом реакцијом са два мол-еквивалента метилмагнезијум-јодида може да награди алкенол **56** (Схема 3.6).

Синтеза је започета Фридел-Крафтсовим (Friedel-Crafts) ациловањем толуена (**63**) са анхидридом глутарне киселине (**64**; Схема 3.7) [262, 263], тако да је добијена кетокиселина **61** (80%), која је естрификована етанолом (у присуству каталитичких

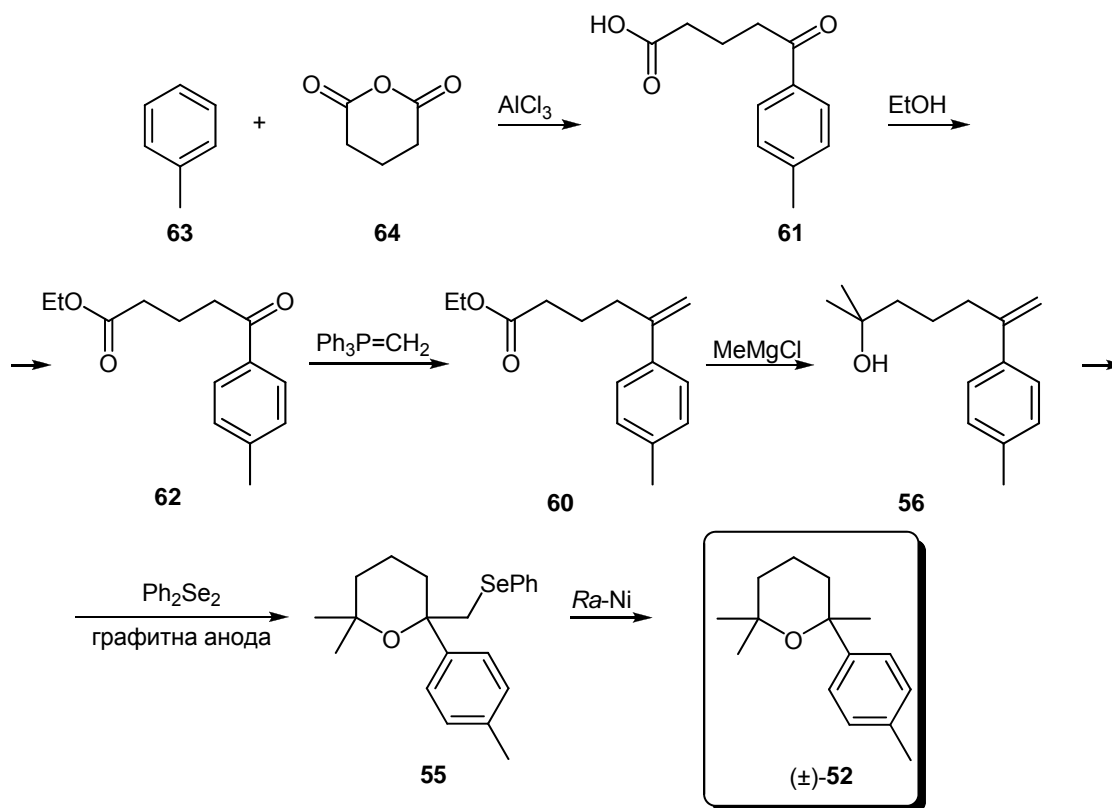
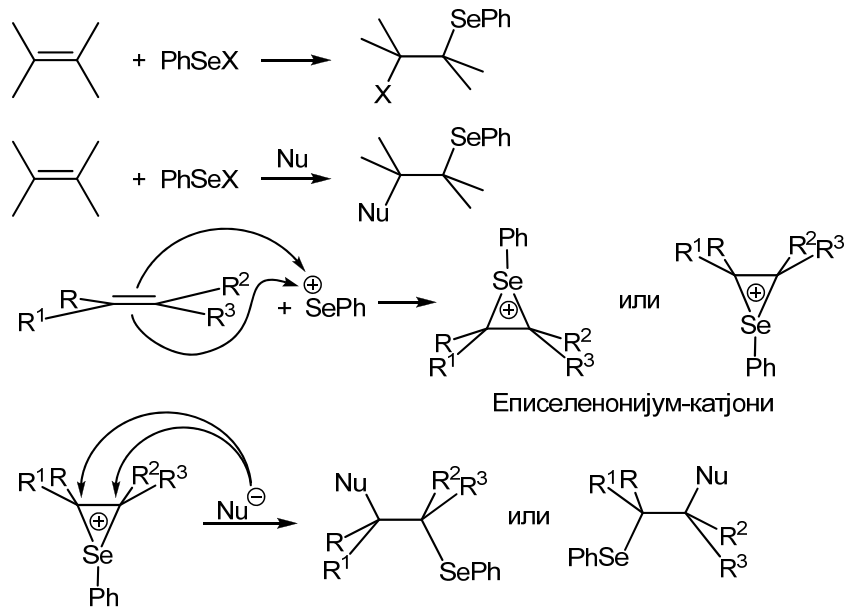


Схема 3.7. Синтеза ( $\pm$ )-куркуменског етра заснована на алкенолу **56**

количина *p*-тулуенсулфонске киселине [264]), дајући кетоестар **62** (98%). Из кетоестра **62** добијен је Витиговом реакцијом [265] етил-естар 5-*p*-толилхекс-5-енске киселине (**60**) у приносу од 93%, из кога је, у следећем кораку, Грињаревом реакцијом добијен алкохол **56** (у приносу од 89%). Циклоетерификација овог алкенола (под истим условима као и у случају супстрата **54**) добија се  $\beta$ -фенилселенилетар **55** у приносу од 59%. На крају, редукцијом **55** на *Raney*-Ni добија се циљно једињење, ( $\pm$ )-куркуменски етар (**52**), у приносу од 92%. Према томе, укупан принос ( $\pm$ )-**52** у односу на анхидрид глутарне киселине је 35%.

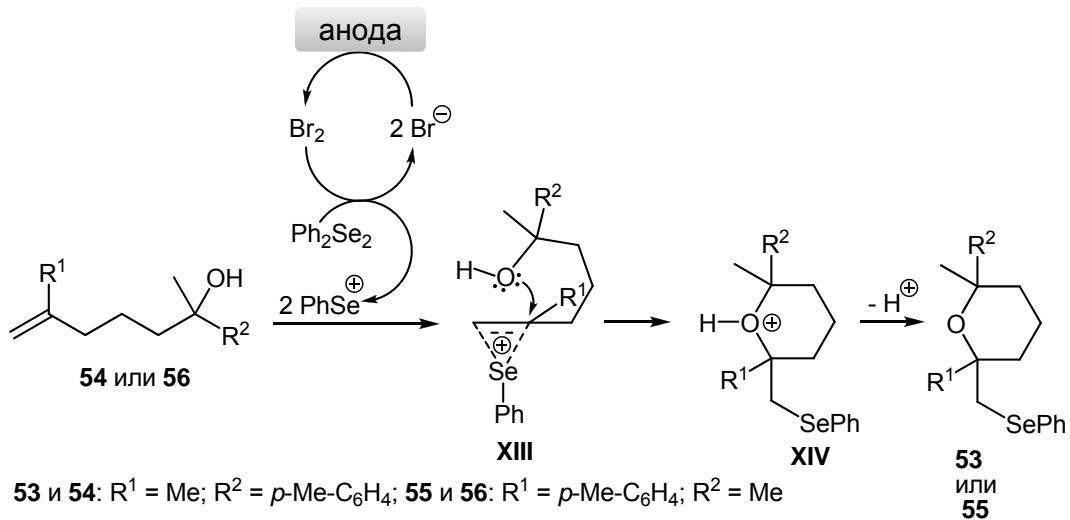
### 3.2.3 Механизам електрохемијске фенилселеноетерификације

Већ дуго је познато да бром лако реагује са дифенил-диселенидом [266] дајући фенилселенил-бромид – изванредно електрофилни реагенс који веома лако реагује са олефинима. Адиција фенилселенил-халогенида на олефине заснива се на интеракцији фенилселенил-катјона ( $\text{PhSe}^{\oplus}$ ) са  $\pi$ -електронским облаком двогубе везе и као производ даје 2-фенилселенилалкил-халогениде (Схема 3.8). Међутим, кад се у реакционој



**Схема 3.8.** Реакција фенилселенил-халогенида са олефинима

средици налази и неки нуклеофил, онда се уместо халогена везује тај нуклеофил, што реакцију чини синтетички веома корисном, нарочито зато што је присуство многих функционалних група не омета. Теоријски, ова реакција код несиметрично супституисаних олефина може дати два региоизомера (преко два еписеленијум-катјона Схема 3.8), али реакција строго следи Марковниковљево правило, па се на основу природе супституената и конфигурације олефина лако може предвидети стереохемијски исход реакције [254-257].



53 и 54:  $R^1 = \text{Me}$ ;  $R^2 = p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ ; 55 и 56:  $R^1 = p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$ ;  $R^2 = \text{Me}$

**Схема 3.9.** Механизам електрохемијске фенилселеноетерификације алкенола 54 и 56

Фенилселеноетерификација алкенола **54** и **56** описана у овом раду може се сврстати у класичне електроорганске синтезе са медијатором, а кључни електрохемијски догађај одвија се на аноди, где се бромиди оксидују до брома. Као што је горе описано, бром и присутни дифенил-диселенид граде фенилселенил-бромид, који са алкенолима **54** и **56** даје одговарајуће еписеленонијум-јоне **XIII** и бромидни анјон (Схема 3.9). Бромидни анјон се на аноди поново оксидује до брома и тако обавља улогу медијатора. Хидроксилни кисеоник катјона **XIII** конформационо је довољно близу да изврши нуклеофилни напад на позитивни центар, преко ближег угљениковог атома, дајући оксониијум-јон **XIV**, чије депротоновање даје крајњи производ ове циклизације –  $\beta$ -фенилселенилетар (**53** или **55**).

### **3.3 Анодно генерисање цирконијумових катализатора за Феријеово премештање и хетеро-Мајклову реакцију**

Кад се смишља (и предлаже) неки нови каталитички систем, први корак јесте процена његових предности и недостатка у односу на постојеће, узимајући као параметре за ту процену приносе производа, реакционо време, једноставност извођења реакције, цену и лакоћу припреме катализатора, загађење животне средине, могућност регенерације катализатора итд. Неорганска цирконијумова једињења ( $ZrO_2$ ,  $ZrCl_4$ ,  $ZrOCl_2$  и друга), која су углавном комерцијално доступна или су добро описана у литератури, користе се као катализатори бројних органских синтетичких реакција, као што су Фридел-Крафтсово ациловање [267], Фрисово (Fries) премештање [268], редукције натрујум-борхидридом [269-272], вишекомпонентне конdezације за добијање дихидропиримидинона [273] и  $\beta$ -арил- $\beta$ -меркаптокетона [274], естерификација алифатичних карбоксилних киселина дугог ланца алкохолима [275], Пехманова (Pechmann) реакција [276] и итд. [277-279]. Тако широку примену ова једињења су нашла због одлика као што су висока каталитичка активност, висока стабилност, лакоћа којом се њима рукује и ниска токсичност. Имајући ово у виду, као и искуство у електрохемијском генерисању електрофилних реагенаса [240, 260] и катализатора [280, 281] стечено у нашим лабораторијама, одлучено је да се изуче могућности *in situ* генерисања цирконијумових једињења са аноде од овог метала, која би послужила као катализатори за неку синтетичку реакцију. Одабране су две веома познате и важне синтетичке реакције - Феријеово премештање и конјугована адиција амина и тиола на еноне (хетеро-Мајклова адиција), зато што су цирконијумова једињења интензивно

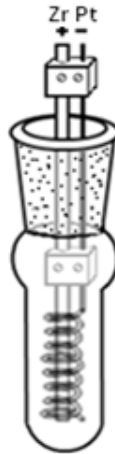
коришћена као катализатори и ових реакција [282-292]. Успех на овом пољу, међутим, не би био важан само у погледу побољшања синтезе три групе једињења које се добијају овим реакцијама (заштићени 2-незасићени гликозиди, односно  $\beta$ -кетосулфиди и  $\beta$ -кетоамини), већ би имала знатно шири значај. Наиме, кад год је потребно постепено дозирање неког чврстог реагенса у реакциону смесу (соли неког метала, на пример), појављују се технички проблеми као што су равномерност додавања, потреба да се реакциони суд отвара у току реакције (и тако реакциона смеша излаже атмосфери), излагање атмосфери саме супстанце која се додаје итд. Зато је развој метода за постепено додавање металних соли у реакциону смесу веома користан за органску синтезу. Генерисање соли са аноде неког метала представља идеалан начин за постепено дозирање тих једињења, јер се у потпуности избегавају сви проблеми наведени горе: нема потребе да се реакциони суд отвара (па се ни реакциона смеша ни додата со не излажу атмосфери), а брзина додавања и количина соли контролишу се једноставно контролом јачине струје и протеклог времена електролизе (тј. количином утрошеног електрицитета).

Феријеово премештање [293] представља најлакши начин за синтезу 2-незасићених деривата шећера (псеудогликала), хиралних једињења која су, због могућности да подлегну бројним реакцијама (као што су хидроксилација, хидрогенизација, епоксидација, аминоксидација, аминоксидација, озонолиза и друге), веома цењени интермедијери у органској синтези. С друге стране хетеро-Мајклова адиција је широко коришћена реакција у органској синтези, јер представља један од најефикаснијих начина за грађење нове везе угљеник-хетероатом [294]. Због тога су, поред већ наведене чињенице да је каталитичка активност цирконијумових једињења у Феријеовом премештању и хетеро-Мајкловој реакцији позната, те две реакцији изабране за ова истраживања.

Примени електрохемијских техника у синтези, што се нарочито односи на оне које укључују било каква електроаналитичка мерења, органски хемичари нису нарочито склони. Један од разлога којим се правдају јесте чињеница да органске лабораторије не поседују опрему неопходну за то. Зато је при планирању ових истраживања уложен приличан напор да се развије једноставан поступак, који би могао да се изведе у било којој лабораторији, као што је ниже описано и да, при томе, буде довољно ефикасан.

Најједноставнији електрохемијски експерименти који се примењују у електроорганској синтези представљају електролизе при константној јачини струје, на

собној температури и у неподељеној електролитичкој ћелији. За ова истраживања одабрана је баш таква ћелија – стаклена посуда са округлим дном снабдевена цирконијумовим штапићем или спиралом као анодом и платинском спиралом као катодом (Слика 3.6). При избору реакционе средине за неку електроорганску синтезу (растварач и електролит) потребно је размотрити читав низ чиниоца, у зависности од природе процеса, а за генерисање катализатора са растворне<sup>9</sup> цирконијумове аноде,



Слика 3.6. Електролитичка ћелија за анодно растварање цирконијума

што је део планираних истраживања, неопхоно је да се испуне следећи захтеви: (i) раствор мора да проводи електричну струју, (ii) реактанти треба да буду растворни у растварачу и (iii) цирконијум мора да буде подложнији оксидацији од било које компоненте система (соли електролита, односно, прецизније, његовог анјона и растварача). Иако није тешко прибавити експерименталне податке који би недвосмислено одговорили на трећи захтев (једноставним волтаметријским мерењима), избор је извршен на основу општепознате чињенице да је перхлоратни анјон отпорнији на оксидацију него било који метал. С друге стране, ацетонитрил спада у групу органских растварача најотпорнијих на оксидацију (његова анодна граница је одређена природом анјона електролита); то је аprotичан растварач високе диелектричне константе ( $\epsilon = 38$ ), која омогућава да се обезбеди електропроводљивост раствора електролита у њему (неколико електролита раствара се и дисосује у ацетонитрилу, међу којима чак и неке неорганске соли). Како је овај растварач већ коришћен за извођење Феријеовог премештања и аза-Мајклове адиције уз цирконијумова једињења

<sup>9</sup>У литератури на нашем језику за ово се користи и израз “жртвујућа анода”, као буквални превод енглеског израза “sacrificial anode”.

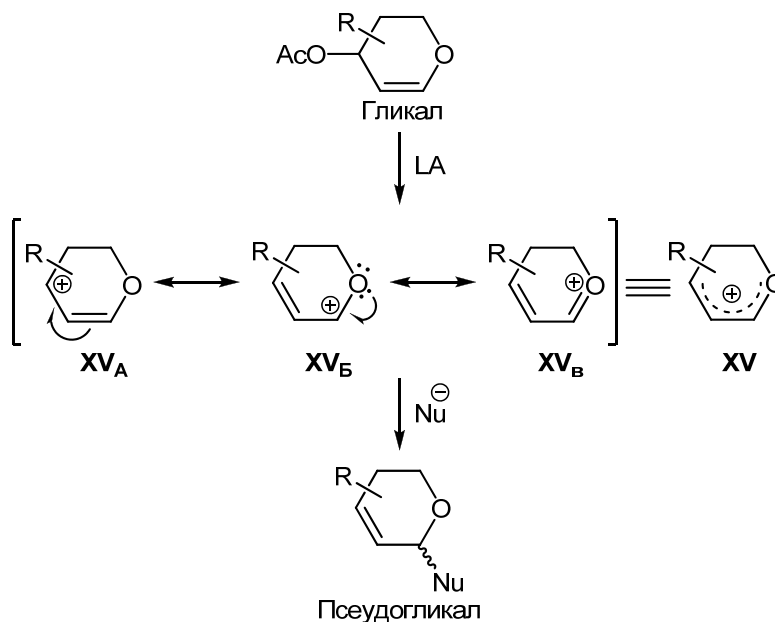
као катализаторе [289, 291, 292], раствор литијум-перхлората у ацетонитрилу изабран је као реакциона средина.

На основу чињенице да се изабране реакције у класичним поступцима углавном изводе на собној температури, коришћењем 10 mol% катализатора [286, 287, 292], одлучено је да се у оквиру ових истраживања изводе експерименти са 1 mmol супстрата, уз утрошак наелектрисања од  $0,4 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$ , односно да се генерише 0,1 mmol неког једињења четворовалентног цирконијума (Zr(IV)).

### 3.3.1 Феријеова реакција

Угљени хидрати су најзаступљенија једињења у природи и имају широку примену у многим областима хемије и биохемије [295-297]. Она су лако доступна у великим количинама, па представљају једну од најзначајнијих класа енантимерно чистих полазних материјала у органској синтези. Угљени хидрати, посебно моносахариди, користе се као извор асиметричних центара (хиралних угљеникових атома који се директно уграђују у структуру жељеног производа) и за асиметричну синтезу (као хирални помоћни реагенси, стереоселективни реагенси, хирални енантиоселективни катализатори и органокатализатори) [298-303]. Незасићени шећери су, као што је горе поменуто, веома цењени интермедијери у органској синтези, пошто су подложни великом броју трансформација [298, 299, 304-308]. 2-Незасићени шећери (псеудогликали) представљају важне хиралне синтетичке блокове који се добијају алилним премештањем гликала, катализованим киселинама, у присуству нуклеофила (Феријеово премештање или Феријеова реакција). Иако је реакција 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала са 4-нитрофенолом (при чему се добија одговарајући псеудоглукал) позната још од 1962. године [309], реакција која је данас позната као Феријеово премештање описана је 1969. године [310]. Према овој процедури, гликали се лако претварају у одговарајуће 2-незасићене гликозиде у присуству бортрифлуорид-етерата ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) као катализатора. Интересовање за ову реакцију од тада стално расте, па се у литератури може наћи мноштво радова који описују разноврсне металне и неметалне катализаторе [293, 306, 311-313] и реакционе услове који су успешно примењени за њено извођење. Када се за ову реакцију користе Луисове киселине (Lewis acids, LA), реакција се одвија тако што у првом ступњу настаје алилни оксокарбенијум-јон (**XV**, Слика 3.7), који је стабилизован учешћем слободног електронског пара ендоцикличног кисеониковог атома у резонанцији, преко мезомерних структура **XV<sub>A</sub>** – **XV<sub>B</sub>**.





Слика 3.7. Феријеово премештање

За изучавање примене катализатора генерисаних *in situ* са растворне цирконијумове аноде за Феријеову реакцију одабрана су два заштићена гликала - 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукал (**65**) и 6-деокси-3,4-ди-*O*-ацетил-*L*-глукал (6-деокси-3,4-ди-*O*-ацетил-*L*-рамнал, **66**) – и четрнаест *S*-нуклеофила (тиоли и тиофеноли **67a-љ**, Схема 3.10). Истраживања су започета електролизом раствора литијум-перхлората у ацетонитрилу у присуству гликала (**65**) и тиола **67a** (**65/67a** = 1:2), при константној јачини струје (20 mA), у неподељеној електролитичкој ћелији (Слика 3.6). Међутим, кратко време након почетка електролизе почели су нагло да расту укупан електрични напон на електродама и температура реакционе смесе (скоро до кључања), па електролиза није могла да се спроведе до потребног утрошка од 0,4 F·mol<sup>-1</sup><sup>10</sup> електрицитета. Примећено је, такође, да се бистар раствор претвара у суспензију, што очигледно значи да се оксидацијом металног цирконијума добија неко једињење овог метала нерастворно у ацетонитрилу, које таложењем на аноди пасивизира ову электроду. Зато електрични отпор расте, а последица тога је пораст укупног електричног напона и температуре реакционе смесе. Да би се ово избегло, ћелија је смештена у ултразвучно купатило, у очекивању да ће се на тај начин исталожено једињење „отресати“ са површине аноде и померити у дубину раствора, где би требало да одигра своју каталитичку улогу. Показало се да је овај „маневар“ делотворан, па је

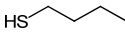
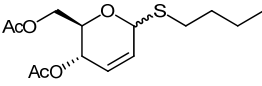
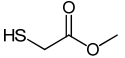
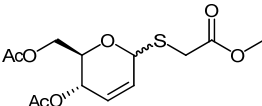
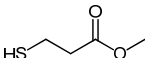
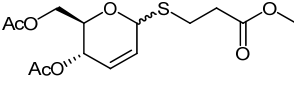
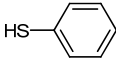
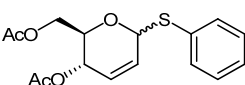
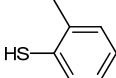
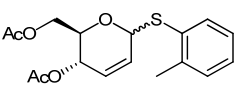
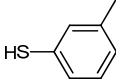
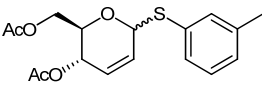
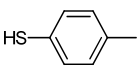
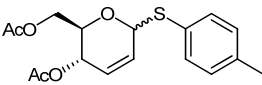
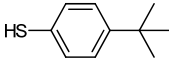
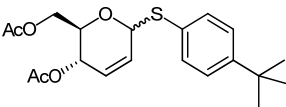
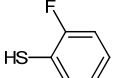
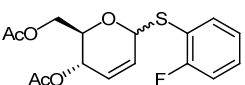
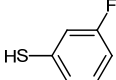
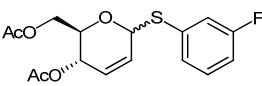
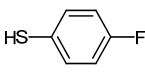
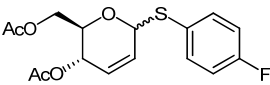
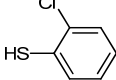
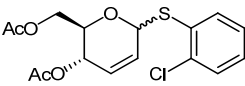
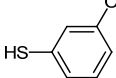
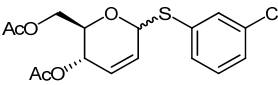
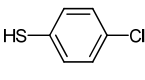
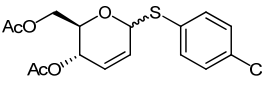
<sup>10</sup>Пошто је за реакцију коришћен 1 mmol супстрата **65**, потребно је било да се кроз раствор пропусти 38,3 C електрицитета, да би се генерисао 0,1 mmol Zr(IV), тј. 10 mol%.



смеса утврђено је, на основу мале вредности интеграла сигнала олефинских протона, да оне садрже углавном засићена једињења (и не садрже ни полазни гликал **65** ни очекиване псеудогликале **68ж** и **68з**). Очигледно, уместо Феријеовог премештања, догодила се адиција тиофенола, која теоријски може да да неколико регио-, односно стереоизомера. Детаљно претраживање литературе показало је да је слична реакција већ описана: гликали подлежу адицији неких нуклеофила (алкохола) у присуству цирконијумових једињења као катализатора ( $\alpha$ -цирконијум-сулфофенилфосфонат-метанфосфонат у присуству LiBr), при чему настају одговарајући 2-деоксигликозиди [289]. Међутим, међу производима реакције која је овде описана нису нађена таква једињења. GC-MS анализа (гасна хроматографија са масеном детекцијом) показала је да се ове смесе састоје углавном од четири једињења која у својој структури садрже по две арил-групе, што значи да се адиција врши тек након што се Феријеово премештање одиграло (**70ж**, Схема 3.11). Иако хроматографијом на стубу из реакционих смеса нисмо успели да издвојимо чиста једињења овог типа, пажљивом анализом NMR спектра (1D и 2D) реакционих смеса и фракција добијених хроматографијом на стубу, она су успешно идентификована као производи селективне адиције тиофенола (нуклеофил се везује искључиво за положај 3) на двогубу везу псеудогликала. Као врло мало заступљени производи ове реакције на исти начин су идентификована и четири (стереоизомерна) једињења са енол-тиоетраском структуром (**71ж**) и два алилна тиокетала (**72ж**). Идентификација (и ниска заступљеност) ових једињења (**71** и **72**) наговестила је објашњење селективности настајања једињења **70ж**. Наиме, она настају отварањем псеудогликала (добијеног у првој фази реакције) дејством цирконијумовог катализатора, преко алилног карбокатјона подложног нападу нуклеофила у положај 1 и 3 (дајући једињења **71** и **72**). Слично отварање и затварање прстена псеудогликала при условима Феријеове реакције (такође уз вишак тиофенола), које даје производе аналогне једињењима **70**, описано је у литератури [314], а сматра се да су мале количине воде у реакционој средини неопходне за адицију тиофенола.

Ослањајући се на ова разматрања, истраживања су настављена са промењеном стехиометријом реакције, а она су показала да је неуспех у синтези псеудогликала **68ж** и **68з**, у ствари, последица примењених реакционих услова. Кад се реакција изведе у молском односу реактаната  $65/67 = 1:1$  (уз вишак нуклеофила од 5%) и када се реакциона смеса изложи дејству ултразвучних таласа само 10 минута након електролизе, одговарајући псеудогликали добијају се у високим приносима (Табела 3.3,

Табела 3.3. Синтеза псеудогликала **68а-љ**

Број огледа	Нуклеофил	Псеудогликал	Принос (%) <sup>a</sup>	Однос $\alpha/\beta$ <sup>b</sup>	
1		<b>67а</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68а</b>	70	4,000
2		<b>67б</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68б</b>	85	3,000
3		<b>67в</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68в</b>	81	3,000
4		<b>67г</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68г</b>	89	3,762
5		<b>67д</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68д</b>	85	4,882
6		<b>67ђ</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68ђ</b>	70	3,762
7		<b>67е</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68е</b>	70	4,556
8		<b>67ж</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68ж</b>	73	3,167
9		<b>67з</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68з</b>	77	5,250
10		<b>67и</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68и</b>	70	4,882
11		<b>67ј</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68ј</b>	72	3,545
12		<b>67к</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68к</b>	80	4,882
13		<b>67л</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68л</b>	78	4,556
14		<b>67љ</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>68љ</b>	80	4,556

<sup>a)</sup> Принос одређен у односу на полазни глукал **65**.

<sup>b)</sup> Одређен на основу <sup>1</sup>H NMR спектра.

огледи 8 и 9).<sup>11</sup> Очигледно је да дуже излагање ултразвучним таласима и вишак нуклеофила у неким случајевима узрокују адицију овог на двогубу везу добијених псеудогликала према предложеном механизму.

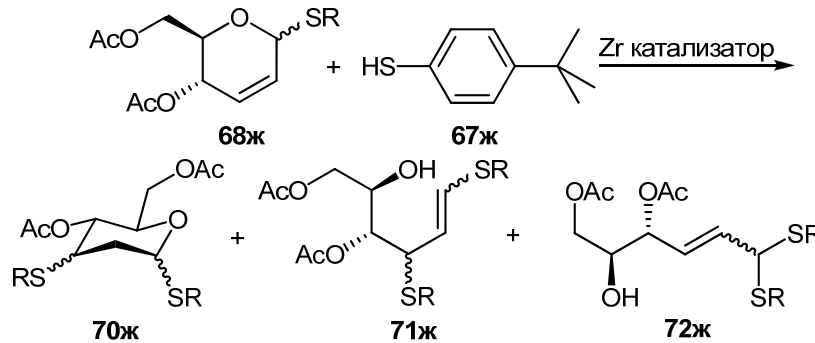


Схема 3.11. Адиција тиофенола **67ж** на псеудогликале  $\alpha$ - и  $\beta$ -**68ж**

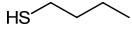
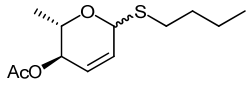
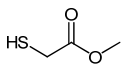
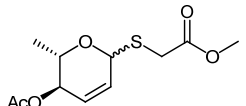
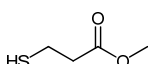
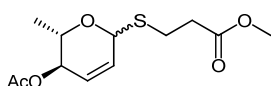
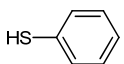
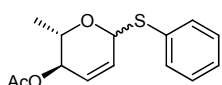
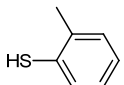
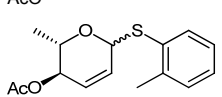
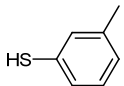
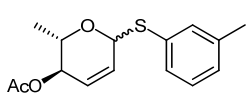
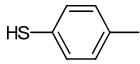
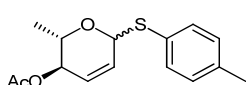
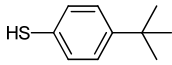
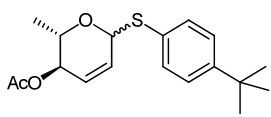
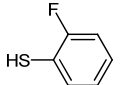
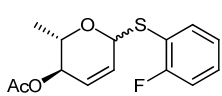
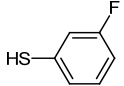
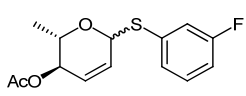
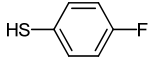
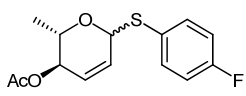
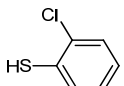
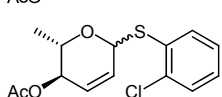
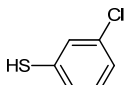
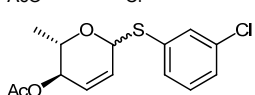
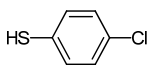
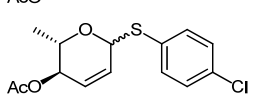
Нађени реакциони услови (молски однос реактанта **65/67** = 1:1 и дејство ултразвучних таласа од 10 min) примењени су, потом, за реакцију свих тиола (**67а-в**) и тиофенола (**67г-љ**) са глукалом **65**. Добијени резултати приказани су у Табели 3.3 и показују да овај поступак омогућава синтезу псеудогликала **68а-љ** у високом приносу, уз знатну доминацију  $\alpha$ -аномера (просечан однос аномера је  $\alpha/\beta = 4,129$ ).

Под истим реакционим условима, спроведена је реакција Феријеовог премештања са 6-деокси-3,4-ди-*O*-ацетил-*L*-глукалом (3,4-ди-*O*-ацетил-*L*-рамналом, **66**, Схема 3.10). Добијени резултати приказани су у Табели 3.4 и показују да је Феријеово премештање овог гликала под дејством анодно генерисаног цирконијумовог катализатора чак нешто успешније него у случају глукала **65**. Наиме, одговарајући псеудогликали **69а-љ** добијени су у нешто вишим приносима, а реакција је осетно селективнија (просечан однос аномера је  $\alpha/\beta = 8,740$ ).

Коначно, Феријеова реакција је изведена и у присуству једног *C*-нуклеофила – алилтриметилсилана **67м** (Схема 3.12). Оба глукала (**65** и **66**) дају одговарајуће деривате дихидропирана тзв. „*C*-глукозиде“, у високим приносима. Интересантно је да оба гликала овом реакцијом дају само по један диастереоизомер, тј. одговарајуће „ $\alpha$ -аномере“ (*2R,3S,6R*)-6-алил-2-ацетоксиметил-3,6-дихидро-2*H*-пиран-3-ил-ацетат (**68м**) и (*2S,3R,6S*)-6-алил-2-метил-3,6-дихидро-2*H*-пиран-3-ил-ацетат (**69м**).

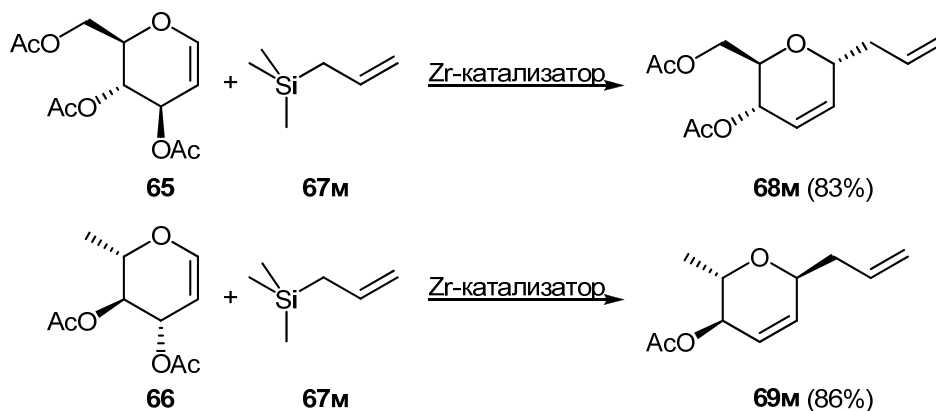
<sup>11</sup>Први експерименти били су посвећени анодном генерисању  $Zr(IV)$  за аза-Мајклову реакцију (што ће бити описано касније). Ова реакција је успешна (потпуни утрошак полазног конјугованог енона) само када су реактанти у односу енон/амин = 1:2 и излагањем реакционе смесе ултразвучним таласима након електролизе бар још 30 минута. По инерцији, тај приступ је примењен на тиа-Мајклову адицију и, очигледно погрешно, на Феријеову реакцију.

Табела 3.4. Синтеза псеудогликала **69а-љ**

Број огледа	Нуклеофил	Псеудогликал	Принос (%) <sup>а</sup>	Однос $\alpha/\beta$ <sup>б</sup>	
1		<b>67а</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69а</b>	77	6,692
2		<b>67б</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69б</b>	88	6,692
3		<b>67в</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69в</b>	85	9,000
4		<b>67г</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69г</b>	78	11,50
5		<b>67д</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69д</b>	82	13,20
6		<b>67ђ</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69ђ</b>	83	15,67
7		<b>67е</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69е</b>	91	6,692
8		<b>67ж</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69ж</b>	79	11,50
9		<b>67з</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69з</b>	85	7,333
10		<b>67и</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69и</b>	85	4,556
11		<b>67ј</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69ј</b>	96	5,667
12		<b>67к</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69к</b>	87	11,50
13		<b>67л</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69л</b>	96	5,667
14		<b>67љ</b> 	$\alpha$ -, $\beta$ - <b>69љ</b>	95	6,692

<sup>а</sup>) Принос одређен у односу на полазни глукал **66**.

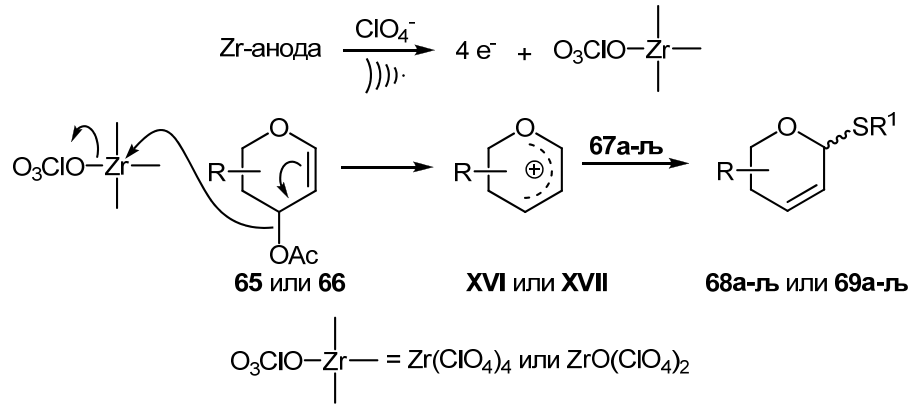
<sup>б</sup>) Одређен на основу <sup>1</sup>H-NMR спектра.



**Схема 3.12.** Синтеза „C-глюкозида“

Хемијска структура катализатора, односно једињења (ако је у питању само једно једињење) које се генерише са цирконијумве аноде није, до сада, утврђена. Пошто се у овим експериментима не контролише анодни потенцијал, оксидација цирконијума се највероватније одвија на начин који обезбеђује настајање производа са цирконијумом у најстабилнијем оксидационом стању, тј. нека со са четворовалентним цирконијумом. Која год да је со у питању, а највероватније се ради о цирконијум- или цирконил-перхлорату ( $\text{Zr}(\text{ClO}_4)_4$ , односно  $\text{ZrO}(\text{ClO}_4)_2$ ) - реч је о Луисовој киселини. Знатно је вероватније да се ради о цирконил-перхлорату, јер се реакција изводи у отвореном суду (ћелији), а ацетонитрил се не суши за експерименте (пречишћава се само дестилацијом; видети Експериментални део, одељак 4.1). Познато је, наиме, да цирконијум-соли подлежу хидролизи, а да  $\text{Zr}(\text{ClO}_4)_4$  енергично реагују са водом градећи  $\text{ZrO}(\text{ClO}_4)_2$  [315, 316], па се може претпоставити да реакциона средина садржи довољно воде (влага) за хидролизу тако малих количина цирконијум-перхлората (0,4 mmol) до цирконил-перхлората. Међутим, са тачке гледишта синтетичара и није најважније која со је у питању; најважније је да је генерисано једињење каталитички довољно активно и да омогућава успешну синтезу.

Ако прихватимо да је генерисано једињење једна од двеју соли (цирконијум- или цирконил-перхлорат), није тешко претпоставити механизам деловања катализатора, тј. механизам целе реакције. Имајући у виду склоност јона  $\text{Zr}^{4+}$  и  $\text{ZrO}^{2+}$  да граде мешовите комплексе са различитим кисеоничним лигандима (хидроксидни и алкоксидни јони, вода, карбоксилати итд.) [316, 317], каталитичка активност у овим реакцијама највероватније се одвија тако што катјон (који год) олакша напуштање ацетата („покупи“ ацетокси-лиганд) из алилног положаја глукала помажући, тако,



R = H, CH<sub>2</sub>OAc, OAc, CH<sub>3</sub>; R<sup>1</sup> = алкил, алкоксикарбонилалкил, арил; (видети схему 3.10)

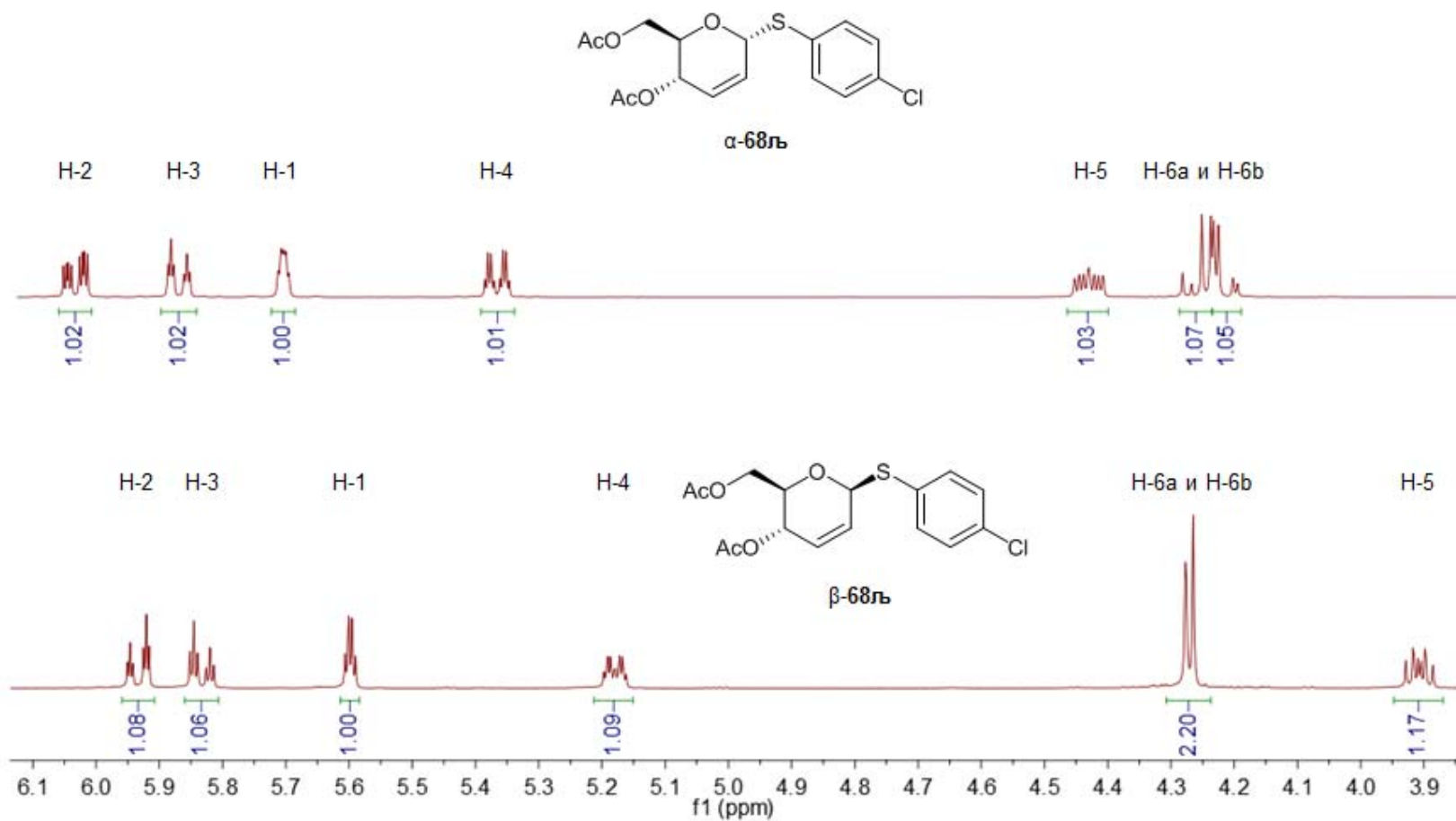
### Схема 3.14. Претпостављени механизам реакције

настајање одговарајућих оксокарбенијум-јона **XVI** или **XVII** као што је описано на Схеми 3.14. Кад се ови јони награде – њихова реакција са нуклеофилима одвија се лако.

Детаљна анализа NMR (1D (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C) и 2D NMR експерименти) спектра псеудоглукала је омогућила комплетну асигнацију хемијских померања за све водоникове и угљеникове атоме (видети Експетимантални део, одељак 4.4.1). Однос α- и β-аномера је одређен из <sup>1</sup>H-NMR спектра реакционих смеса. Сигнали α- и β-аномernih Н-1 водоникових атома (**68a-ль** и **69a-ль**) јављају се на различитим хемијским померањима (на 5,48 – 5,88 и 5,32 – 5,76 ppm) као дублети триплета и дублети дублета дублета. На основу вредности константи спрезања  $J_{1,2} \sim 3,2$  Hz и  $J_{4,5} \sim 9,5$  Hz (друга је могућа само ако су Н-4 и Н-5 у псеудо-аксијалном положају) је закључено да се α-аномери налазе у конформационој равнотежи у којој је заступљенији <sup>0</sup>H<sub>5</sub> конформер (Схема 3.13). Односно, конформације у раствору су исте као оне које су уочене у кристалним структурама α-**68г**, α-**68л** и α-**68љ** (Слика 3.10). У случају β-аномера, вредности константи спрезања  $J_{4,5}$  су у просеку 7,5 Hz што опет говори о већој заступљеност <sup>0</sup>H<sub>5</sub> конформера у равнотежи. Хемијска померања псеудо-екваторијалних аномernih протона код α-аномера су померена ка вишим вредностима за ~ 0,1 ppm у односу на псеудо-аксијалне β-аномерне протоне.

Другачији облик (мултиплетност dt и ddd) ових сигнала потиче од различитих вредности вициналних, алилних и хомоалилних константи спрезања аномernih протона са Н-2-4. Вредности вициналних константи спрезања  $J_{1,2}$  за α-аномере су око 3,2 Hz, док су вредности алилних и хомоалилних константи спрезања ( $J_{1,3}$  и  $J_{1,4}$ ) ниже и





Слика 3.8.  $^1\text{H}$  NMR спектри псевдоглицала  $\alpha$ -68 и  $\beta$ -68

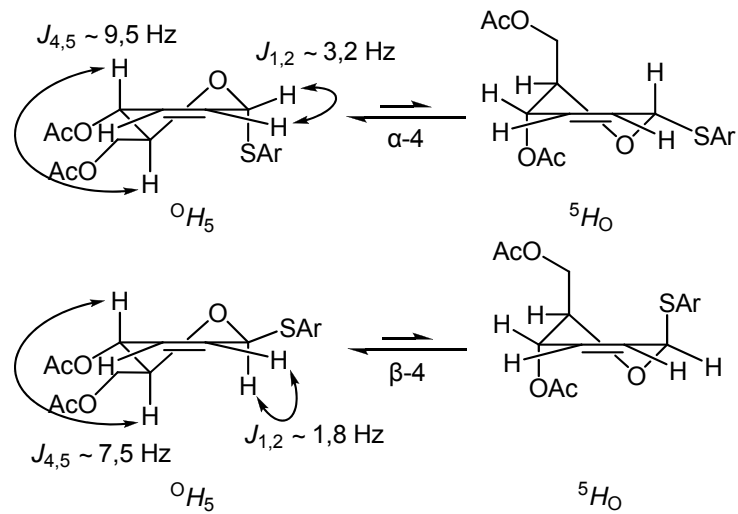
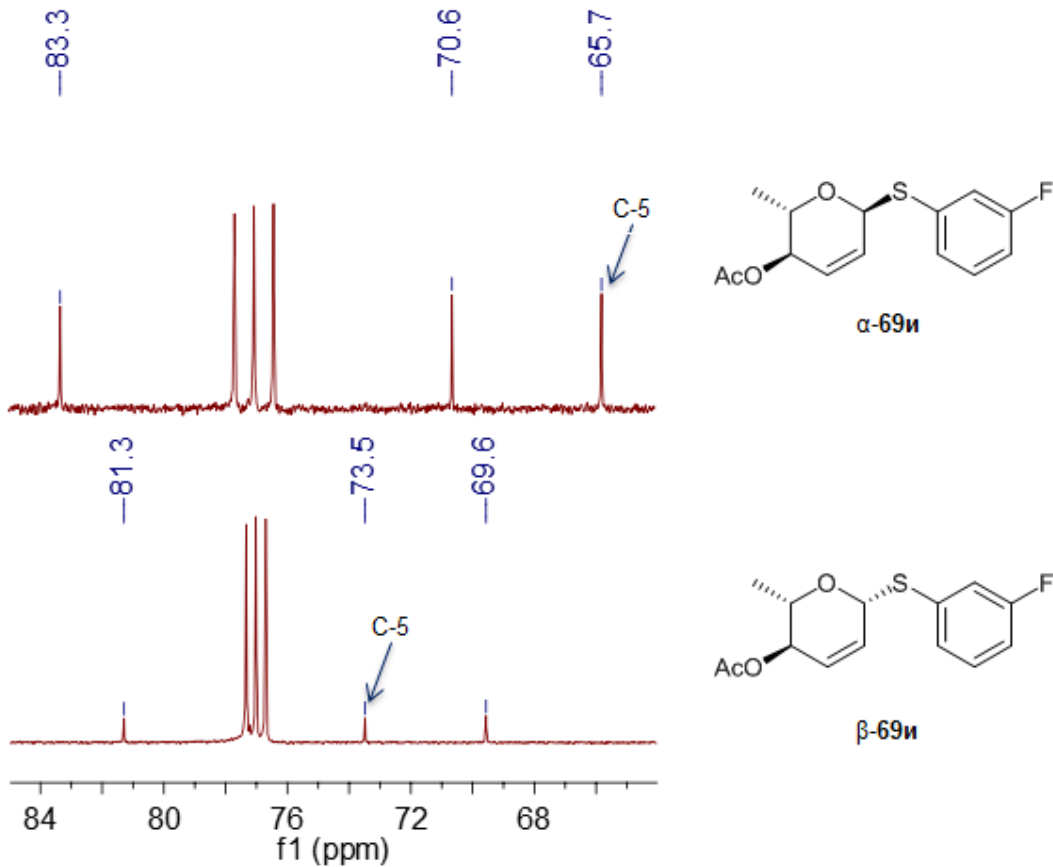


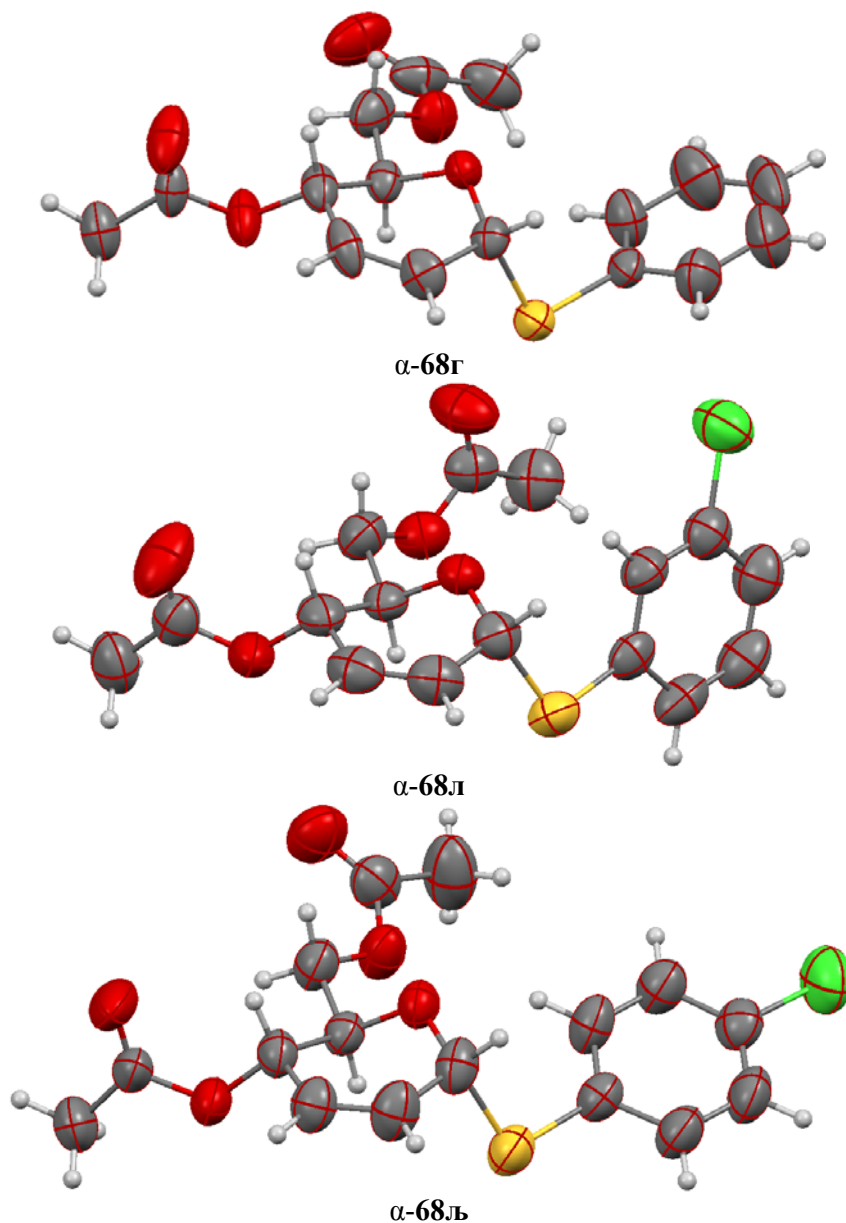
Схема 3.13. Равнотежа између  ${}^0H_5$  и  ${}^5H_0$  конформера  $\alpha-68$  и  $\beta-68$  псевдогликала



Слика 3.9. Фрагменти  ${}^{13}\text{C}$  NMR спектра псевдогликала  $\alpha-69и$  и  $\beta-69и$

веома сличне ( $\sim 1,7 \text{ Hz}$ ). С друге стране,  $\beta$ -аномери показују нешто вишу вредност за хомоалилне и алилне константе спрезања ( $J_{1,3} \sim 2,5 \text{ Hz}$  и  $J_{1,4} \sim 2,0 \text{ Hz}$ ) у поређењу са вициналним константама купловања ( $J_{1,2} \sim 1,8 \text{ Hz}$ ). Услед релативно малих разлика у

вредностима поменутих константи спрезања протона H-1 за  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномере, закључивање о стереохемији производа се сигурније може врши на основу вредности хемијских померања ових атома (Слика 3.8).



**Слика 3.10.** ОРТЕП приказ молекулских структура  $\alpha$ -68г,  $\alpha$ -68л и  $\alpha$ -68љ

Пажљивом анализом урађена је асигнација  $^{13}\text{C}$ -NMR података (Експериментални део; Табеле 4.5 и 4.6) на основу које је уочена правилност односа хемијска померања C-5 атома између аномера. Уочено је да су хемијска померања C-5 атома код  $\alpha$ -68а-љ серије увек померена ка нижим вредностима (за  $\sim 7,4$  ppm) у односу на вредности ових сигнала код  $\beta$ -68а-љ серије. Иста правилост за сигнале C-5 атом је

примећена и код  $\alpha$ -69а-љ серије у односу на  $\beta$ -69а-љ серију псеудогликала ( $\sim 7,8$  ppm) (Слика 3.9). На основу доступних података, уочена разлика у померањима С-5 атома (већа од 7 ppm) се може сматрати као добар показатељ стереохемије на С-1 атому. Према томе, ова правилост се може додатно искористити за разликовање  $\alpha$ - и  $\beta$ -псеудогликала.

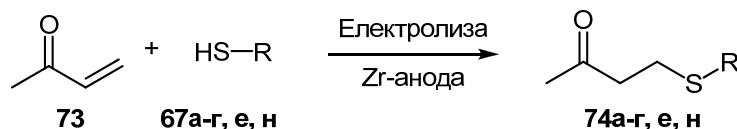
Неки од добијених псеудогликала су кристалне супстанце, подесне за рендгеноструктурну анализу, а на Слици 3.10 дати су ОРТЕП прикази молекулских структура једињења  $\alpha$ -68г,  $\alpha$ -68л и  $\alpha$ -68љ, који недвосмислено потврђују њихову.

### 3.3.2 Хетеро-Мајклова реакција

Мајклова реакција је једна од најпознатијих метода за стварање нове С-С везе, која се остварује адицијом карбанјона на енонски конјуговани систем. Конјугованој адицији подлежу и нуклеофили код којих су хетероатоми (сумпор, азот и кисеоник) носиоци нуклеофилности, па се ова реакција, позната као хетеро-Мајклова адиција, широко користи за стварање нове везе угљеник-хетероатом. На пример,  $\beta$ -тиакетони се могу добити разним супституционим реакцијама, али је адиција једињења која садрже SH-групу на конјуговане еноне, тзв. тиа-Мајклова адиција, далеко најподеснија за то. Најпознатији начин за синтезу  $\beta$ -аминокетона јесте Манихова (Manich) реакција (отуда име „Манихове базе“ за ова једињења), али она има неколико озбиљних недостатака, од којих се издвајају драстични реакциони услови (што искључује супстрате са осетљивим функционалним групама) и немогућност добијања секундарних кетоamina. Изванредна замена за ову реакцију јесте аза-Мајклова адиција која омогућава синтезу и секундарних и терцијарних кетоamina под врло благим реакционим условима, јер адиција амина (и примарних и секундарних) на олефинску двогубу везу конјугованих енона иде изванредно лако.

#### 3.3.2.1 Тиа-Мајклова реакција

За тиа-Мајклову адицију користе се бројни катализатори [294], али до сада није описана примена једињења цирконијума у том погледу. У истраживањима у оквиру ове дисертације катализатор је генерисан електрохемијски, са растворне аноде од цирконијума, као што је у претходном поглављу (3.3.1) описано за Феријеову реакцију. Поступци се разликују само по односу реактаната (видети напомену 11 на страни 70)



67 и 74	R
<b>а</b>	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
<b>б</b>	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
<b>в</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
<b>г</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
<b>е</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> - <i>p</i>
<b>н</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

**Схема 3.15.** Тиа-Мајклова адиција

и дужини третирања реакционе смесе након завршене електролизе ултразвучним таласима. За планиране експерименте одабрани су метил-винил-кетон (**73**) (као Мајклов акцептор<sup>12</sup>) и шест S-нуклеофила (**67а-г, е, н**) (Схема 3.14). Тако је електролизом **73** и бутантиола (**67а**) (у молском односу **73/67а** = 1:2) под тим условима (*електролит* - 0,1 mol/L раствор литијум-перхлората у ацетонитрилу; *константна јачина струје* - 20 mA; *електролитичка ћелија* (Слика 3.6) – неподељена, смештена у ултразвучно купатило; *анода* – штапић или спирала од цирконијума; *катода* – платинска спирала; *озрачивање у ултразвучном купатилу након електролизе* – 30 min) добијена реакциона смеша из које је након обраде (видети Експетимантални део,

**Табела 3.5.** Тиа-Мајколова адиција тиола **67а-в, н** и тиофенола **67г, е** на енон **73**

Број огледа	Нуклеофил	Мајклов производ	Принос (%) <sup>a</sup>
1	<b>67а</b>		<b>74а</b> 75
2	<b>67б</b>		<b>74б</b> 96
3	<b>67в</b>		<b>74в</b> 99
4	<b>67г</b>		<b>74г</b> 97
5	<b>67е</b>		<b>74е</b> 100
6	<b>67н</b>		<b>74н</b> 95

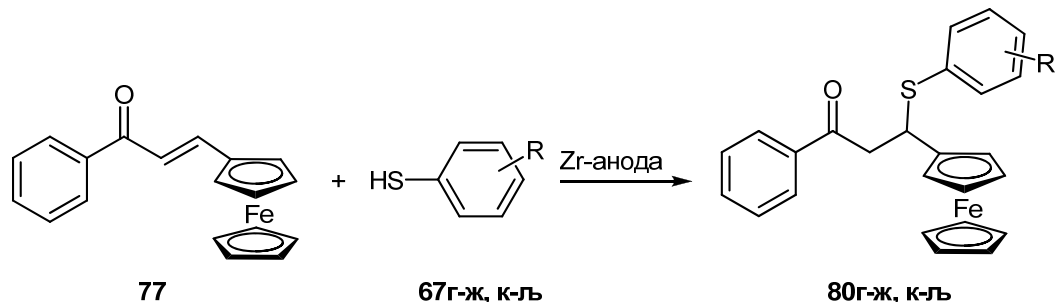
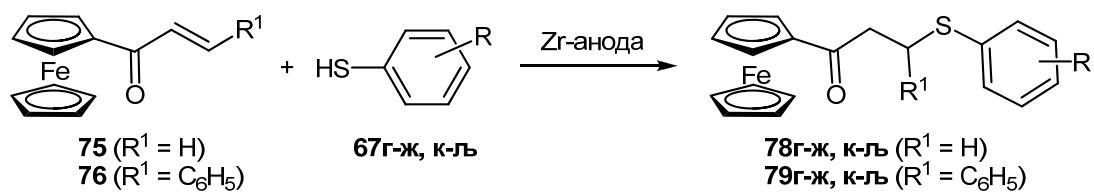
<sup>a</sup> Принос рачунат у односу на енон **73**

<sup>12</sup> Метил-винил-кетон (**73**) се користи готово као стандард у истраживањима овог типа.

одељак 4.4 и 4.4.2) и пречишћавања хроматографијом на стубу ( $\text{SiO}_2$  – *n*-хексан/етил-ацетат, 9:1) изолован 4-тианонан-2-он (**74a**) у приносу од 75% (Схема 3.15, Табела 3.5). Општи карактер ове реакције потврђен је проширењем истраживања на реакције енона **26** са естрима **67б, в, н** и фенолима **67г, е** (Схема 3.15). Показало се да ова једињења подлежу конјугованој адицији на **73**, дајући одговарајуће  $\beta$ -тиакетоне (**74б, в, н** и **74г, е**) у знатно вишим приносима него тиол **20a** (од 95-100%), као што се види из података датих у Табели 3.5.

Деривати фeroцена, једињења које није нађено у природи, налазе све ширу примену у разним областима науке и технике. У лабораторијама Института за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу дуже од петнаест година спровode се опсежна истраживања у тој области, па је развијено неколико поступака за синтезу и синтетисан већи број ових интересантних аромата. Међу њима видно место заузимају деривати који у бочном низу садрже један или више хетерoатома, од којих је бар један сумпор [318-322]. У наставку тих истраживања одлучено је да се тиа-Мајкловом реакцијом синтетише серија  $\beta$ -тиакетона који садрже фeroценско језгро, применом електрохемијски генерисаног цирконијумовог катализатора са аноде од овог метала. Имајући у виду познату реактивност карбонилне групе, која омогућава да се уместо ње у молекул уведе практично било која друга функционална група (процесима као што су нуклеофилне супституције након редукције или адиције карбанјона које дају алкоhole, адиције различитих деривата амонијака и потоња трансформација насталих производа итд.), ова једињења су веома интересантна, нарочито истраживачима у области хемије фeroцена. Посебно је занимљива могућност њихове примене за синтезу бидентатних лиганата који садрже фeroценско језгро.

За ова истраживања одабрана су три енона – акрилоилфeroцен (**75**), 3-фенил-1-фeroценилпроп-2-ен-1-он (**76**) и 1-фенил-3-фeroценилпроп-2-ен-1-он (**77**) – и осам тиофенола (**67г-ж, к-љ**) (Схема 3.16). Једињења **75-77** нису трговачки доступна, па су синтетисана у нашим лабораторијама, према поступцима који су описани у литератури [323, 324]. Реакцијом акрилоилфeroцена (**75**) са тиофенолом (**67г**) под реакционим условима који су описани у претходним одељцима добијена је сирова смеша из која је, након уобичајене обраде и пречишћавања хроматографијом на стубу ( $\text{SiO}_2$  – *n*-хексан/етил-ацетат 9:1) изолован 1-фeroценил-3-(фенилтио)пропан-1-он (**78г**), у приносу од 82%.



г)  $R = H$ , д)  $R = o\text{-CH}_3$ , ђ)  $R = m\text{-CH}_3$ , е)  $R = p\text{-CH}_3$ , ж)  $R = p\text{-C(CH}_3)_3$ , к)  $o\text{-Cl}$ , л)  $m\text{-Cl}$ , ль)  $p\text{-Cl}$

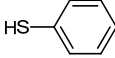
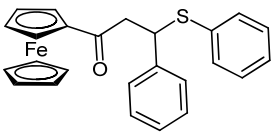
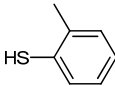
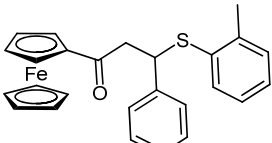
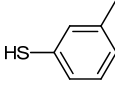
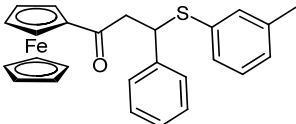
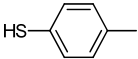
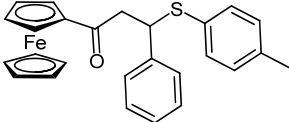
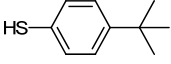
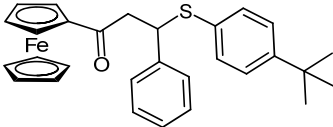
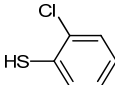
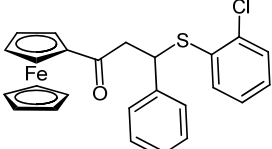
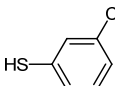
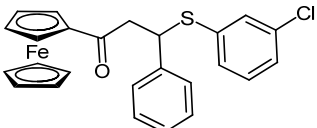
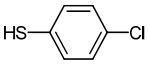
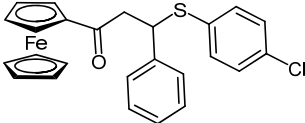
Схема 3.16. Синтеза фероценских деривата 3-(арилтио)пропан-1-она

Табела 3.6. Синтеза 3-(арилтио)-1-фероценилпропан-1-она

Број огледа	Тиофенол 67	Производ 78	Принос (%) <sup>a</sup>	
1			78г	82
2			78д	78
3			78ђ	84
4			78е	90
5			78ж	86
6			78к	76
7			78л	91
8			78љ	78

<sup>a</sup> Принос рачунат у односу на енон 75

Табела 3.7. Синтеза 3-(арилтио)-3-фенил-1-фероценилпропан-1-она

Број огледа	Тиофенол <b>67</b>	Производ <b>79</b>	Принос (%) <sup>a</sup>
1	 <b>67г</b>	 <b>79г</b>	86
2	 <b>67д</b>	 <b>79д</b>	50
3	 <b>67ђ</b>	 <b>79ђ</b>	72
4	 <b>67е</b>	 <b>79е</b>	80
5	 <b>67ж</b>	 <b>79ж</b>	88
6	 <b>67к</b>	 <b>79к</b>	93
7	 <b>67л</b>	 <b>79л</b>	98
8	 <b>67љ</b>	 <b>79љ</b>	97

<sup>a</sup> Принос рачунат у односу на енон **76**

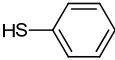
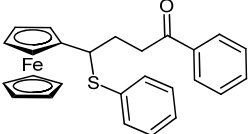
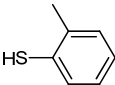
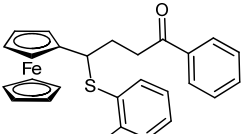
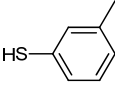
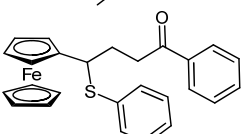
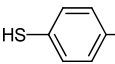
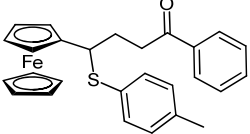
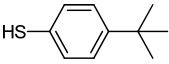
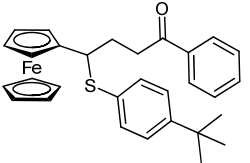
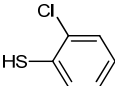
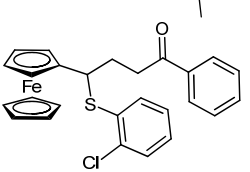
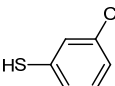
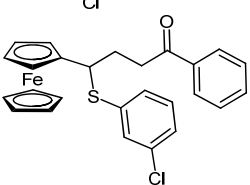
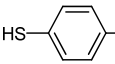
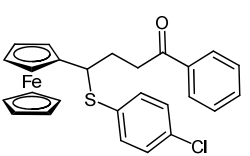
Енон **75** је, затим, подвргнут реакцији са још седам тиофенола (**67д-ж, к-љ**) на исти начин, што је дало одговарајуће фероценске  $\beta$ -тиакетоне у приносу 76-91% (Табела 3.6.).

Два друга фероценска енона (**76** и **77**) у реакцији са истом групом тиофенола дала су циљне  $\beta$ -тиакетоне у највећем броју случајева у сличним приносима (Табела 3.7 и Табела 3.8), али су у неколико случајева остварени знатно нижи приноси адитивних производа. Тако се у реакцији енона **76** и тиофенола **67д** засићени кетон **79д** добија у приносу од свега 50% (оглед 2, Табела 3.7). Још нижи приноси  $\beta$ -тиакетона



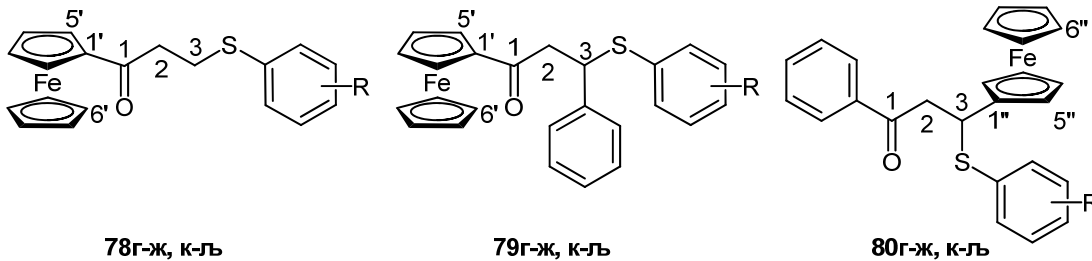
**80д-е** остварени су у реакцији енона **77** и тиофенола (**67г-е**) (38-58%; Табела 3.8, огледи 1-4). За ово не постоји рационално објашњење, нарочито ако се узме у обзир да тиофенол **67ж**, који садржи волуминозну *tert*-бутил групу, даје при овим условима одговарајући производ **80ж** у знатно вишем приносу (91%) него *p*-тиокрезол (58%).

**Табела 3.8.** Синтеза 3-(арилтио)-1-фероценилпропан-1-она

Број огледа	Тиофенол <b>67</b>	Производ <b>80</b>	Принос (%) <sup>a</sup>
1		<b>67г</b> 	<b>80г</b> 50
2		<b>67д</b> 	<b>80д</b> 38
3		<b>67ђ</b> 	<b>80ђ</b> 45
4		<b>67е</b> 	<b>80е</b> 58
5		<b>67ж</b> 	<b>80ж</b> 91
6		<b>67к</b> 	<b>80к</b> 79
7		<b>67л</b> 	<b>80л</b> 97
8		<b>67љ</b> 	<b>80љ</b> 98

<sup>a</sup> Принос рачунат у односу на енон **77**

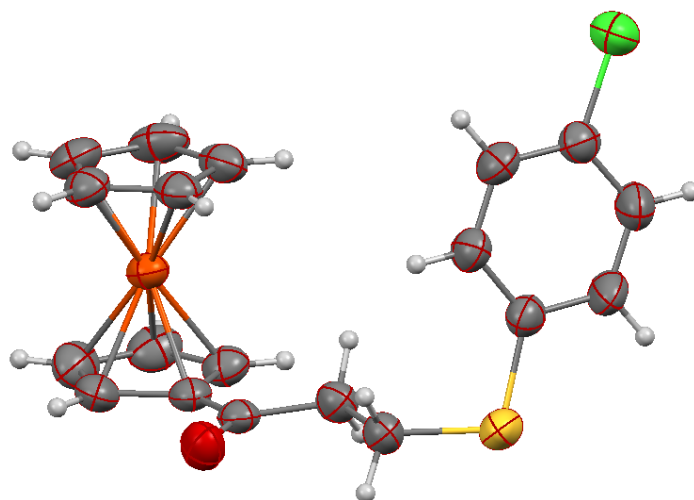
Структуре синтетисаних фeroценских деривата 3-(арилтио)пропан-1-она су потврђене анализом IR,  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -NMR спектрима, а за представнике серија урађена је и рендгенска структурна анализа (**78љ**, **79љ** и **80љ**). У IR спектрима биле су уочене карактеристичне траке за карбонилну групу на 1660-1666 (**78г-ж**, **к-љ**), 1656-1663 (**79г-ж**, **к-љ**) и 1668-1683  $\text{cm}^{-1}$  (**80г-ж**, **к-љ**).

**78г-ж**, **к-љ****79г-ж**, **к-љ****80г-ж**, **к-љ**

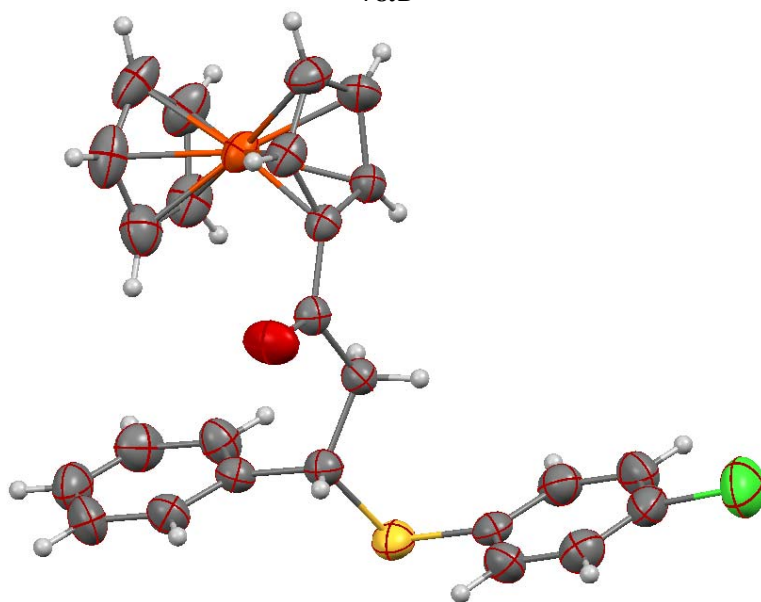
г) R = H, д) R = *o*-CH<sub>3</sub>, ђ) R = *m*-CH<sub>3</sub>, е) R = *p*-CH<sub>3</sub>, ж) R = *p*-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, к) *o*-Cl, л) *m*-Cl, љ) *p*-Cl

Слика 3.11. Структуре фeroценских деривата 3-(арилтио)пропан-1-она

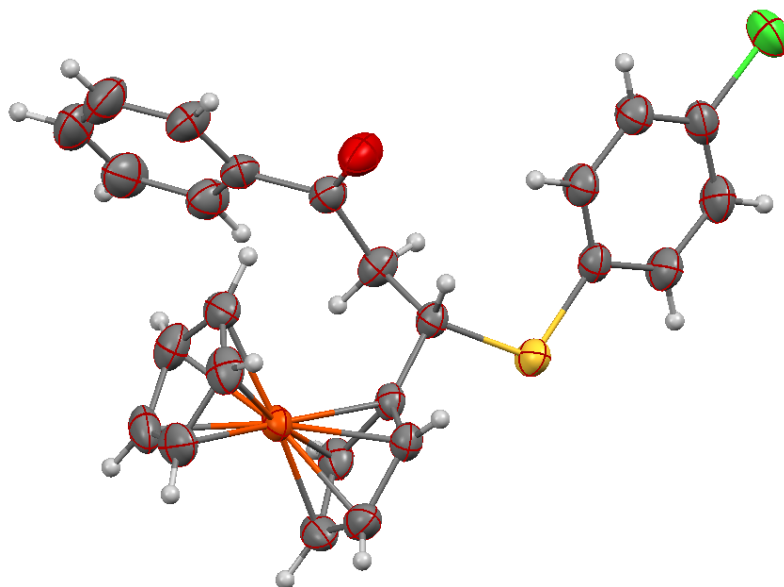
У  $^1\text{H}$ -NMR спектрима уочавају се три групе сигнала за све три серије  $\beta$ -(арилтио)пропанона. Првој групи сигнала припадају протони алифатичних делова ових молекула, другу групу чине протони фeroценских јединица, док трећа група сигнала карактерише протоне арил група. Међутим, хемијска померања и облици сигнала за одговарајуће протоне ове три серије се разликују. Тако, сигнали сва четири метиленска протона једињења **78г-ж**, **к-љ** (-COCH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>S-) јављају се на сличним хемијским померањима (на 2,98 – 3,07 и 3,25 – 3,32 ppm) као широки триплети (**78г** и **78ж**) или AA'BB' мултиплети (**78д-е,љ-м**). Сигнали метиленских протона (-COCH<sub>2</sub>-) једињења **79г-ж**, **к-љ** и **80г-ж**, **к-љ** су на сличним хемијским померањима као и одговарајући протони код **78г-ж**, **к-љ**, док се облик сигнала разликује. Услед геминалног спрезања, ови протони су дублети дублета (**79г-ж**, **к-љ**, **80г**, **д**, **к-љ**) и псеудо-дублети (**80ђ-ж**). Протони из метинских група у овим једињењима (-CHPh-S- и -CHFc-S-, где је Fc = фeroценил) су значајно другачији. Њихови сигнали се јављају као дублети дублета (**79г-ж**, **к-љ**, **80г,д,к-љ**) и псеудо-триплети (**80ђ-ж**) на 4,76-5,15 ppm. Међутим, метински протони поред фенил групе код једињења **79г-ж**, **к-љ** имају хемијска померања које су померена ка вишим вредностима за релативно константну вредност од 0,14 – 0,18 ppm у односу на одговарајуће протоне једињења **80г-ж**, **к-љ**. Ово се може тумачити као резултат различитог анизотропног ефекта фенил и фeroценил група што се у потпуности слаже са разликом у хемијским померањима метил групе код толуена и метилфeroцена (~ 0,3 ppm у CHCl<sub>3</sub>).



78b



79b



80b

Слика 3.12. ОРТЕП приказ молекуларних структура 78b, 79b и 80b

Сигнали протона несупституисаног прстена фeroцена за једињења **78г-ж, к-љ**, **79г-ж, к-љ** и **80г-ж, к-љ** јављају се као синглети на 3,92 – 4,17 ppm, као што се могло очекивати за ацилфeроцене. Међутим, хемијска померања, а посебно облици сигнала, протона супституисаног прстена фeroцена се разликују за сваку серију. Сигнали протона обе врсте супституисаног фeroценског прстена једињења **78г-ж, к-љ** (код C-3"/C-4" и C-2"/C-5", Слика 3.11) се јављају као псеудо-триплети на 4,44 – 4,50 и 4,70 – 4,75 ppm. Протони супституисаног фeroценског прстена једињења **79г-ж, к-љ** имају хемијска померања веома слична као и они код **78г-ж, к-љ**, али протони C-2"/C-5" су се јавили као сложени мултиплети. Сигнали ових протона једињења **80г-ж, к-љ** (C-3"/C-4" и C-2"/C-5", Слика 3.11) су, такође, мултиплети на 3,91 – 4,23 ppm.

Сигнали протона арил група се налазе у очекиваној области  $^1\text{H-NMR}$  спектра. Једино се издваја облик сигнала код једињења **78ж**. Заправо, јавља се само један синглет за ароматичне протоне овог једињења у одговарајућој области, очигледно због тога што су ови протони случајно изохрони. У  $^{13}\text{C-NMR}$  спектрима све три серије једињења, одговарајући угљеникови атоми јављају се у очекиваним областима.

Већина једињења све три серије синтетисаних 3-(арилтио)пропан-1-она који садрже фeroцен кристалне су супстанце, подесне за рендгеноструктурну анализу. На Слици 3.12 дати су ОРТЕП прикази молекулске структуре по једног једињења из сваке групе (**78љ**, **79љ** и **80љ**), добијени том анализом.

### 3.3.2.2 Аза-Мајклова реакција

О примени цирконијумових једињења као катализатора аза-Мајклове реакције постоје бројни литературни подаци [284, 286-288, 290] и они су, на неки начин, подстакли истраживања предвиђена овом дисертацијом (тј., њихов значајан део - електрохемијско генерисање катализатора са растворне цирконијумове аноде).

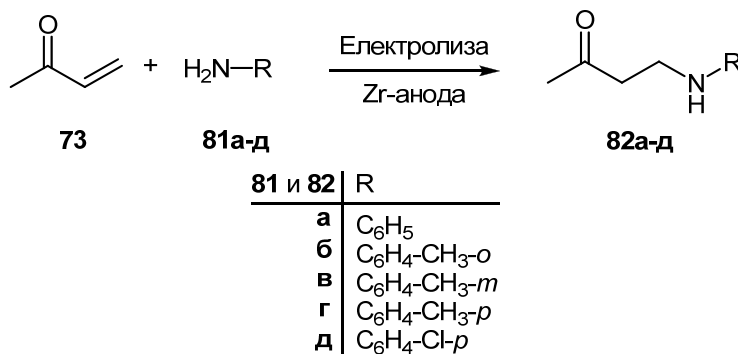
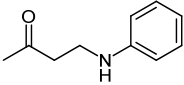
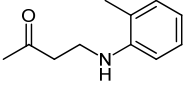
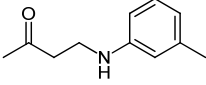
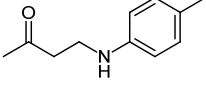
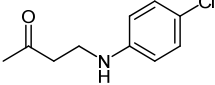


Схема 3.17. Аза-Мајклова адиција

За изучавање адиције аминок-једињења на конјуговане енонске системе, у овим истраживањима, одабрани су метил-винил-кетон (**73**), као готово стандардни конјуговани супстрат – Мајклов акцептор, и пет ароматичних амина (**81а-д**, Схема 3.17), као Мајклови донори. Реакције је изведена на потпуно исти начин као и тиа-Мајклова адиција, описана у одељку 3.3.2.1, а добијени резултати приказани су у

**Табела 3.9.** Аза-Мајколова адиција N-нуклеофила на енон **73**

Број огледа	Нуклеофил	Мајклов производ	Принос <sup>а</sup> (%)
1	<b>81а</b>		<b>82а</b> 86
2	<b>81б</b>		<b>82б</b> 63
3	<b>81в</b>		<b>82в</b> 61
4	<b>81г</b>		<b>82г</b> 99
5	<b>81д</b>		<b>82д</b> 67

<sup>а</sup> Принос рачунат у односу на енон **73**

табели 3.6. Они показују да се одговарајући секундарни β-ариламинокетони **82а-д** добијају у високим приносима.

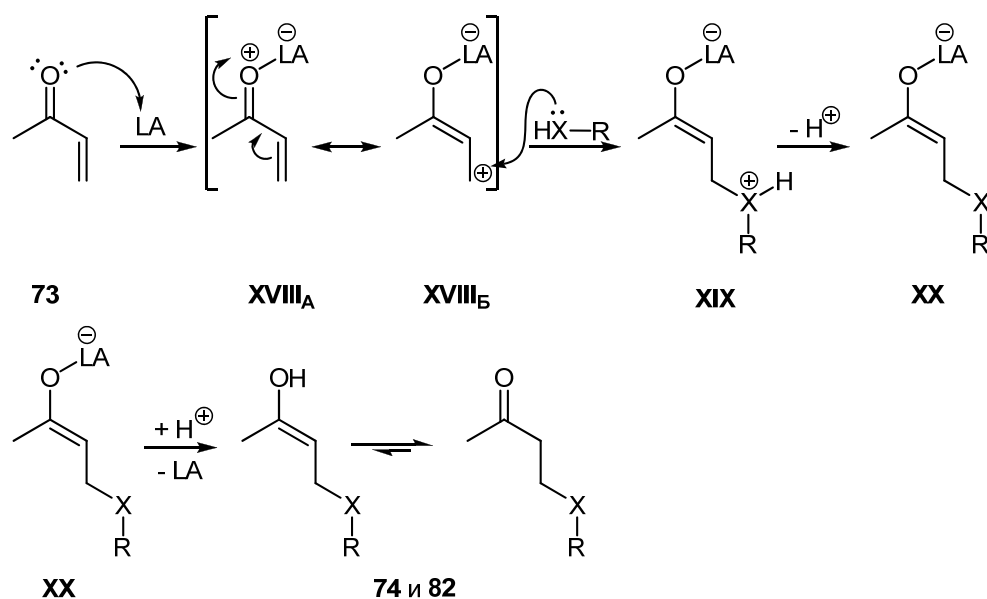
Без обзира на то што је током ових истраживања аза-Мајклова реакција изучена на ограниченом броју донора (пет ароматичних амина), чини се да електрохемијско генерисање катализатора са цирконијумове аноде представља нов општи поступак за добијање секундарних Манихових база. Како се реакција одвија под веома благим условима, и како за њено (веома једноставно) извођење није неопходна сложена и скупа опрема, поступак би могао да нађе рутинску примену у синтетичкој пракси.

### 3.3.2.3 Механизам хетеро-Мајклове реакције

Око механизма хетеро-Мајклове реакције катализоване Луисовим киселинама углавном постоји сагласност [325]. Због изразитог електрон-привлачног карактера карбонилне групе (и индуктивни и резонанциони ефекат ове групе су негативни), олефинска двогуба веза је изгубила нуклеофилност, а терминални угљеников атом

енонског система ( $\gamma$ -C-атом) чак је попримио електрофилни карактер. Присутна Луисова киселина (LA) ту особину појачава, одвлачећи електронски пар са карбонилног кисеоника (тј. од енонског система), тако што са еноном гради комплекс (мезомери **XVIII<sub>A</sub>** и **XVIII<sub>B</sub>**, Схема 3.18.). То знатно олакшава напад нуклеофила на терминални олефински угљеников атом, којим се, преко одговарајућег сулфонијум-или амонијум-јона (интермедијер **XIX**), успоставља нова веза угљеник-хетероатом. Депротоновање интермедијер **XIX** и хидролиза комплекса **XX** дају коначни производ –  $\beta$ -тиа- или  $\beta$ -азакетон.

Хетеро-Мајклова реакција која је овде описана мора бити веома слична. Као што је речено у Одељку 3.3.1, анодна оксидација цирконијума даје или цирконијум-перхлорат ( $Zr(ClO_4)_4$ ) или цирконил-перхлорат ( $ZrO(ClO_4)_2$ ). Обе ове соли су Луисове киселине склоне грађењу комплекса са кисеоничним лигандима [316, 317], па је јасна природа њиховог каталитичког деловања на ову реакцију.



LA =  $Zr(ClO_4)_4$  или  $ZrO(ClO_4)_2$ ; X = S или NH, R = алкил или арил

Схема 3.18. Механизам хетеро-Мајклове реакције

## **Експериментални део**

## 4 Експериментални део

### 4.1 Опште напомене

Све употребљене хемикалије су трговачки доступне (*Sigma-Aldrich*, *Fluka*, *Acros Organics*, *Merck*) и коришћене су као такве, изузев што су растварачи пречишћавани дестилацијом или сушени када је то било неопходно.

Тачке топљења одређиване су на апарату *MelTemp*, модел 1001 и нису кориговане.

Танкослојна хроматографија извођена је на алуминијумским плочама превученим силика-гелом дебљине 0,2 mm (*Silika gel 60*, *Merck*). При анализи реакционих смеша псеудогликала с алифатичним S-агликоном мрље су изазиване концентрованом сумпорном киселином уз грејање, а са ароматичним визуализација је вршена помоћу ултраљубичасте светлости (UV handheld lamp, *Benda*, 2 × 4 W 254 nm/366nm). За препаративну хроматографију на стубу силика-гела коришћен је *Silika gel 60*, mesh ASTM, *Merck*, а за MPLC (течна хроматографија при средњим притисцима; пумпа *C-601* са контролором *C-610*, *Work-21*, *Büchi*, Швајцарска), фабрички паковане колоне (10 × 75 mm; *SiO<sub>2</sub> 60*, величина честица 40-63 µm; *Büchi*).

IR спектри ( $\nu$  у  $\text{cm}^{-1}$ ) су снимљени на *Perkin-Elmer FT-IR 31725-X* спектрофотометру.

NMR спектри снимани су на уређајима *Varian Gemini 200* ( $^1\text{H}$ : 200 и  $^{13}\text{C}$ : 50 MHz), *Bruker AC 250 E* ( $^1\text{H}$ : 250 и  $^{13}\text{C}$ : 62,9 MHz), *Bruker Avance II+ 600* ( $^1\text{H}$ : 600,13 и  $^{13}\text{C}$ : 150,92 MHz) или *Bruker Avance III 400* ( $^1\text{H}$ : 400 и  $^{13}\text{C}$ : 100 MHz) уз коришћење деутерисаног хлороформа ( $\text{CDCl}_3$ ) као растварача. Хемијска померања изражена су у ppm ( $\delta$ ) у односу на тетраметилсилан (TMS), а константе спрезања дате су у херцима (Hz).

GC-MS (гасна хроматографија са масеном детекцијом) анализа вршена је на апарату *Hewlett-Packard 6890N*, опремљеним капиларном колоном *DB-5MS* (5% фенил-метилсилоксан, 30 m × 0,25 mm, дебљине филма 0,25 µm, *Agilent Technologies*, USA). Гасни хроматограф је био директно спојен са масеним детектором *5975B* исте компаније. Хелијум је коришћен као носећи гас (1 mL/min). EI-MS: јонизација је вршена електронима енергије 70 eV, а масени спектри су бележени за опсег  $m/z$  од 35 до 500 (време скенирања 0,32 s).

Микроанализа угљеника, водоника и сумпора урађена је на *Carlo Erba 1106* моделу микроанализатора.

Циклична волтаметрија извођена је у атмосфери аргона у троелектродној ћелији уз коришћење потенциостата *Autolab PGSTAT302N* холандског произвођача *Eco Chemie*.



Коришћена је оригинална Metrohm ћелија опремљена платинском диск електродом ( $\varnothing$  2 mm, радна електрода), платинском жицом (помоћна електрода), а сви потенцијали су мерени у односу на Ag/AgCl референтну электроду са дуплим зидом (Metrohm).

За препаративну електролизу коришћена је ћелија конструисана у нашој лабораторији која представља стаклену посуду са округлим дном дужине 100 mm и пречника 25 mm. Електролитичка ћелија је опремљена магнетном мешалицом (хлоровање фисциона и селеноетерификација алкенола) или смештена у ултразвучно купатило (генерисање катализатора са растворне аноде) и одговарајућим електродама. Коришћено је ултразвучно купатило *Elmasonic S 10* немачког произвођача *Elma* са ефективном ултразвучном снагом од 30 W и фреквенцији од 37 kHz. Код хлоровања фисциона у подељеној ћелији, за одвајање анодног и катодног дела коришћена је керамичка мембрана дужине 150 mm, пречника 10 mm и дебљине зида 0,5 mm.

Као анода за електрохемијско генерисање хлора коришћен је цилиндар од платинског лима ( $\varnothing$  25 mm; дебљина лима 0,5 mm), а као катода платинска спирала ( $\varnothing$  10 mm од жице  $\varnothing$  1 mm). За анодну оксидацију бромида графитни штапић ( $\varnothing$  5 mm) и бакарна спирала ( $\varnothing$  10 mm) коришћени су као анода, односно катода. Цирконијумов катализатор генерисан је анодним растварањем цирконијумове електроде (спирала  $\varnothing$  20 mm од жице  $\varnothing$  2 mm) или штапића ( $5 \times 5 \times 80$  mm) у електролитичкој ћелији која је као контра-електроду садржала платинску спиралу ( $\varnothing$  10 mm од жице ( $\varnothing$  1 mm)).

Све препаративне електролизе вршене су при константној јачини струје при чему је као извор једносмерне електричне струје коришћен апарат *Uniwatt, Beha Labor-Netzgerät (NG 394)*.

## 4.2 Електрохемијско хлоровање фисциона (48)

### 4.2.1 Хлоровање у неподељеној ћелији

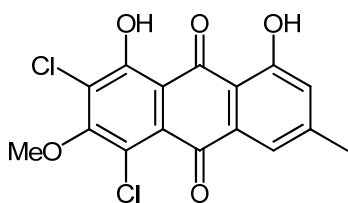
У неподељену електролитичку ћелију стави се 30 mg (0,1056 mmol) фисциона (48)<sup>13</sup> и 30 mL 0,1 M раствора Et<sub>4</sub>NCl у CH<sub>3</sub>COOH (на 50 °C; улљано купатило) или CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (на собној температури). У раствор се уроне електроде и пропусти одговарајућа количина електрицитета (2, 4, 6 или 10 F·mol<sup>-1</sup>) (20,4, 40,8, 61,2 или 102,0 C), коришћењем струје јачине 30 mA, уз непрестано мешање раствора. (Код електролизе са утрошком 2 F·mol<sup>-1</sup>

<sup>13</sup> Иако је фисцион трговачки доступан (Sigma-Aldrich), за ова истраживања изолован је из лишја *Xanthoria parietina*, описаном методом [236].

генерисан је хлор у вишку од 5%). Након електролизе, реакциона смеша се пренесе у балон и растварач упари под сниженим притиском. Остатку у балону дода се 20 mL воде и смеша екстрахује три пута са по 30 mL диетил-етра. Потом се органски слојеви исперу zasiћеним раствором  $\text{NaHCO}_3$  и након сушења преко ноћи (анхидровани  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) растварач се упари. Реакциона смеша је анализирана танкослојном и гасно-масеном хроматографијом и  $^1\text{H-NMR}$  спектроскопијом, а раздвајана на стубу силика гела (растварач: смеша петрол-етар/бензен, 1:1). Производи су идентификовани комбиновањем  $^1\text{H-NMR}$  и GC-MS података. Резултати су приказани у табелама 3.1 (електролиза у  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) и 3.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### 4.2.2 Хлоровање у подељеној ћелији

У анодни део електролитичке ћелије (изван керамичке мембране) стави се 30 mg (0,1056 mmol) фисциона (**48**) и 30 mL 0,1 M раствора тетраетиламонијум-хлорида ( $\text{Et}_4\text{NCl}$ ) у  $\text{CH}_3\text{COOH}$  или  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Исти раствор сипа се у катодни простор (унутар керамичке мембране) водећи рачуна да нивои течности у оба дела буде исти (око 5 mL). Електролиза је вршена на собној температури при константној јачини струје (20 mA), до утрошка 2, 4, 6 или 10  $\text{F}\cdot\text{mol}^{-1}$  електрицитета (20,4, 40,8, 61,2 и 102,0 C). Реакциона смеша (само анолит!) обрађена је на исти начин као у претходном огледу (4.2.1), а резултати су дати у табелама 3.1 и 3.2. Једињења **49a**, **49b**, **50b** и **51** (Схема 3.1) су позната и њихови  $^1\text{H-NMR}$  подаци одговарају онима датим у литератури [235, 236].



**2,4-Дихлорфисцион (1,8-дихидрокси-2,4-дихлор-6-метил-3-метоксиантрацен-9,10-дион; 50a):** IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3415, 3139, 2954, 2925, 2854, 1732, 1682, 1635, 1602, 1542, 1486, 1457, 1393, 1370, 1348, 1306, 1266, 1245, 1213, 1144, 1116, 1034, 974, 913, 864, 822, 812, 793, 765, 756, 707, 624, 588, 560,

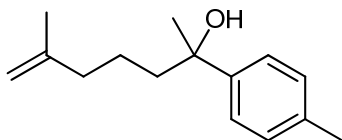
541, 478;  $^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13,53 (s, OH), 11,68 (s, OH), 7,63 (s, H-5), 7,11 (s, H-7), 4,04 (s, MeO), 2,48 (s, Me); EI-MS: 354 (63,5), 352 (100,0,  $\text{M}^+$ ), 335 (2,6,  $[\text{M-OH}]^+$ ), 317 (12,5,  $[\text{M-Cl}]^+$ ), 245 (2,9), 162 (9,5).

### 4.3 Синтеза (±)-куркуменског етра (52)

#### 4.3.1 Синтеза (±)-52 из 6-метил-2-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола (54)

##### 4.3.1.1 Синтеза 6-метил-2-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола (54) [261]

У двогрли балон опремљен кугластим кондезатором и капалицом стави се 0,37 g (15,4 mmol) магнезијумових опилјака и 50 mL апсолутног диетил-етра. 4-Јодтолуен (**58**; 3,05 g, 14 mmol) се укапа у току 0,5 h тако да смеша благо рефлуктује (реакција је изазвана са неколико малих кристала јода). Након завршеног укапавања, смеша се рефлуктује 1 h и охлади до собне температуре. У раствор *p*-толилмагнезијум-јодида (**59**) пажљиво се укапа 6-метилхепт-6-ен-2-он (**57**; 0,88 g, 7 mmol) у току 0,5 h и смеша меша још 2 h уз кључање. Реакциона смеша се излије у засићени водени раствор NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) и пренесе у левак за одвајање. Одвоје се слојеви и водени слој екстрахује са диетил-етром (3 × 30 mL). Органски слојеви се споје, суше преко ноћи (анхидрован MgSO<sub>4</sub>) и концентрују дестилацијом. Добијено жуто уље се пречишћава *dry flash* хроматографијом (хексан/Et<sub>2</sub>O 95:5 → 85:15 (v/v)). Добија се безбојно уље **54** (1,14 g, 75%).

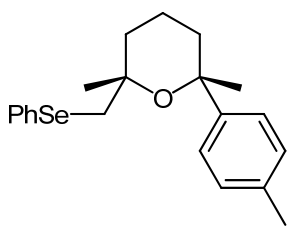


**6-Метил-2-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ол (54):** IR (чист,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3411, 3025, 2970, 2941, 1649, 1513, 1452, 1373, 1102, 886, 816, 724; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,36 – 7,25 (m, AA'BB', 2H, Ar), 7,19 – 7,08 (m, AA'BB', 2H, Ar), 4,70 – 4,63 (m, 1H, =CH<sub>2</sub>), 4,63 – 4,57 (m, 1H, =CH<sub>2</sub>), 2,33 (s, 3H, MeAr), 1,95 (brt,  $J = 7,4$  Hz, 2H, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,81 – 1,67 (m, 3H, ArC(Me)(OH)CH<sub>2</sub>), 1,63 (s, 3H, MeC=), 1,54 (s, 3H, ArC(OH)Me), 150 – 121 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145,5, 144,9 (C=CH<sub>2</sub>, Ar), 136,0 (Ar), 128,8 (Ar), 124,6 (Ar), 110,0 (C=CH<sub>2</sub>), 74,5 (C(OH)), 43,7, 37,8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30,2, 22,2, 21,8 (C(OH)(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)Me), 20,9 (MeAr); EI-MS (70 eV) 218 (1,3, M<sup>+</sup>), 200 (3,1, [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 185 (1,9), 172 (1), 147 (1,6), 145 (7,2), 135 (100), 132 (15,5), 119 (19,5), 105 (4,6), 91 (11,2), 77 (2,9), 69 (4,2), 55 (4,2), 43 (52). Израчунато за C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O (218,33): C 82,52, H 10,16%, нађено: C 82,49, H 10,15%.

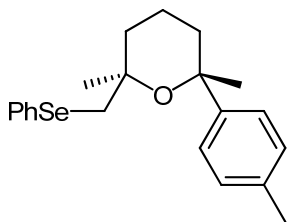
##### 4.3.1.2 Електрохемијска фенилселеноетерификација алкенола **54** [260]

Раствор алкенола **54** (218 mg, 1 mmol), Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (156 mg, 0,5 mmol) и LiBr (210 mg, 1 mmol) у ацетонитрилу (10 mL) сипа се у елетролитичку ћелију смештену у купатило за хлађење (лед-ацетон-NaCl; -10 до -5 °C) и електролизира струјом константне јачине (100

mA) до утрошка  $2 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  наелектрисања. Реакциона смеша се пренесе у балон и растварач удаљи дестилацијом, а остатку се дода вода. Смеса се екстрахује три пута са по 30 mL диетил-етра и спојени етарски слојеви суше преко ноћи (анхидрованг  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Растварач се упари, а остатак пречишћава стубном хроматографијом ( $\text{SiO}_2$ ; хексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1 (v/v)). Добијена је смеша *cis*- и *trans*-2,6-диметил-2-(4-метилфенил)-6-[метил-(фенилселенил)]-тетрахидро-2*H*-пирана (*cis*-**53**/*trans*-**53**; 228 mg, 0,61 mmol, 61 %), као бледожуто уље које се користи у следећем кораку за синтезу ( $\pm$ )-**52**. Чисти узорци *cis*- и *trans*-**53** добијени су из 100 mg (0,268 mmol) ове смесе стубном хроматографијом ( $\text{SiO}_2$ ; хексан/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:1 (v/v)). Прва фракција је садржала 45 mg чистог *trans*-**53** (бледожуто уље), друга 30 mg смесе два изомера, док је трећа фракција дала 23 mg чистог *cis*-**53** изомера (бледожуто уље).



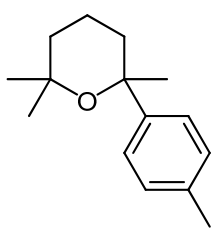
*Cis*-**53**: IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 3056, 2972, 2934, 1637, 1579, 1512, 1478, 1372, 1203, 1073, 1041, 1023, 974, 817, 735, 691;  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 – 7,38 (m, 2H, PhSe), 7,36 – 7,14 (m, 3H, PhSe), 7,12 – 7,04 (m, 4H, Ar), 2,87 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 11,6 \text{ Hz}$ ,  $^2J(\text{Se,H}) = 7,7 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{SeCH}_2$ ), 2,79 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 11,6 \text{ Hz}$ ,  $^2J(\text{Se,H}) = 7,0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{SeCH}_2$ ), 2,37 (s, MeAr), 2,09 – 2,04 (m, 1 H), 1,97 – 1,51 (m, 5H), 1,47 (s, Me), 1,40 (s, Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145,8 (Ar), 135,9 (Ar), 132,0 (PhSe), 131,6 (PhSe), 128,8, 128,6, 126,1, 125,3 (Ar, PhSe), 77,1, 74,5 (COC), 40,7, 34,5, 33,7, 32,9, 28,9 (Me,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{Se}$ ), 21,0 (MeAr), 16,8 (Me); EI-MS (70 eV) 374 (0,1,  $\text{M}^+$ ), 313 (0,1), 288 (0,1), 273 (0,1), 248 (0,1), 232 (0,1), 216 (0,3), 203 (100), 185 (30), 171 (0,7), 157 (4,6), 145 (19,2), 129 (5,9), 119 (45,4), 105 (13,4), 91 (22,9), 77 (5,8), 69 (35,7), 55 (5,5), 41 (11,8). Израчунато за  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{OSe}$  (373,39): C 67,55, H 7,02%, нађено: C 67,59, H 6,98%.



*Trans*-**53**: IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3436, 3055, 2972, 2936, 1616, 1579, 1512, 1478, 1223, 1074, 1006, 817, 735, 691;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 – 7,49 (m, 2H, Ar), 7,41 – 7,31 (m, 3H, Ar), 7,21 – 7,07 (m, 4H, Ar), 3,19 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 11,6 \text{ Hz}$ ,  $^2J(\text{Se,H}) = 8,0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{SeCH}_2$ ), 3,07 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 11,6 \text{ Hz}$ ,  $^2J(\text{Se,H}) = 7,2 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{SeCH}_2$ ), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,32 (s, MeAr), 1,90 – 1,36 (m, 5H), 1,34 (s, Me), 0,84 (s, Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144,5 (Ar), 135,8 (Ar), 132,2 (PhSe), 131,5 (PhSe), 128,8, 128,4, 126,2, 125,9 (Ar, PhSe), 77,2, 74,5 (COC), 44,1, 35,4, 34,4, 33,3, 26,0 (Me,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{Se}$ ), 21,0 (MeAr), 17,0 (Me); MS: идентичан као код *cis*-**53**. Израчунато за  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{OSe}$  (373,39): C 67,55, H 7,02%, нађено: C 67,58, H 7,05%.

### 4.3.1.3 Редуција *cis*-/*trans*-**53** (синтеза ( $\pm$ )-**52**)

Редуција *cis*- и *trans*-**53** је изведена хидрогенолизом у проточном реактору (у коме се водоник генерише електролизом воде; *ThalesNano H-cube*<sup>TM</sup>) са *Ra*-Ni (енг. *Ra*-Ni cartridge) као катализатором. Систем је припремљен континуираним испирањем лежишта катализатора са тетраhydroфураном (THF; 10 mL) са протоком од 1 mL/min. Притисак је подешен на пуном H<sub>2</sub> режиму, а температура је постављена на 25 °C. Смеса изомера *cis*-**53**/*trans*-**53** (200 mg, 0,536 mmol) је растворена у THF-у (30 mL) и постављена да тече кроз реактор са протоком 1 mL/min. Након дестилације растварача под сниженим притиском добија се безбојно уље куркуменског етра ( $\pm$ )-**52** (111 mg, 95%).



( $\pm$ )-Куркуменски етар (3,4,5,6-тетрахидро-2,2,6-триметил-6-(4-метилфенил)-2H-пиран; ( $\pm$ )-**52**). IR (чист,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2956, 2924, 2853, 1462, 1378, 1365, 1273, 1224, 1119, 1078, 987, 820; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,41 – 7,30 (m, AA'BB', 2H, Ar), 7,15 – 7,06 (m, AA'BB', 2H, Ar), 2,32 (s, MeAr), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 1,33 – 1,84 (m, 5H), 1,39 (s, Me), 1,25 (s, Me), 0,78 (s, Me), (<sup>1</sup>H NMR подаци су у складу са оним објављеним у [244]); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145,5 (Ar), 135,6 (Ar), 128,4 (Ar), 125,7 (Ar), 73,9, 72,5 (COC), 36,8, 34,8, 34,1, 32,0, 28,3 (MeCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CMe), 21,0 (MeAr), 17,1 (Me); EI-MS (70 eV) 203 (100, [M – Me]<sup>+</sup>), 185 (22,5), 170 (0,1), 157 (1,6), 145 (44,8), 135 (48,1), 119 (72,3), 105 (13,1), 91 (22,6), 77 (4,2), 69 (22,5), 56 (4,9), 43 (22,4). Израчунато за C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O (218,33): C 82,52, H 10,16, нађено: C 82,55, H 10,14%.

### 4.3.2 Синтеза ( $\pm$ )-**52** из 2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола (**56**)

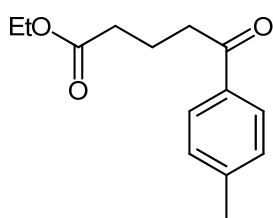
#### 4.3.2.1 Синтеза 5-(4-метилфенил)-5-оксопентанска киселина (**61**)

Једињење **61** је синтетисано у приносу од 80% према литературним прописима [262, 263]. Добијена је бела, чврста супстанца чија је T<sub>T</sub> = 145 – 147 °C (146 -148 °C, [262, 263]). IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3447, 3100, 2967, 1698, 1676, 1607, 1451, 1409, 1287, 1233, 1193, 1185, 1074, 909, 819, 749, 676; <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-NMR спектри су сагласни са подацима датим у [262, 263].

#### 4.3.2.2 Синтеза етил-естра 5-(4-метилфенил)-5-оксопентанске киселине (**62**) [264]

У једногрили балон са округлим дном опремљен магнетном мешалицом, Дин-Штарковим (Dean-Stark) наставком (напуњеним сувим толуеном) и кондезатором, стави

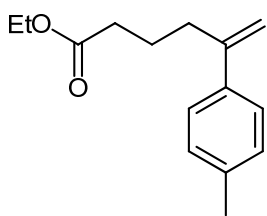
се киселина **61** (412 mg, 2 mmol), суви толуен (30 mL), апсолутни етанол (30 mL) и TsOH·H<sub>2</sub>O (150 mg) и смеша загрева да кључа 8 h. Растварачи се уклоне дестилацијом, остатак третира раствором NaOH (20 mL, 2 mol·dm<sup>-3</sup>), смеша пребаци у левак за одвајање и екстрахује диетил-етром (3 × 30 mL). Органски слојеви се споје, исперу водом и засићеним раствором NaCl и суше преко ноћи (анхидрован Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Раствор се процеди, растварач упари на вакууму, а остатак подвргне стубној хроматографији (SiO<sub>2</sub> (5 g); хексан/АсОЕт 9:1 (v/v)). Добијају се безбојни кристали **62** (459 mg, 98%).



**Етил-5-(4-метилфенил)-5-оксопентаноат (62).** T<sub>T</sub> = 39 – 40 °C ([326]: 39 – 40 °C). IR подаци одговарају подацима датим у [245]. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 – 7,84 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,29 – 7,23 (m, 2H, H-3', H-5'), 4,14 (q, J = 7,2 Hz, 2H, MeCH<sub>2</sub>O), 3,3 (t, J = 7,3 Hz, 2H, ArCOCH<sub>2</sub>), 2,43 (t, J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>COOEt), 2,41 (s, 3H, MeAr), 2,06 (quint., J = 7,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H, MeCH<sub>2</sub>O); <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199,1 (ArCO), 173,3 (COOEt), 143,8 (C-4'), 134,3 (C-1'), 129,2 (C-3', C-5'), 128,1 (C-2', C-6'), 60,3 (MeCH<sub>2</sub>O), 37,3 (ArCOCH<sub>2</sub>), 33,4 (CH<sub>2</sub>COOEt), 21,6 (MeAr), 19,4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 14,2 (MeCH<sub>2</sub>O).

#### 4.3.2.3 Синтеза етил-5-(4-метилфенил)хекс-5-еноата (60) [265]

Одмереној количини MePPh<sub>3</sub>Br (2,00 g, 5.72 mmol) дода се сув толуен (35 mL) и формирана суспензија охлади на 0 °C. У охлађену суспензију дода се <sup>t</sup>BuOK (0,60 g, 5,34 mmol) и настала смеша меша 20 min на овој температури. Раствор естра **62** (1,00 g, 4,27 mmol) у сувом толуену (15 mL) дода се одједном, након чега се смеша меша 1,5 h на собној температури. Реакционој смеси дода се водени раствор NH<sub>4</sub>Cl, пренесе се у левак за одвајање и екстрахује диетил-етром (3 × 30 mL). Органски слојеви се споје, исперу засићеним раствором NaCl и суше преко ноћи (анхидрован Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Растварачи се уклоне дестилацијом, а сиров производ пречишћава стубном хроматографијом (SiO<sub>2</sub> (70 g); 1. петрол-етар и 2. петрол-етар/MeO<sup>t</sup>Bu 10:1 (v/v)) при чему се добија бледожуто уље **60** (0,85 g, 86%).

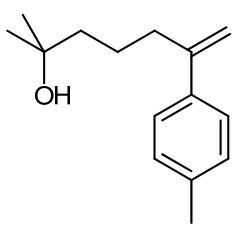


**Етил-5-(4-метилфенил)хекс-5-еноат (60).** <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 – 7,28 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,15 – 7,11 (m, 2H, H-3', H-5'), 5,27 (brd, J = 1,3 Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, *cis* у односу на Ar), 5,02 (brd, J = 1,3 Hz, 1H, C=CH<sub>a</sub>H<sub>b</sub>, *trans* у односу на Ar), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H, MeCH<sub>2</sub>O), 2,56 – 2,51 (m, 2H, ArC(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>), 2,43 (s, 3H,

**MeAr**), 2,33 – 2,28 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 1,81 – 1,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, **MeCH<sub>2</sub>O**);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,6 ( $\text{COOEt}$ ), 147,2 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 137,8 (C-1'), 137,2 (C-4'), 129,0 (C-3', C-5'), 125,9 (C-2', C-6'), 112,1 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 60,2 (**MeCH<sub>2</sub>O**), 34,5 ( $\text{ArC}(\text{C}=\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 33,6 ( $\text{CH}_2\text{COOEt}$ ), 23,4 (**MeAr**), 21,1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 14,2 (**MeCH<sub>2</sub>O**); CI-MS: 233 (13,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 203 (16,  $[\text{M} - \text{Et}]^+$ ), 189 (100,  $[\text{M} - \text{Et} - \text{Me}]^+$ ). Израчунато за  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$  (232,32): C 77,55, H 8,68%, нађено: C 77,50, H 8,73%.

#### 4.3.2.4 Синтеза 2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола (**56**)

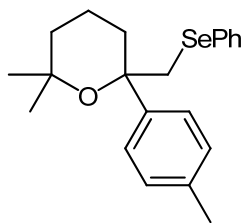
Раствор  $\text{MeMgCl}$  у тетраhydroфурану (4,59 ml;  $3 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ , 13,77 mmol) дода се раствору једињења **60** (0,80 g, 3,44 mmol) у сувом тетраhydroфурану на  $0^\circ\text{C}$ , смеша меша 1 h, па још 2 h на собној температури. Охлађени водени раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $0^\circ\text{C}$ ) дода се у реакциону смесу, која се пренесе у левак за одвајање и органски слој одвоји. Водени слој се екстрахује етром ( $3 \times 50 \text{ mL}$ ), па се органски слојеви споје, исперу водом и суше преко ноћи (анхидровани  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Растварач се упари дестилацијом, а сиров производ пречисти хроматографијом на стубу ( $\text{SiO}_2$  (70 g); 1. петрол-етар/ $\text{MeO}^t\text{Bu}$  10:1 и 2. петрол-етар/ $\text{MeO}^t\text{Bu}$  4:1 (v/v)). Добија се бледожуто уље **56** (0,67 g, 89%).



**2-Метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ол (**56**).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 3083, 3025, 2968, 2942, 2869, 1626, 1513, 1465, 1377, 1365, 1189, 1148, 1132, 941, 890, 823, 890, 734;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32 – 7,28 (m, 2H, H-2', H-6'), 7,15 – 7,11 (m, 2H, H-3', H-5'), 5,25 (brd,  $J = 1,5$  Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$ , *cis* у односу на Ar), 5,02 (brq,  $J = 1,3$  Hz, 1H,  $\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$ , *trans* у односу на Ar), 2,52 – 2,46 (m, 2H,  $\text{C}(\text{C}=\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 2,34 (s, 3H, **MeAr**), 1,55 – 1,48 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ ), 1,17 (s, 6H, 2Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,1 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 138,2 (C-1'), 137,0 (C-4'), 129,0 (C-3', C5'), 125,9 (C-2', C-6'), 111,6 ( $\text{C}=\text{CH}_2$ ), 70,9 ( $\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ ), 43,4 ( $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ ), 35,7 ( $\text{C}(\text{C}=\text{CH}_2)\text{CH}_2$ ), 29,2 ( $\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ ), 23,0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 21,1 (**MeAr**); ESI-MS: 241 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ). Израчунато за  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$  (218,33): C 82,52, H 10,16%, нађено: C 82,46, H 10,20%.

#### 4.3.2.5 Електрохемијска фенилселеноетерификација алкенола **56** [260]

Електрохемијска фенилселеноетерификација алкенола **56** је вршена као што је описано за алкенол **54** (одељак 4.3.1.2). У реакцији 0,218 g (1 mmol) алкенола **56** добија се 0,220 g (0,59 mmol, 69%) бледожутог уља 2,2-диметил-6-(4-метилфенил)-6-[(фенилселанил)метил]-тетраhydro-2H-пирана (**55**).



**2,2-Диметил-6-(4-метилфенил)-6-[(фенилселанил)-метил]-тетра-  
хидро-2H-пиран (55).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3055, 3023, 2970, 2937, 2869,  
1579, 1510, 1459, 1380, 1364, 1226, 1073, 1032, 1022, 980, 816, 733,  
690;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 – 7,33 (m, 4H, Ar), 7,18 – 7,05  
(m, 5H, Ar), 3,37 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 11,6$  Hz,  $^2J(\text{Se,H}) = 8,7$  Hz, 1H,  $\text{SeCH}_2$ ),  
3,06 (dd,  $^2J(\text{H,H}) = 11,6$  Hz,  $^2J(\text{Se,H}) = 7,5$  Hz, 1H,  $\text{SeCH}_2$ ), 2,43 (br dt,  $J = 13,6, 4,1$  Hz, 1H),  
2,32 (s, 3H, MeAr), 2,10 – 1,89 (m, 1H), 1,79 – 1,60 (m, 2H), 1,53 – 1,35 (m, 2H), 1,24 (s, 3H,  
Me), 0,73 (s, 3H, Me);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142,4 (Ar), 136,5 (Ar), 132,3 (PhSe),  
132,0 (PhSe), 128,6, 128,5, 126,6 (Ar, PhSe), 126,2 (PhSe), 76,1, 73,3 (COC), 46,2, 36,6, 32,0,  
30,4, 27,6 ( $\text{MeCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{Se}$ ), 21,0 (MeAr), 16,9 (Me). Израчунато за  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{OSe}$   
(373,39): C 67,55, H 7,02%, нађено: C 67,50, H, 7,01%.

#### 4.4 Анодно генерисање катализатора за Феријеово премештање и хетеро-Мајклову реакцију

##### 4.4.1 Општи поступак

У електролитичку ћелију (Слика 3.6) стави се одмерена количина реактанта и 10 mL 0,1 M раствора  $\text{LiClO}_4$  у ацетонитрилу. Електролитичка ћелија се смести у ултразвучно купатило и раствор електролизира, на собној температури, при константној јачини струје (20 mA;  $0,4 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  да би се обезбедило 10 mol% Zr(IV)-катализатора). Након завршене електролизе, реакциона смеша се остави одређено време у ултразвучном купатилу (у зависности од реакције), затим се пребаци у балон, електроде и ћелија исперу ацетонитрилом и растварач упари под сниженим притиском. Остатку у балону дода се 20 mL воде, добијена смеша пребаци у левак за одвајање и екстрахује етил-ацетатом ( $3 \times 20$  mL). Органски слојеви се споје и суше преко ноћи (анхидровани  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Растварач се уклони дестилацијом под сниженим притиском и сирови производи анализирају се танкослојном хроматографијом, а пречишћавају и раздвајају хроматографијом на стубу.

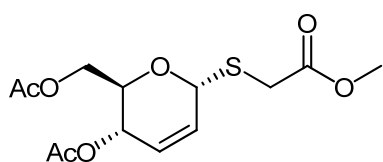
##### 4.4.2 Синтеза псеудогликала 68а-м и 69а-м

Према Општем поступку (4.4.1; 10 min излагања ултразвуку након електролизе) из глукала (**65** или **66**, 1 mmol) и одговарајућих нуклеофила (**67а-м**; 1,05 mmol), и након обраде добијена је сирова реакциона смеша која садржи два једињења (TLC) блиских  $R_f$  вредности. Стубном хроматографијом ( $\text{SiO}_2$  – *n*-хексан/етил-ацетат, 9:1) издвојени су псеудогликали **68а-м** и **69а-м** (добијени резултати дати су у табелама 3.3 и 3.4), а

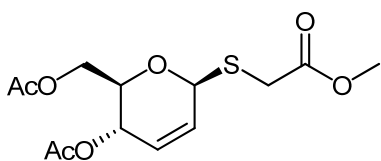


накладном хроматографијом у свим случајевима изолован је  $\alpha$ -аномер, само у пет случајева изолован је и чист  $\beta$ -аномер ( $\beta$ -68ж,  $\beta$ -68з,  $\beta$ -68ј,  $\beta$ -68љ и  $\beta$ -69л). Детаљном анализом  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -NMR спектра извршена је идентификација осталих  $\beta$ -аномера.

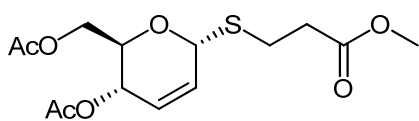
Спектрални подаци познатих псевдогликала у потпуности се слажу са литературним саопштењима (68а [327, 328], 68г [327, 329], 68е [327, 329], 68м [328], 69г [330] и 69м [331]), а спектрални подаци за нова једињења дати су у наставку.



**2'-Метокси-2'-оксоетил - 4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68б).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 1734, 1436, 1370, 1223, 1131, 1078, 1043, 785;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,96 (ddd,  $J = 10,1, 2,9, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,85 (dt,  $J = 10,1, 1,5$  Hz, 1H, H-3), 5,74 (dt,  $J = 3,2, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,45–5,36 (m, 1H, H-4), 4,35 – 4,11 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3,75 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,53 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H,  $\text{SCHaHbCO}$ ), 3,29 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H,  $\text{SCHaHbCO}$ ), 2,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6 (COO), 170,5 (COO), 170,1 (COO), 128,0 (C-3), 127,9 (C-2), 79,8 (C-1), 67,1 (C-6\*), 65,0 (C-4), 62,7 (C-5\*), 52,5 ( $\text{COOCH}_3$ ), 32,5 ( $\text{SCH}_2\text{CO}$ ), 20,9 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20,7 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ). \* -асигнације су променљиве.

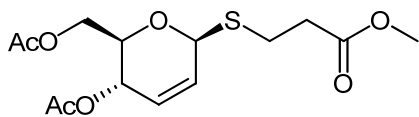


**2'-Метокси-2'-оксоетил - 4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\beta$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -68б).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 1733, 1436, 1369, 1222, 1142, 1043, 974, 787;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,00 – 5,86 (m, 2H, H-2, H-3), 5,55 – 5,51 (m, 1H, H-1), 5,32 – 5,24 (m, 1H, H-4), 4,23 (br d,  $J = 4,8$  Hz, 2H, H-6a, H-6b), 3,87 (dt,  $J = 7,9, 4,6$  Hz, 1H, H-5), 3,74 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,48 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H,  $\text{SHaHbCO}$ ), 3,30 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1H,  $\text{SHaHbCO}$ ), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7 (COO), 170,6 (COO), 170,1 (COO), 129,3, 128,0 (C-2, C-3), 78,2, 75,0, 64,6, 63,2 (C-1, C-4, C-5, C-6), 52,4 ( $\text{COOCH}_3$ ), 30,5 ( $\text{SCH}_2\text{CO}$ ), 20,9 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 20,7 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ).



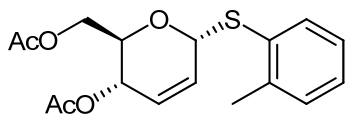
**3'-Метокси-3'-оксопропил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68в).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2954, 1733, 1436, 1368, 1221, 1075, 1043, 974, 788;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,93 (ddd,  $J = 10,1, 3,0, 1,8$  Hz, 1H, H-2), 5,79 (dt,  $J = 10,1, 1,6$  Hz, 1H, H-3), 5,62 – 5,57 (m, 1H, H-1), 5,35 (ddd,  $J = 8,8, 3,6, 1,8$  Hz, 1H, H-4), 4,36 – 4,19 (m, 3H, H-5, H-6a, H-6b), 3,70 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,02 – 2,68 ( $\text{A}_2\text{B}_2$ , m, 4H,

SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,2 (COO), 170,7 (COO), 170,2 (COO), 128,7, 127,2 (C-2, C-3), 81,0, 66,9, 65,1, 63,0 (C-1, C-4, C-5, C-6), 51,7 (COOCH<sub>3</sub>), 35,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 27,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 20,9 (CH<sub>3</sub>COO), 20,7 (CH<sub>3</sub>COO).



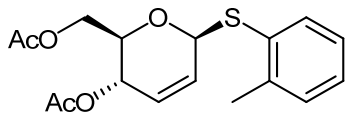
**3'-Метокси-3'-оксопропил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио-β-*D*-еритро-хекс-2-енпиранозид (β-68в).** IR (чист, ν, cm<sup>-1</sup>): 2954, 1733, 1436, 1368, 1221, 1075, 1043,

974, 788; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,91 (pseudo s, 2H, H-2, H-3), 5,45 – 5,39 (m, 1H, H-1), 5,35 – 5,26 (m, 1H), 4,31 – 4,15 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3,84 (ddd, *J* = 8,5, 5,0, 3,8 Hz, 1H, H-5), 3,70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2,97 – 2,64 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,2 (COO), 170,7 (COO), 170,1 (COO), 130,1, 127,7 (C-2, C-3), 79,3, 74,9, 64,6, 63,2 (C-1, C-4, C-5, C-6), 51,7 (COOCH<sub>3</sub>), 35,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 24,4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 20,9 (CH<sub>3</sub>COO), 20,7 (CH<sub>3</sub>COO).



***o*-Толил - 4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио-α-*D*-еритро-хекс-2-енпиранозид (α-68д).** T<sub>T</sub> = 51 °C. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 2952, 2927, 1737, 1378, 1238, 1070, 1059, 1038, 786; <sup>1</sup>H NMR

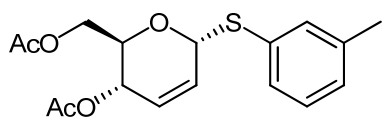
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 – 7,59 (m, 1H, H-6'), 7,22 – 7,13 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 6,08 (ddd, *J* = 10,1, 3,2, 1,9 Hz, 1H, H-2), 5,87 (dt, *J* = 10,1, 1,8 Hz, 1H, H-3), 5,73 (dt, *J* = 3,3, 1,7 Hz, 1H, H-1), 5,38 (dq, *J* = 9,4, 2,0 Hz, 1H, H-4), 4,45 (ddd, *J* = 9,4, 5,8, 2,5 Hz, 1H, H-5), 4,29 (dd, *J* = 12,1, 5,8 Hz, 1H, C-6HaHb), 4,18 (dd, *J* = 12,1, 2,5 Hz, 1H, C-6HaHb), 2,44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-), 2,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,3 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 139,3 (C-2'), 134,2 (C-1'), 132,3 (C-6'), 130,3 (C-3'), 128,9 (C-2), 127,7 (C-4'), 127,5 (C-3), 126,7 (C-5'), 83,3 (C-1), 67,6 (C-5), 65,2 (C-4), 63,1 (C-6), 21,0 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,8 (-CH<sub>3</sub>), 20,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-). Израчунато за C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S: C, 60,70; H, 5,99; O, 23,78; S, 9,53%. Нађено: C, 60,65; H, 6,11; S, 9,48%.



***o*-Толил - 4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио-β-*D*-еритро-хекс-2-енпиранозид (β-68д).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 – 7,60 (m, 1H, H-6'), 7,20 – 7,11 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 5,98 (dt, *J*

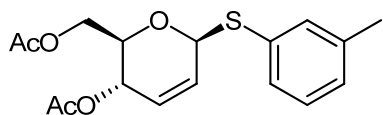
= 10,2, 1,8 Hz, 1H, H-2), 5,83 (dt, *J* = 10,2, 2,4 Hz, 1H, H-3), 5,63 (ddd, *J* = 2,4, 2,0, 1,8 Hz, 1H, H-1), 5,21 (dddd, *J* = 7,5, 2,4, 2,0, 1,8 Hz, 1H, H-4), 4,29 (dd, *J* = 12,0, 5,6 Hz, 1H, C-6HaHb), 4,25 (dd, *J* = 12,0, 4,1 Hz, 1H, C-6HaHb), 3,90 (ddd, *J* = 7,5, 5,6, 4,1 Hz, 1H, H-5), 2,42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,1 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 140,0 (C-2'), 132,9 (C-6'), 131,5

(C-1'), 130,3 (C-3'), 129,9 (C-2), 127,9 (C-4'), 127,2 (C-3), 126,4 (C-5'), 81,4 (C-1), 74,9 (C-5), 64,7 (C-4), 63,3 (C-6), 21,0 (-CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-).



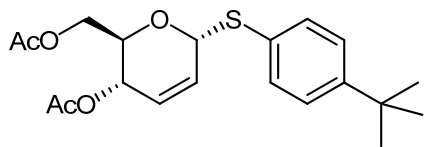
***m*-Толлил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68h).** IR (чист,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3054, 3014, 2954, 1739, 1592, 1475, 1369, 1222, 1078, 1047, 789; <sup>1</sup>H NMR

(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,39 – 7,31 (m, 2H, H-2', 6'), 7,20 (pseudo t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-5'), 7,09 (pseudo dsextet,  $J = 7,5, 0,7$  Hz, 1H, H-4'), 6,06 (ddd,  $J = 10,1, 3,2, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,85 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,76 (dt,  $J = 3,2, 1,6$  Hz, 1H, H-1), 5,38 (dq,  $J = 9,4, 2,0$  Hz, 1H, H-4), 4,46 (ddd,  $J = 9,4, 5,5, 2,7$  Hz, 1H, H-5), 4,31 (dd,  $J = 12,1, 5,5$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4,21 (dd,  $J = 12,0, 2,7$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2,34 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,2 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 138,7 (C-3'), 134,5 (C-1'), 132,2, 128,7, 128,7, 128,6, 128,4, 127,5 (C-2', 4', 5', 6' и C-2, 3), 83,7 (C-1), 67,3 (C-5), 65,1 (C-4), 63,0 (C-6), 21,3 (-CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-). Израчунато за C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S: C, 60,70; H, 5,99; O, 23,78; S, 9,53%. Нађено: C, 60,74; H, 5,91; S, 9,58%.



***m*-Толлил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\beta$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -68h).** <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,39 – 7,31 (m, 2H, H-2', 6'), 7,18 (pseudo t,  $J = 7,2$  Hz, 1H,

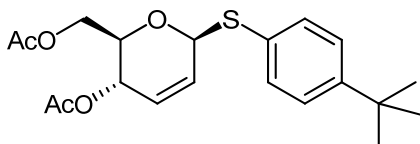
H-5'), 7,09 (pseudo dsextet,  $J = 7,5, 0,7$  Hz, 1H, H-4'), 5,97 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,82 (dt,  $J = 10,2, 2,4$  Hz, 1H, H-3), 5,64 (ddd,  $J = 2,4, 2,0, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,21 (dddd,  $J = 7,4, 2,4, 2,0, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 4,32 (dd,  $J = 12,0, 5,2$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4,24 (dd,  $J = 12,0, 4,5$  Hz, 1H, C-6HaHb), 3,92 (ddd,  $J = 7,4, 5,2, 4,5$  Hz, 1H, H-5), 2,34 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-).



***p*-*tert*-Бутилфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68ж).** T<sub>T</sub> = 51 °C. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2961, 2905, 2870, 1740, 1592, 1368, 1223, 1078, 1048, 830, 788; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,51 –

7,45 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,36 – 7,30 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6,05 (ddd,  $J = 10,1, 3,2, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,84 (dt,  $J = 10,1, 1,8$  Hz, 1H, H-3), 5,71 (dt,  $J = 3,2, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,38 (dq,  $J = 9,5, 2,0$  Hz, 1H, H-4), 4,48 (ddd,  $J = 9,5, 5,7, 2,6$  Hz, 1H, H-5), 4,29 (dd,  $J = 12,1, 5,7$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4,22 (dd,  $J = 12,1, 2,6$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-), 2,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 1,31 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,3 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 151,1 (C-4'), 132,0 (C-2'), 131,2 (C-1'), 128,8 (C-2), 127,5

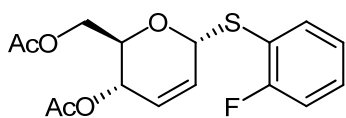
(C-3), 126,0 (C-3'), 84,0 (C-1), 67,4 (C-5), 65,3 (C-4), 63,2 (C-6), 34,6 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 31,3 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21,0 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,8 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-). Израчунато за C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>S: C, 63,47; H, 6,92; O, 21,14; S, 8,47%. Нађено: C, 63,37; H, 6,97; S, 8,49%.



***p*-tert-Бутилфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио-β-*D*-еритро-хекс-2-енпиранозид (β-68ж).** <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 – 7,43 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,35 – 7,30 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 5,97 (dt, *J* = 10,2,

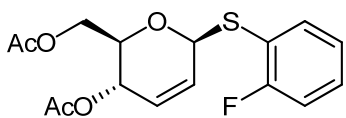
1,8 Hz, 1H, H-2), 5,81 (dt, *J* = 10,2, 2,5 Hz, 1H, H-3), 5,59 (ddd, *J* = 2,5, 2,0, 1,8 Hz, 1H, H-1), 5,18 (dddd, *J* = 7,4, 2,5, 2,0, 1,8 Hz, 1H, H-4), 4,30 (dd, *J* = 11,9, 5,7 Hz, 1H, C-6HaHb), 4,26 (dd, *J* = 11,9, 4,1 Hz, 1H, C-6HaHb), 3,90 (ddd, *J* = 7,4, 5,7, 4,1 Hz, 1H, H-5), 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-), 1,31 (s, 9H, 3 × CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,1 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 151,4 (C-4'), 132,8 (C-2'), 130,0 (C-2), 129,3 (C-1'), 127,1 (C-3), 125,8 (C-3'), 81,8 (C-1), 74,9 (C-5), 64,7 (C-4), 63,4 (C-6), 31,3 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29,7 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21,0 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,8 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-).



***o*-Флуорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио-α-*D*-**

**еритро-хекс-2-енпиранозид (α-68з).** T<sub>г</sub> = 82 °C. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 2977, 2952, 2920, 2851, 1745, 1645, 1475, 1383, 1242,

1224, 1068, 1043, 783, 764; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (td, *J*<sub>H-H</sub> = 7,9, 1,8 Hz, 1H, H-5'), 7,31 (dddd, *J*<sub>H-H</sub> = 8,9, 7,9, 1,8 Hz, *J*<sub>H-F</sub> = 5,1 Hz, 1H, H-4'), 7,17 – 7,03 (m, 2H, H-3', 6'), 6,09 (ddd, *J* = 10,1, 3,1, 1,9 Hz, 1H, H-2), 5,90 (dt, *J* = 10,1, 1,7 Hz, 1H, H-3), 5,78 (dt, *J* = 3,1, 1,6 Hz, 1H, H-1), 5,40 (dq, *J* = 9,5, 1,9 Hz, 1H, H-4), 4,49 (ddd, *J* = 9,5, 5,3, 2,5 Hz, 1H, H-5), 4,29 (dd, *J* = 12,2, 5,3 Hz, 1H, C-6HaHb), 4,16 (dd, *J* = 12,2, 2,5 Hz, 1H, C-6HaHb), 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-), 2,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,6 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,2 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 162,0 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 246,1 Hz, C-2'), 135,1 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 0,8 Hz, C-5'), 130,1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 8,0 Hz, C-6'), 128,2, 128,1 (C-2, 3), 124,6 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 3,9 Hz, C-4'), 121,0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 18,2 Hz, C-1'), 115,8 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 23,0 Hz, C-3'), 82,9 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 1,7 Hz, C-1), 67,4 (C-5), 65,0 (C-4), 62,8 (C-6), 20,9 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,6 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-). Израчунато за C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>5</sub>S: C, 56,46; H, 5,03; F, 5,58; O, 23,50; S, 9,42%. Нађено: C, 56,37; H, 4,92; S, 9,37%.



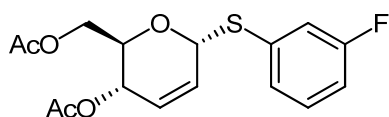
***o*-Флуорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио-β-*D*-**

**еритро-хекс-2-енпиранозид (β-68з).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H, H-5'), 7,32 (dddd, *J*<sub>H-H</sub> =

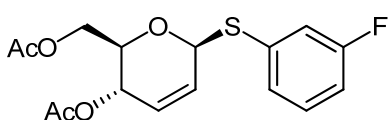
8,1, 7,6, 1,8 Hz, *J*<sub>H-F</sub> = 5,1 Hz, 1H, H-4'), 7,14 – 7,05 (m, 2H, H-3', 6'), 6,00 (dt, *J* = 10,2, 1,8 Hz, 1H, H-2), 5,82 (dt, *J* = 10,2, 2,4 Hz, 1H, H-3), 5,65 (ddd, *J* = 2,4, 2,0, 1,8 Hz, 1H, H-1), 5,11

(dddd,  $J = 7,4, 2,4, 2,0, 1,8$  Hz, 1H, H-4), 4,34 – 4,25 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3,89 (pseudo dt,  $J = 7,4, 4,8$  Hz, 1H, H-5), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,1 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 162,1 (d, <sup>1</sup>J<sub>H-F</sub> = 246,7 Hz, C-2'), 135,9 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 0,5 Hz, C-5'), 130,5 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8,0 Hz, C-4'), 129,5 (C-2), 128,2 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 10,5 Hz, C-1'), 127,6 (C-3), 124,3 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 3,8 Hz, C-6'), 115,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 23,1 Hz, C-3'), 80,8 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 1,7 Hz, C-1), 74,8 (C-5), 64,3 (C-4), 63,2 (C-6), 21,0 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,8 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-).



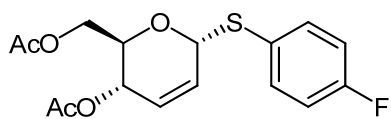
***m*-Флуорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -D-еритро-гекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68и).** T<sub>T</sub> = 58 °C. IR (KBr, v, cm<sup>-1</sup>): 3071, 2995, 2927, 1742, 1597, 1580, 1475, 1371, 1255,

1238, 1219, 1085, 1071, 1034, 881, 786; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 – 7,21 (m, 3H, Ar), 7,06 – 6,91 (m, 1H, Ar), 6,05 (ddd,  $J = 10,1, 3,1, 1,8$  Hz, 1H, H-2), 5,89 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,78 (dt,  $J = 3,1, 1,8$  Hz, 1H, H-1), 5,37 (dq,  $J = 9,4, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,46 (ddd,  $J = 9,4, 5,8, 3,3$  Hz, 1H, H-5), 4,29 (dd,  $J = 12,0, 5,8$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4,20 (dd,  $J = 12,0, 3,3$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-), 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,1 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 162,5 (d, <sup>1</sup>J<sub>H-F</sub> = 248,6 Hz, C-3'), 136,9 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8,0 Hz, C-1'), 130,0 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8,5 Hz, C-5'), 128,1 (C-2), 128,0 (C-3), 126,9 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 3,1 Hz, C-6'), 118,4 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 22,6 Hz, C-2'), 114,5 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 21,2 Hz, C-4'), 83,3 (C-1), 67,4 (C-5), 65,1 (C-4), 63,0 (C-6), 20,9 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,6 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-). Израчунато за C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>5</sub>S: C, 56,46; H, 5,03; F, 5,58; O, 23,50; S, 9,42%. Нађено: C, 56,45; H, 5,03; S, 9,44%.

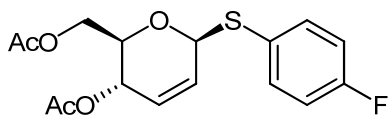


***m*-Флуорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\beta$ -D-еритро-гекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -68и).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 – 7,30 (m, 1H, H-2'), 7,30 – 7,21 (m, 2H, H-5',

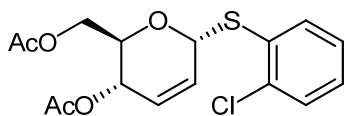
6'), 7,03 – 6,93 (m, 1H, H-4'), 5,96 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,86 (dt,  $J = 10,2, 2,4$  Hz, 1H, H-3), 5,67 (ddd,  $J = 2,4, 2,0, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,22 (dddd,  $J = 7,6, 2,4, 2,0, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 4,34 – 4,28 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3,95 (pseudo dt,  $J = 7,6, 4,8$  Hz, 1H, H-5), 2,11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-O-); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,8 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-), 170,1 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 162,5 (d, <sup>1</sup>J<sub>H-F</sub> = 247,9 Hz, C-3'), 135,4 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8,0 Hz, C-1') 129,9 (d, <sup>3</sup>J<sub>H-F</sub> = 8,3 Hz, C-5'), 129,4 (C-2), 127,7 (C-3), 127,5 (d, <sup>4</sup>J<sub>H-F</sub> = 3,1 Hz, C-6'), 118,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 22,8 Hz, C-2'), 114,8 (d, <sup>2</sup>J<sub>H-F</sub> = 21,2 Hz, C-4'), 81,2 (C-1), 74,9 (C-5), 64,4 (C-4), 63,1 (C-6), 21,0 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 20,7 (CH<sub>3</sub>-CO-OCH<sub>2</sub>-).



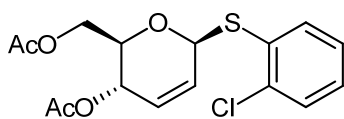
***p*-Флуорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -*D*-еритро-гекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68j).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3096, 3068, 2955, 1738, 1589, 1490, 1369, 1219, 1077, 1046, 1014, 831;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 – 7,47 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,12 – 6,91 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6,05 (ddd,  $J = 10,1, 3,1, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,87 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,66 (dt,  $J = 3,1, 1,6$  Hz, 1H, H-1), 5,38 (dq,  $J = 9,5, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,47 (ddd,  $J = 9,5, 4,4, 3,7$  Hz, 1H, H-5), 4,28 (dd,  $J = 12,2, 4,4$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4,23 (dd,  $J = 12,2, 3,7$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170,2 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 162,7 (d,  $J = 248,2$  Hz, C-4'), 134,5 (d,  $J = 8,2$  Hz, C-2'), 129,7 (d,  $J = 3,4$  Hz, C-1'), 128,3 (C-2), 127,8 (C-3), 116,0 (d,  $J = 21,9$  Hz, C-3'), 84,1 (C-1), 67,3 (C-5), 65,1 (C-4), 63,2 (C-6), 20,9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20,7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ). Израчунато за  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_5\text{S}$ : C, 56,46; H, 5,03; F, 5,58; O, 23,50; S, 9,42%. Нађено: C, 56,42; H, 5,05; S, 9,44%.



***p*-Флуорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\beta$ -*D*-еритро-гекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -68j).**  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 – 7,46 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,08 – 6,93 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 5,93 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,79 (dt,  $J = 10,1, 2,2$  Hz, 1H, H-3), 5,55 (ddd,  $J = 2,2, 2,1, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,13 (dddd,  $J = 7,6, 2,3, 2,2, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 4,27 – 4,23 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3,88 (pseudo dt,  $J = 7,6, 4,6$  Hz, 1H, H-5), 2,10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 2,06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ).

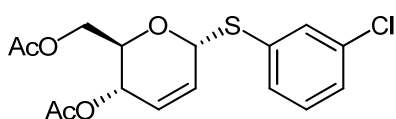


***o*-Хлорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -*D*-еритро-гекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68к).**  $T_f = 63$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2927, 2852, 1735, 1455, 1384, 1252, 1238, 1222, 1069, 1035, 787, 757;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 – 7,64 (m, ABMX, 1H, H-3'), 7,46 – 7,35 (m, ABMX, 1H, H-6'), 7,31 – 7,15 (m, ABMX, 2H, H-4', 5'), 6,10 (ddd,  $J = 9,9, 3,3, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,91 (dt,  $J = 9,9, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,87 (dt,  $J = 3,3, 1,6$  Hz, 1H, H-1), 5,41 (dq,  $J = 9,4, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,45 (ddd,  $J = 9,4, 5,4, 2,4$  Hz, 1H, H-5), 4,31 (dd,  $J = 12,1, 5,4$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4,16 (dd,  $J = 12,1, 2,4$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2,03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170,2 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 135,3 (C-2'), 133,9 (C-1'), 132,5 (C-3'), 129,7 (C-6'), 128,4 (C-2), 128,3 (C-3), 128,1 (C-5'), 127,3 (C-4'), 82,3 (C-1), 67,7 (C-5), 64,9 (C-4), 62,8 (C-6), 20,9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20,7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ). Израчунато за  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S}$ : C, 53,86; H, 4,80; Cl, 9,94; O, 22,42; S, 8,99%. Нађено: C, 53,91; H, 4,76; S, 9,07%.



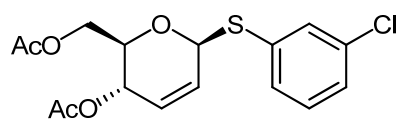
***o*-Хлорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\beta$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -68к).**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 – 7,69 (m, ABMX, 1H, H-3'), 7,46 – 7,36 (m, ABMX, 1H, H-6'),

7,24 – 7,15 (m, ABMX, 2H, H-4', 5'), 6,05 (dt,  $J = 10,2, 1,8$  Hz, 1H, H-2), 5,90 (dt,  $J = 10,2, 2,5$  Hz, 1H, H-3), 5,76 (ddd,  $J = 2,5, 2,2, 1,8$  Hz, 1H, H-1), 5,23 (dddd,  $J = 7,1, 2,5, 2,2, 1,8$  Hz, 1H, H-4), 4,34 – 4,29 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3,97 (pseudo dt,  $J = 7,1, 5,2$  Hz, 1H, H-5), 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 2,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170,2 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 135,2 (C-2'), 132,9 (C-1'), 132,6 (C-3'), 129,7 (C-6'), 129,3 (C-2), 128,5 (C-5'), 127,5 (C-3), 127,1 (C-4'), 80,3 (C-1), 74,7 (C-5), 64,4 (C-4), 63,2 (C-6), 21,0 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20,8 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ).



***m*-Хлорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68л).**  $T_{\text{T}} = 69$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2991, 2954, 2929, 1742, 1729, 1578, 1403, 1384,

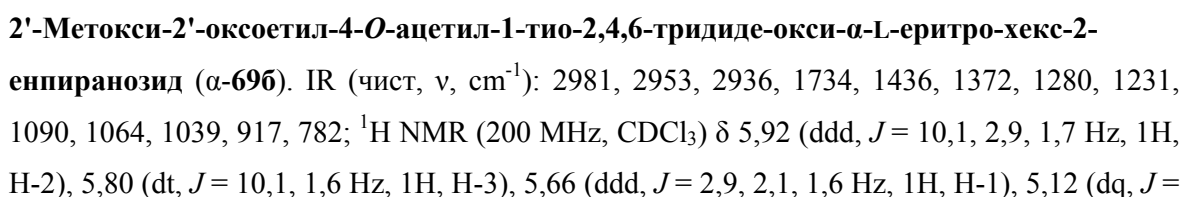
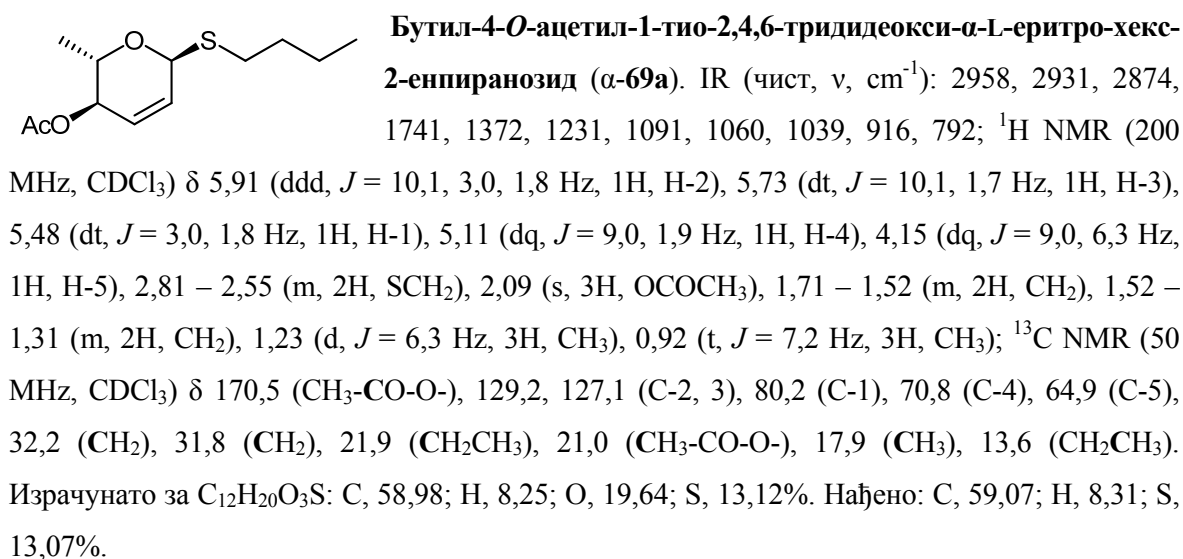
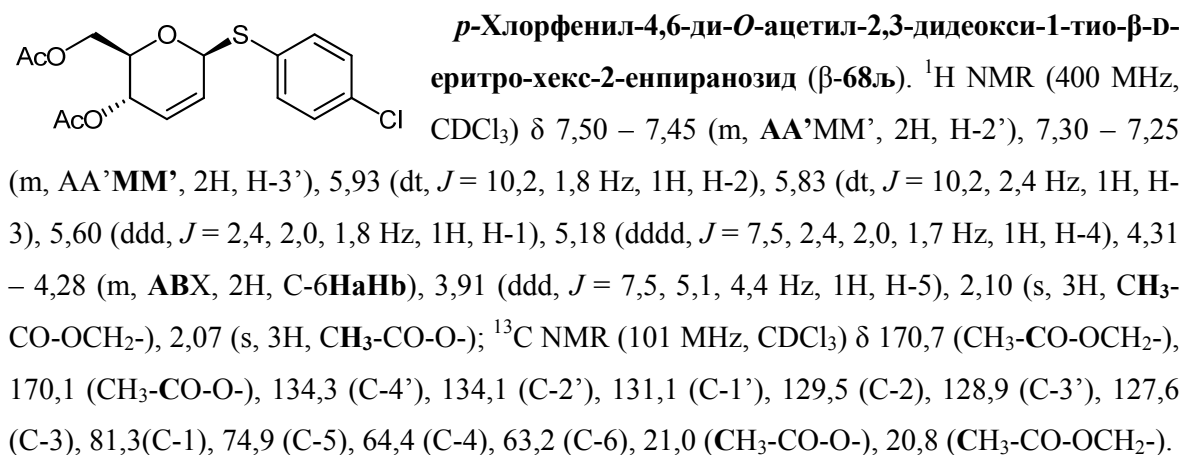
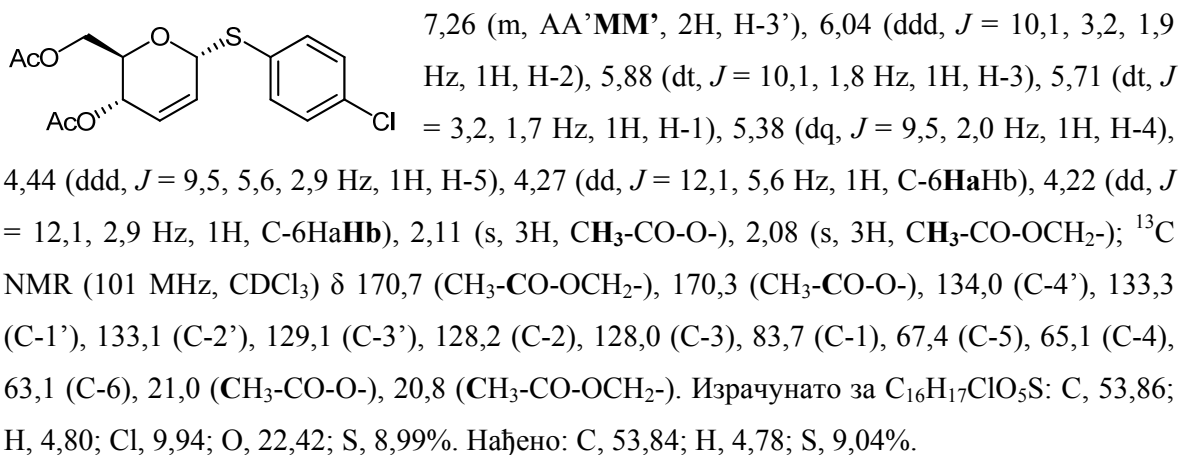
1377, 1228, 1207, 1068, 1048, 1015, 784, 773;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (pseudo td,  $J = 1,7, 0,6$  Hz, 1H, H-2'), 7,48 – 7,36 (m, 1H, Ar), 7,30 – 7,21 (m, 2H, Ar), 6,05 (ddd,  $J = 10,1, 3,1, 1,8$  Hz, 1H, H-2), 5,88 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,77 (dt,  $J = 3,1, 1,9$  Hz, 1H, H-1), 5,36 (dq,  $J = 9,4, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,44 (ddd,  $J = 9,4, 5,5, 3,4$  Hz, 1H, H-5), 4,29 (dd,  $J = 12,1, 5,5$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4,23 (dd,  $J = 12,1, 3,4$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170,1 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 136,8 (C-3'), 134,5 (C-1'), 131,2, 129,9, 129,5, 128,1, 128,0, 127,7 (C-2', 4', 5', 6' и C-2, 3), 83,4 (C-1), 67,5 (C-5), 65,0 (C-4), 63,0 (C-6), 20,9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20,7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ). Израчунато за  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S}$ : C, 53,86; H, 4,80; Cl, 9,94; O, 22,42; S, 8,99%. Нађено: C, 53,79; H, 4,84; S, 8,95%.



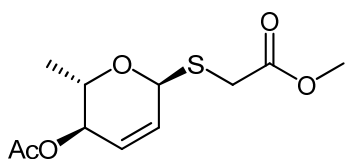
***p*-Хлорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\beta$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -68л).**  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 – 7,56 (m, 1H, Ar), 7,40 – 7,36 (m, 1H, Ar),

7,25 – 7,18 (m, 2H, Ar), 5,95 (dt,  $J = 10,2, 1,6$  Hz, 1H, H-2), 5,82 (dt,  $J = 10,2, 2,2$  Hz, 1H, H-3), 5,67 (ddd,  $J = 2,2, 2,0, 1,6$  Hz, 1H, H-1), 5,22 (dddd,  $J = 7,5, 2,2, 2,0, 1,6$  Hz, 1H, H-4), 4,31 – 4,26 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3,95 (pseudo dt,  $J = 7,5, 4,8$  Hz, 1H, H-5), 2,12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 2,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ).

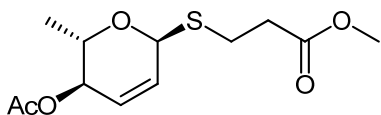
***p*-Хлорфенил-4,6-ди-*O*-ацетил-2,3-дидеокси-1-тио- $\alpha$ -D-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -68љ).**  $T_{\text{T}} = 71$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 2927, 2903, 1746, 1731, 1478, 1374, 1060, 1043, 1014, 830, 818, 785;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 – 7,46 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,31 –



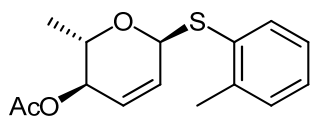




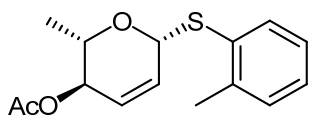
9,0, 1,8 Hz, 1H, H-4), 4,11 (dq,  $J = 9,0, 6,2$  Hz, 1H, H-5), 3,75 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,50 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H, SCHaHbCO), 3,29 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1H, SCHaHbCO), 2,10 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,23 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,8 (-CO-O-CH<sub>3</sub>), 170,3 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 128,3, 127,9 (C-2, 3), 79,8 (C-1), 70,6 (C-4), 65,2 (C-5), 52,4 (-CO-O-CH<sub>3</sub>), 32,7 (CH<sub>2</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 17,8 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>S: C, 50,75; H, 6,20; O, 30,73; S, 12,32%. Нађено: C, 50,67; H, 6,11; S, 12,38%.



**3'-Метокси-3'-оксипропил-4-О-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси-α-Л-еритро-хекс-2-енпиранозид (α-69в).** IR (чист, ν, cm<sup>-1</sup>): 2979, 2953, 2935, 1734, 1436, 1372, 1231, 1148, 1090, 1061, 1039, 916, 785; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,89 (ddd,  $J = 10,1, 2,9, 1,8$  Hz, 1H, H-2), 5,75 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,51 (dt,  $J = 2,9, 2,1$  Hz, 1H, H-1), 5,11 (dq,  $J = 9,0, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,12 (dq,  $J = 9,0, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 3,71 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 3,04 – 2,60 (m, A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,09 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,24 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172,2 (-CO-O-CH<sub>3</sub>), 170,4 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 128,7, 127,6 (C-2, 3), 80,6 (C-1), 70,7 (C-4), 65,0 (C-5), 51,7 (-CO-O-CH<sub>3</sub>), 35,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 27,2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 21,0 (O-CO-CH<sub>3</sub>), 17,8 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S: C, 52,54; H, 6,61; O, 29,16; S, 11,69%. Нађено: C, 52,48; H, 6,70; S, 11,73%.

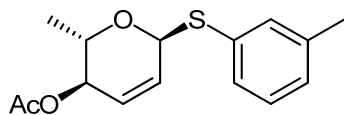


**o-Толлил-4-О-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси-α-Л-еритро-хекс-2-енпиранозид (α-69д).** T<sub>T</sub> = 46 °C. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 3017, 2978, 2932, 2898, 1738, 1469, 1454, 1375, 1241, 1091, 1057, 1042, 781; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 – 7,55 (m, 1H, H-6'), 7,22 – 7,12 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 6,05 (ddd,  $J = 10,1, 3,1, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,83 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,69 (dt,  $J = 3,2, 1,6$  Hz, 1H, H-1), 5,15 (dq,  $J = 9,0, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,27 (dq,  $J = 9,0, 6,2$  Hz, 1H, H-5), 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,11 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,26 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,4 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 139,0 (C-2'), 134,7 (C-1'), 131,7, 130,1, 128,8, 127,9, 127,3, 126,6 (C-3', 4', 5', 6' и C-2, 3), 83,1 (C-1), 70,7 (C-4), 65,6 (C-5), 21,0 (OCOCH<sub>3</sub>), 20,7 (CH<sub>3</sub>), 18,0 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,72; H, 6,52; O, 17,24; S, 11,52%. Нађено: C, 64,66; H, 6,61; S, 11,47%.



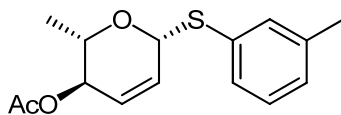
**o-Толлил-4-О-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси-β-Л-еритро-хекс-2-енпиранозид (β-69д).** <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 – 7,55 (m, 1H, H-6'), 7,24 – 7,12 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 5,95 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,80 (dt,  $J = 10,2, 2,2$  Hz, 1H, H-3), 5,61 (ddd,  $J = 2,5, 2,2, 1,7$  Hz, 1H, H-1),

5,04 (dddd,  $J = 7,4, 2,5, 2,2, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 3,78 (dq,  $J = 7,4, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,07 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,33 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



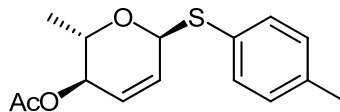
***m*-Толил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\alpha$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -69h).** IR (чист,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3052, 2979, 2932, 1743, 1592, 1475, 1372, 1235, 1092, 1063, 1041, 787; <sup>1</sup>H

NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,36 – 7,29 (m, 2H, H-2', 6'), 7,20 (pseudo t,  $J = 7,8$  Hz, 1H, H-5'), 7,07 (pseudo dsxtet,  $J = 7,5, 0,7$  Hz, 1H, 4'), 6,02 (ddd,  $J = 10,1, 3,1, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,82 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,71 (dt,  $J = 3,1, 1,6$  Hz, 1H, H-1), 5,15 (dq,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,27 (dq,  $J = 9,1, 6,2$  Hz, 1H, H-5), 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,11 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,28 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,4 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 138,7 (C-3'), 135,1 (C-1'), 132,0, 128,7, 128,6, 128,3, 128,2, 128,0 (C-2', 4', 5', 6' и C-2, 3), 83,6 (C-1), 70,7 (C-4), 65,4 (C-5), 21,3 (CH<sub>3</sub>), 21,1 (OCOCH<sub>3</sub>), 18,0 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,72; H, 6,52; O, 17,24; S, 11,52%. Нађено: C, 64,74; H, 6,50; S, 11,51%.



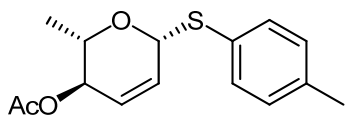
***m*-Толил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\beta$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -69h).** <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 – 7.29 (m, 2H, H-2', 6'), 7.20 (pseudo t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-

5'), 7.07 (pseudo dsxtet,  $J = 7.5, 0.7$  Hz, 1H, H-4'), 5.93 (dt,  $J = 10.2, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.77 (dt,  $J = 10.2, 2.4$  Hz, 1H, H-3), 5.60 (ddd,  $J = 2.4, 2.0, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.02 (dddd,  $J = 7.9, 2.4, 2.0, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 3.78 (dq,  $J = 7.9, 6.4$  Hz, 1H, H-5), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1.34 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

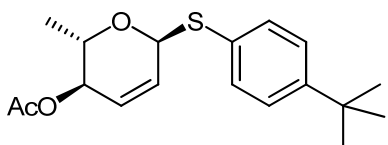


***p*-Толил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\alpha$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -69e).** T<sub>T</sub> = 77 °C. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2982, 2970, 2929, 2874, 1728, 1494, 1396, 1373, 1237, 1096,

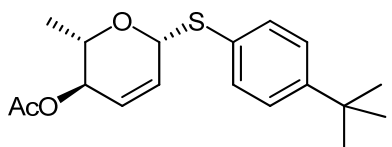
1071, 1042, 805, 779; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,45 – 7,37 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,12 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6,02 (ddd,  $J = 10,1, 3,1, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,81 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,64 (dt,  $J = 3,1, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,14 (dq,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,28 (dq,  $J = 9,1, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 2,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,11 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,27 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,4 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 137,5 (C-4'), 132,0 (C-2'), 131,6 (C-1'), 129,7 (C-3'), 128,6, 127,9 (C-2, 3), 84,0 (C-1), 70,7 (C-4), 65,3 (C-5), 21,1 (2C, CH<sub>3</sub>, OCOCH<sub>3</sub>), 18,0 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64,72; H, 6,52; O, 17,24; S, 11,52%. Нађено: C, 64,81; H, 6,50; S, 11,57%.



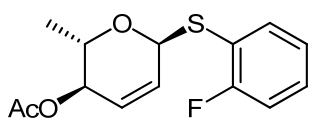
***p*-Толил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\beta$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -69е).**  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 – 7,37 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,16 – 7,08 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 5,90 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,74 (dt,  $J = 10,2, 2,2$  Hz, 1H, H-3), 5,53 (ddd,  $J = 2,5, 2,2, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 4,99 (dddd,  $J = 7,7, 2,5, 2,2, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 3,73 (dq,  $J = 7,7, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,05 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,32 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



***p*-*tert*-Бутилфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридиде-окси- $\alpha$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -69ж).** IR (neat,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2963, 2904, 2870, 1741, 1489, 1372, 1231, 1090, 1061, 1039, 916, 783;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 – 7,42 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,37 – 7,29 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6,02 (ddd,  $J = 10,1, 3,1, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,81 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,67 (dt,  $J = 3,1, 1,6$  Hz, 1H, H-1), 5,15 (dq,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,29 (dq,  $J = 9,1, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 2,11 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,31 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,28 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 150,6 (C-4'), 131,8 (C-1'), 131,5 (C-2'), 128,7, 127,9 (C-2, 3), 126,0 (C-3'), 83,9 (C-1), 70,7 (C-4), 65,4 (C-5), 34,5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31,2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21,1 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 18,0 ( $\text{CH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$ : C, 67,47; H, 7,55; O, 14,98; S, 10,01%. Нађено: C, 67,41; H, 7,48; S, 9,93%.

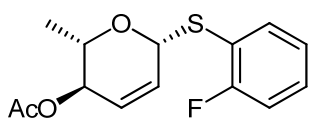


***p*-*tert*-Бутилфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридиде-окси- $\beta$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -69ж).**  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 – 7,42 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,39 – 7,29 m, AA'MM', 2H, H-3'), 5,93 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,77 (dt,  $J = 10,2, 2,3$  Hz, 1H, H-3), 5,56 (ddd,  $J = 2,5, 2,3, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,02 (dddd,  $J = 7,6, 2,5, 2,3, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 3,75 (dq,  $J = 7,6, 6,4$  Hz, 1H, H-5), 2,06 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,34 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,28 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

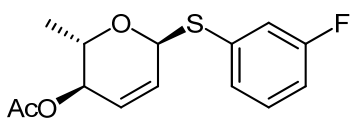


***o*-Флуорфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\alpha$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -69з).**  $T_f = 74$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2933, 2893, 1734, 1571, 1474, 1383, 1238, 1093, 1042, 919, 779, 751;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59 (td,  $J = 7,8, 2,0$  Hz, 1H, H-5'), 7,36 – 7,23 (m, 1H, H-4'), 7,16 – 7,03 (m, 2H, H-3', H-6'), 6,05 (ddd,  $J = 10,1, 3,0, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,86 (dt,  $J = 10,1, 1,6$  Hz, 1H, H-3), 5,72 (dt,  $J = 3,0, 1,6$  Hz, 1H, H-1), 5,15 (dq,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,31 (dq,  $J = 9,1, 6,2$  Hz, 1H, H-5), 2,12 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,24 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 161,9 (d,  $^1J_{\text{H-F}} = 245,9$  Hz, C-2'), 134,7 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 1,1$  Hz, C-5'), 129,8 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 8,0$  Hz, C-6'), 128,, 128,2 (C-2, 3), 124,6 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 3,8$  Hz, C-

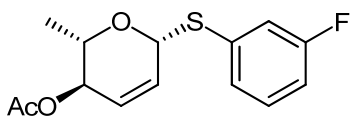
4'), 121,7 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 18,1$  Hz, C-1'), 115,7 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 23,0$  Hz, C-3'), 82,9 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 1,6$  Hz, C-1), 70,6 (C-4), 65,6 (C-5), 21,0 (OCOCH<sub>3</sub>), 17,8 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub>S: C, 59,56; H, 5,36; F, 6,73; O, 17,00; S, 11,36%. Нађено: C, 59,48; H, 5,43; S, 11,41%.



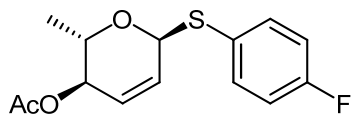
***o*-Флуорфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\beta$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -69з).**  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,67 – 7,57 (m, 1H, H-5'), 7,36 – 7,27 (m, 1H, H-4'), 7,16 – 7,02 (m, 2H, H-3', 6'), 5,97 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,78 (dt,  $J = 10,2, 2,3$  Hz, 1H, H-3), 5,62 (ddd,  $J = 2,3, 2,0, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 4,92 (dddd,  $J = 7,4, 2,3, 2,0, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 3,76 (dq,  $J = 7,4, 6,4$  Hz, 1H, H-5), 2,06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



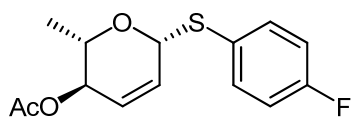
***m*-Флуорфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\alpha$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -69и).** IR (чист,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3069, 2980, 2935, 2891, 1740, 1599, 1578, 1474, 1372, 1230, 1091, 1059, 1039, 879, 781;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,34 – 7,19 (m, 3H, Ar), 7,03 – 6,88 (m, 1H, Ar), 6,01 (ddd,  $J = 10,0, 2,9, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,85 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,75 (dt,  $J = 3,1, 2,1$  Hz, 1H, H-1), 5,16 (dq,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,23 (dq,  $J = 9,1, 6,2$  Hz, 1H, H-5), 2,11 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,28 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,4 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 162,7 (d,  $^1J_{\text{H-F}} = 248,4$  Hz, C-3'), 137,9 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 7,9$  Hz, C-1'), 130,1 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 8,5$  Hz, C-5'), 128,6, 128,1 (C-2, 3), 126,3 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 3,0$  Hz, C-6'), 117,6 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 22,8$  Hz, C-2'), 114,1 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 21,2$  Hz, C-4'), 83,3 (C-1), 70,6 (C-4), 65,7 (C-5), 21,0 (OCOCH<sub>3</sub>), 18,0 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub>S: C, 59,56; H, 5,36; F, 6,73; O, 17,00; S, 11,36%. Нађено: C, 59,64; H, 5,32; S, 11,43%.



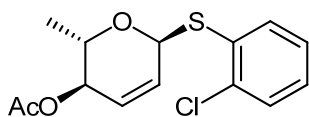
***m*-Флуорфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\beta$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -69и).**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,30 – 7,24 (m, 3H, Ar), 7,01 – 6,94 (m, 1H, H-4'), 5,92 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,83 (dt,  $J = 10,2, 2,3$  Hz, 1H, H-3), 5,65 (ddd,  $J = 2,5, 2,3, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,04 (dddd,  $J = 7,4, 2,5, 2,3, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 3,80 (dq,  $J = 7,4, 6,4$  Hz, 1H, H-5), 2,08 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,35 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,4 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 162,5 (d,  $^1J_{\text{H-F}} = 248,4$  Hz, C-3'), 135,7 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 8,0$  Hz, C-1'), 130,0 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 8,4$  Hz, C-5'), 129,4 (C-2), 128,3 (C-3), 127,4 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 3,0$  Hz, C-6'), 118,6 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 22,7$  Hz, C-2'), 114,6 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 21,2$  Hz, C-4'), 81,3 (C-1), 73,5 (C-5), 69,6 (C-4), 21,1 (OCOCH<sub>3</sub>), 18,5 (CH<sub>3</sub>).



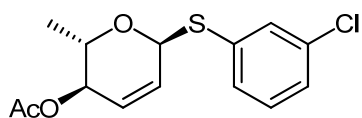
***p*-Флуорфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\alpha$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -69j).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052, 2979, 2934, 2893, 1739, 1589, 1489, 1371, 1228, 1087, 1062, 1039, 830, 780;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 – 7,43 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,10 – 6,94 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6,01 (ddd,  $J = 10,1, 3,0, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,83 (dt,  $J = 10,1, 1,6$  Hz, 1H, H-3), 5,61 (dt,  $J = 3,0, 2,1$  Hz, 1H, H-1), 5,15 (dq,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,27 (dq,  $J = 9,1, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 2,12 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,28 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 162,6 (d,  $^1J_{\text{H-F}} = 247,7$  Hz, C-4'), 134,2 (d,  $^3J_{\text{H-F}} = 8,2$  Hz, C-2'), 130,3 (d,  $^4J_{\text{H-F}} = 3,4$  Hz, C-1'), 128,3, 128,2 (C-2, 3), 116,0 (d,  $^2J_{\text{H-F}} = 21,9$  Hz, C-3'), 84,2 (C-1), 70,6 (C-4), 65,4 (C-5), 21,1 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 18,0 ( $\text{CH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FO}_3\text{S}$ : C, 59,56; H, 5,36; F, 6,73; O, 17,00; S, 11,36%. Нађено: C, 59,50; H, 5,33; S, 11,34%.



***p*-Флуорфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\beta$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\beta$ -69j).**  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 5,88 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,75 (dt,  $J = 10,2, 2,2$  Hz, 1H, H-3), 5,51 (ddd,  $J = 2,3, 2,2, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 4,95 (dddd,  $J = 7,8, 2,3, 2,2, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 3,73 (dq,  $J = 7,8, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 2,06 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,31 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

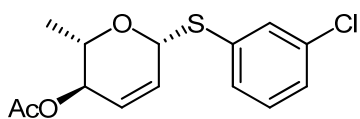


***o*-Хлорфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\alpha$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -69к).**  $T_f = 64$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2978, 2962, 2931, 2851, 1738, 1454, 1375, 1237, 1090, 1035, 916, 786, 745;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,71 – 7,65 (m, ABMX, 1H, H-3'), 7,43 – 7,37 (m, ABMX, 1H, H-6'), 7,30 – 7,14 (m, ABMX, 2H, H-4', 5'), 6,06 (ddd,  $J = 10,0, 3,1, 1,8$  Hz, 1H, H-2), 5,88 (dt,  $J = 10,0, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,82 (dt,  $J = 3,1, 1,8$  Hz, 1H, H-1), 5,16 (dq,  $J = 9,0, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,27 (dq,  $J = 9,0, 6,2$  Hz, 1H, H-5), 2,12 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1,25 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,4 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 135,1 (C-2'), 134,7 (C-1'), 132,1 (C-6'), 132,0, 129,7, 128,8, 128,1, 127,3 (C-3', 4', 5', 6' и C-2, 3), 82,4 (C-1), 70,6 (C-4), 65,9 (C-5), 21,0 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 18,0 ( $\text{CH}_3$ ). Израчунато за  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$ : C, 56,28; H, 5,06; Cl, 11,87; O, 16,06; S, 10,73%. Нађено: C, 56,19; H, 4,96; S, 10,63%.



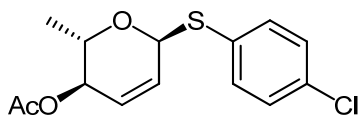
***m*-Хлорфенил-4-*O*-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси- $\alpha$ -L-еритро-хекс-2-енпиранозид ( $\alpha$ -69л).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057, 2980, 2934, 2891, 1740, 1576, 1462, 1372, 1230, 1090, 1062, 1038, 772;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 – 7,50 (m, 1H, H-2'), 7,44 – 7,34 (m, 1H, Ar), 7,28 – 7,21 (m, 2H, Ar), 6,01 (ddd,  $J = 10,1, 3,0, 1,8$  Hz, 1H, H-2), 5,85 (dt,  $J = 10,1, 1,6$  Hz,

1H, H-3), 5,74 (dt,  $J = 3,0, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,16 (dq,  $J = 9,1, 1,9$  Hz, 1H, H-4), 4,23 (dq,  $J = 9,1, 6,2$  Hz, 1H, H-5), 2,12 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,29 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,4 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 137,5 (C-3'), 134,6 (C-1'), 130,7, 129,9, 129,0, 128,6, 128,1, 127,4 (C-2', 4', 5', 6' и C-2, 3), 83,4 (C-1), 70,6 (C-4), 65,7 (C-5), 21,0 (OCOCH<sub>3</sub>), 18,0 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>S: C, 56,28; H, 5,06; Cl, 11,87; O, 16,06; S, 10,73%. Нађено: C, 56,27; H, 5,13; S, 10,79%.



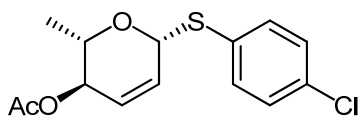
***m*-Хлорфенил-4-О-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси-β-*L*-еритро-хекс-2-енпиранозид (β-69л).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 – 7,51 (m, 1H, H-2'), 7,43 – 7,37 (m, 1H, Ar),

7,28 – 7,20 (m, 2H, Ar), 5,92 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,83 (dt,  $J = 10,2, 2,3$  Hz, 1H, H-3), 5,63 (ddd,  $J = 2,4, 2,3, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,02 (dddd,  $J = 7,4, 2,4, 2,3, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 3,80 (dq,  $J = 7,4, 6,4$  Hz, 1H, H-5), 2,08 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,35 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,3 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 135,1 (C-3'), 133,5 (C-1'), 131,6 (C-2'), 130,0 (C-Ar), 129,8 (C-Ar), 129,4 (C-2), 128,2 (C-3), 127,8 (C-Ar), 81,3 (C-1), 73,5 (C-5), 69,5 (C-4), 21,1 (OCOCH<sub>3</sub>), 18,5 (CH<sub>3</sub>).



***p*-Хлорфенил-4-О-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси-α-*L*-еритро-хекс-2-енпиранозид (α-69љ).** T<sub>г</sub> = 78 °C. IR (KBr, ν, cm<sup>-1</sup>): 2982, 2969, 2931, 2874, 1732, 1479, 1371, 1230,

1092, 1072, 1043, 815, 782; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 – 7,42 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,30 – 7,26 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6,00 (ddd,  $J = 10,1, 3,1, 1,9$  Hz, 1H, H-2), 5,84 (dt,  $J = 10,1, 1,7$  Hz, 1H, H-3), 5,67 (dt,  $J = 3,1, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 5,15 (dq,  $J = 9,1, 2,0$  Hz, 1H, H-4), 4,24 (dq,  $J = 9,1, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 2,11 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,27 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,5 (CH<sub>3</sub>-CO-O-), 133,9 (C-4'), 133,6 (C-1'), 132,7 (C-2'), 129,1 (C-3'), 128,4 (C-3), 128,2 (C-2), 83,7 (C-1), 70,6 (C-4), 65,6 (C-5), 21,1 (OCOCH<sub>3</sub>), 18,0 (CH<sub>3</sub>). Израчунато за C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>3</sub>S: C, 56,28; H, 5,06; Cl, 11,87; O, 16,06; S, 10,73%. Нађено: C, 56,21; H, 5,11; S, 10,68%.

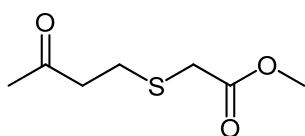


***p*-Хлорфенил-4-О-ацетил-1-тио-2,4,6-тридидеокси-β-*L*-еритро-хекс-2-енпиранозид (β-69љ).** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 – 7,40 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7,32 – 7,23

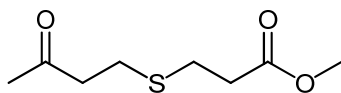
(m, AA'MM', 2H, H-3'), 5,89 (dt,  $J = 10,2, 1,7$  Hz, 1H, H-2), 5,79 (dt,  $J = 10,2, 2,3$  Hz, 1H, H-3), 5,56 (ddd,  $J = 2,5, 2,3, 1,7$  Hz, 1H, H-1), 4,99 (dddd,  $J = 7,6, 2,5, 2,3, 1,7$  Hz, 1H, H-4), 3,75 (dq,  $J = 7,6, 6,3$  Hz, 1H, H-5), 2,06 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 1,32 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 4.4.3 Синтеза $\beta$ -тиакетона 74а-г, е, н

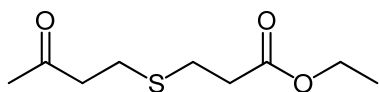
Према Општем поступку (4.4.1; 30 min излагања ултразвуку након електролизе) из метил-винил-кетон (**73**, 1 mmol) и одговарајућих S-нуклеофила (**67а-г, е, н**; 2 mmol), добијена је сирова смеша која је пречишћавана хроматографијом на стубу (SiO<sub>2</sub> – *n*-хексан/етил-ацетат, 9:1). Добијени резултати су дати у Табели 3.5. Нека од добијених једињења су позната и њихови спектрални подаци се у потпуности слажу са литературним саопштењима (**74а** [332, 333], **74г** [332] и **74е** [334]), а овде су дати подаци само за нова једињења.



**Метил-2-(3-оксобутилтио)ацетат (74б).** IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2954, 1732, 1713, 1435, 1412, 1362, 1278, 1157, 1131, 1007, 707; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,74 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,26 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>S), 2,92 – 2,73 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206,2 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 170,6 (COOCH<sub>3</sub>), 52,2 (COOCH<sub>3</sub>), 43,0, 33,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO, SCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 29,8 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 26,3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).



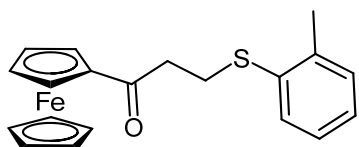
**Метил-3-(3-оксобутилтио)пропаноат (74в).** IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2953, 1733, 1713, 1436, 1360, 1247, 1158, 1017, 979, 823; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2,85 – 2,56 (m, 8H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206,6 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 172,2 (COOCH<sub>3</sub>), 51,8 (COOCH<sub>3</sub>), 43,5 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 34,5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 30,0 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 27,2 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 25,7 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).



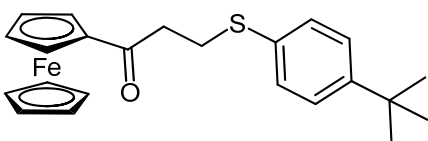
**Етил-3-(3-оксобутилтио)пропаноат (74н).** IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2982, 2931, 1729, 1714, 1416, 1368, 1346, 1244, 1179, 1157, 1033, 1016, 864; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,16 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,85 – 2,53 (m, 8H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 1,27 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206,4 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 171,6 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60,5 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43,4 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 34,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29,9 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 27,1 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 25,6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 14,0 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### 4.4.4 Синтеза $\beta$ -тиакетона 78г-ж, к-љ, 79 г-ж, к-љ, 80г-ж, к-љ

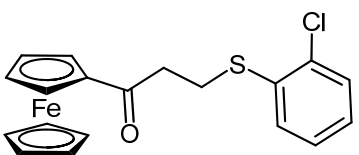
По Општем поступку (4.4.1; 30 min излагања ултразвуку након електролизе) из енона 75-77<sup>14</sup> (1 mmol) и 2 mmol одговарајућих тиофенола (67г-ж, к-љ) добијена је сирова смеша која је пречишћавана хроматографијом на стубу (SiO<sub>2</sub> – *n*-хексан/етил-ацетат, 9:1). Добијени резултати дати су у табелама 3.6, 3.7 и 3.8). Нека од добијених једињења су позната и њихови спектрални подаци се у потпуности слажу са литературним саопштењима (78г [335], 78ђ [336], 78е [336], 78л [336], 78љ [336], 79г [337], 79љ [337] и 80г [337]), а овде су дати подаци само за нова једињења.



**3-(*o*-Толилтио)-1-фероценилпропан-1-он (78д).**  $T_f = 62$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3098, 2923, 1666; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,35 – 7,29 (m, 1H, Ar), 7,24 – 7,03 (m, 3H, Ar), 4,73 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,47 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,14 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,17 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>), 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201,7, 137,4, 135,2, 130,1, 127,4, 126,4, 125,6, 78,4, 72,2, 69,7, 69,1, 38,7, 26,7, 20,2.



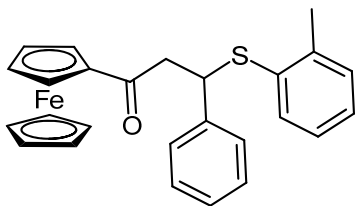
**3-[(4-*tert*-Бутилфенил)тио]-1-фероценилпропан-1-он (78ж).** IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3095, 2961, 2903, 2867, 1664; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,33 (s, 4H, Ar), 4,71 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,45 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,11 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,26 (brt,  $J = 7,3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,01 (brt,  $J = 7,1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,28 (s, 9H, 3  $\times$  CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201,7, 149,3, 132,1, 129,4, 125,8, 78,4, 72,1, 69,6, 69,0, 39,0, 34,2, 31,1, 28,1.



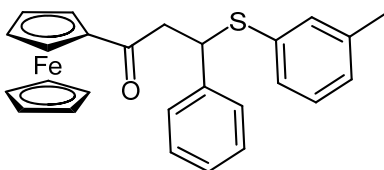
**3-[(2-Хлорфенил)тио]-1-фероценилпропан-1-он (78к).**  $T_f = 96$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3101, 2926, 1663; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,41 – 7,03 (m, 4H, Ar), 4,74 (pseudo t,  $J = 2,2$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,15 (pseudo t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,15 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,20 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, 4H, 2  $\times$  CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  201,3, 135,5, 133,1, 129,6, 127,8, 127,0, 126,3, 78,2, 72,3, 69,7, 69,0, 38,2, 26,2.

<sup>14</sup> Фероценски енони 75-77 синтетисани су према поступцима који су описани у литератури [323, 324].

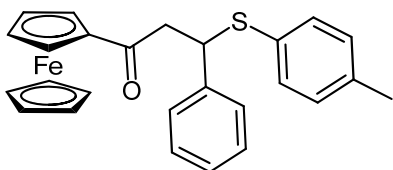



**3-(*o*-Толлилтио)-3-фенил-1-фероценилпропан-1-он (79д).**

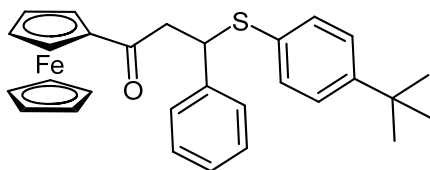
$T_T = 91\text{ }^\circ\text{C}$ . IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3112, 2923, 2852, 1659;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 – 7,04 (m, 9H, Ar), 4,95 (dd,  $J = 8,8, 5,2$  Hz, 1H, CH), 4,74 – 4,68 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,46 – 4,43 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 3,96 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,42 (dd,  $J = 17,3, 8,8$  Hz, 1H, CHaHb), 3,25 (dd,  $J = 17,3, 5,2$  Hz, 1H, CHaHb), 2,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,5, 141,6, 139,8, 133,9, 132,3, 130,2, 128,4, 127,9, 127,4, 127,2, 126,3, 78,6, 72,3, 72,2, 69,7, 69,2, 69,0, 46,9, 46,1, 20,6.


**3-(*m*-Толлилтио)-3-фенил-1-фероценилпропан-1-он (79б).**

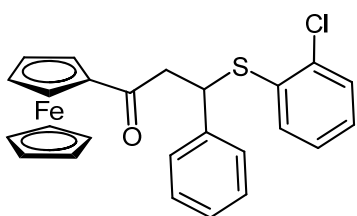
$T_T = 72\text{ }^\circ\text{C}$ . IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3114, 2922, 2852, 1658;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 – 6,97 (m, 9H, Ar), 4,99 (dd,  $J = 9,0, 5,0$  Hz, 1H, CH), 4,69 (brd,  $J = 6,4$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,44 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 3,94 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,40 (dd,  $J = 17,3, 9,0$  Hz, 1H, CHaHb), 3,22 (dd,  $J = 17,3, 5,0$  Hz, 1H, CHaHb), 2,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,6, 141,6, 138,5, 134,4, 132,7, 129,0, 128,6, 128,4, 128,1, 128,0, 127,4, 78,7, 72,3, 72,2, 69,6, 69,2, 69,0, 47,5, 46,2, 21,2.


**3-(*p*-Толлилтио)-3-фенил-1-фероценилпропан-1-он (79е).**

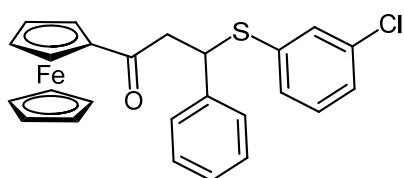
$T_T = 80\text{ }^\circ\text{C}$ . IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3110, 2921, 1660;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 – 7,39 (m, 2H, Ar), 7,33 – 7,13 (m, 5H, Ar), 7,06 – 7,02 (m, 2H, Ar), 4,92 (dd,  $J = 9,0, 5,1$  Hz, 1H, CH), 4,73 – 4,65 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,44 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 3,94 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,39 (dd,  $J = 17,2, 9,0$  Hz, 1H, CHaHb), 3,20 (dd,  $J = 17,2, 5,1$  Hz, 1H, CHaHb), 2,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,6, 141,7, 137,5, 132,8, 130,9, 129,6, 128,4, 128,0, 127,4, 78,7, 72,3, 72,2, 69,6, 69,2, 69,0, 48,1, 46,1, 21,0.


**3-[(4-*tert*-Бутилфенил)тио]-3-фенил-1-фероценилпропан-1-он (79ж).**

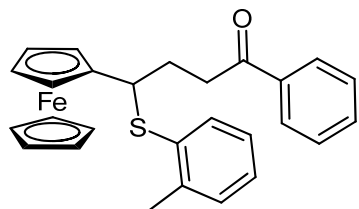
$T_T = 173\text{ }^\circ\text{C}$ . IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3111, 2955, 1657;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 – 7,41 (m, 2H, Ar), 7,37 – 7,19 (m, 7H, Ar), 4,95 (dd,  $J = 9,2, 4,9$  Hz, 1H, CH), 4,73– 4,64 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,44 (pseudo t,  $J = 1,9$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 3,92 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,40 (dd,  $J = 17,3, 9,2$  Hz, 1H, CHaHb), 3,22 (dd,  $J = 17,3, 4,9$  Hz, 1H, CHaHb), 1,26 (s, 9H, 3  $\times$   $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,7, 150,6, 141,6, 132,2, 131,2, 128,5, 128,0, 127,4, 125,9, 78,7, 72,3, 72,2, 69,7, 69,2, 69,1, 47,9, 46,3, 34,5, 31,2.



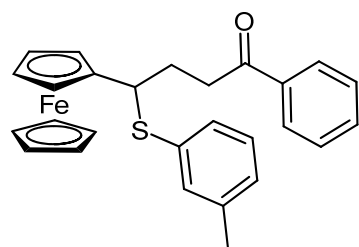
**3-[(2-Хлорфенил)тио]-3-фенил-1-ферроценилпропан-1-он (79к).**  $T_T = 133$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3119, 2923, 1659;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 – 7,45 (m, 2H, Ar), 7,40 – 7,03 (m, 7H, Ar), 5,15 (dd,  $J = 9,3, 4,6$  Hz, 1H, CH), 4,73 – 4,68 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,46 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 3,94 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,47 (dd,  $J = 17,3, 9,3$  Hz, 1H, CHaHb), 3,24 (dd,  $J = 17,3, 4,6$  Hz, 1H, CHaHb);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,2, 140,8, 135,2, 134,3, 131,6, 129,7, 128,6, 128,0, 127,7, 127,6, 127,1, 78,5, 72,4, 72,3, 69,7, 69,2, 69,0, 46,2, 46,0.



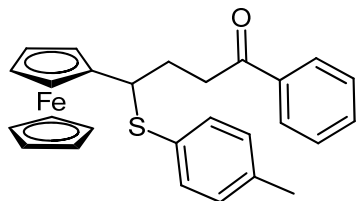
**3-[(3-Хлорфенил)тио]-3-фенил-1-ферроценилпропан-1-он (79л).**  $T_T = 108$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3115, 2923, 1656;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 – 7,43 (m, 2H, Ar), 7,34 – 7,14 (m, 7H, Ar), 5,03 (dd,  $J = 8,6, 5,4$  Hz, 1H, CH), 4,74 – 4,71 (m, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 4,48 (pseudo t,  $J = 1,8$  Hz, 2H, 2  $\times$  CH, Cp), 3,98 (s, 5H, 5  $\times$  CH, Cp), 3,41 (dd,  $J = 17,2, 8,6$  Hz, 1H, CHaHb), 3,26 (dd,  $J = 17,2, 5,4$  Hz, 1H, CHaHb);  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200,2, 141,1, 136,8, 134,4, 131,4, 129,8, 129,6, 128,6, 128,0, 127,6, 127,2, 78,5, 72,4, 72,3, 69,7, 69,2, 69,0, 47,5, 46,1.



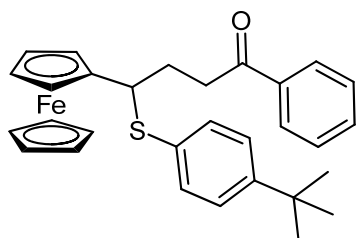
**3-(*o*-Толилтио)-1-фенил-3-ферроценилпропан-1-он (80д).**  $T_T = 83$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087, 3058, 2919, 2898, 1682;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 – 7,79 (m, 2H, Ar), 7,61 – 7,32 (m, 4H, Ar), 7,22 – 6,99 (m, 3H, Ar), 4,77 (dd,  $J = 6,9, 5,8$  Hz, 1H, CH), 4,20 – 3,98 (m, 8H, 8  $\times$  CH, Cp), 3,96 – 3,88 (m, 1H, 1  $\times$  CH, Cp), 3,61 (dd,  $J = 17,1, 5,8$  Hz, 1H, CHaHb), 3,51 (dd,  $J = 17,1, 6,9$  Hz, 1H, CHaHb), 2,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,4, 141,0, 136,9, 134,1, 133,7, 133,1, 130,2, 128,5, 128,0, 127,7, 126,2, 90,0, 68,7, 67,8, 67,7, 67,6, 66,6, 44,6, 43,4, 20,8.



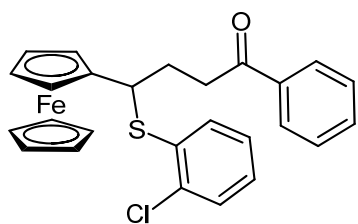
**3-(*m*-Толилтио)-1-фенил-3-ферроценилпропан-1-он (80е).**  $T_T = 93$  °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3086, 3056, 2920, 2895, 1682;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 – 7,88 (m, 2H, Ar), 7,62 – 7,38 (m, 3H, Ar), 7,22 – 6,97 (m, 4H, Ar), 4,82 (pseudo t,  $J = 6,5$  Hz, 1H, CH), 4,18 – 4,06 (m, 9H, 9  $\times$  CH, Cp), 3,54 (pseudo d,  $J = 6,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,6, 138,4, 136,9, 134,1, 133,8, 133,1, 130,3, 128,6, 128,5, 128,3, 128,1, 90,0, 68,7, 67,8, 67,7, 67,6, 66,9, 44,5, 43,8, 21,1.


**3-(*p*-Толлилтио)-1-фенил-3-фероценилпропан-1-он (80е).**

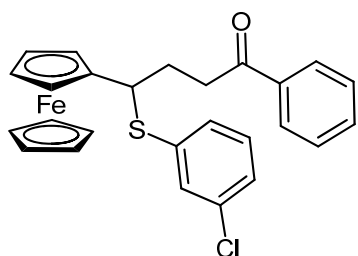
$T_T = 139\text{ }^\circ\text{C}$ . IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3089, 2917, 2855, 1673;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 – 7,88 (m, 2H, Ar), 7,60 – 7,38 (m, 3H, Ar), 7,27 – 7,16 (m, 2H, Ar), 7,04 – 7,00 (m, 2H, Ar), 4,76 (pseudo t,  $J = 6,5$  Hz, 1H, CH), 4,17 – 4,02 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3,53 (pseudo d,  $J = 6,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,6, 137,6, 136,9, 134,0, 133,1, 130,3, 129,4, 128,5, 128,1, 90,0, 68,7, 67,8, 67,7, 67,5, 66,8, 44,3, 44,2, 21,1.


**3-[(4-*tert*-Бутилфенил)тио]-1-фенил-3-фероценилпропан-1-он (80ж).**

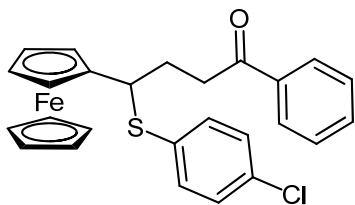
$T_T = 118\text{ }^\circ\text{C}$ . IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3081, 2965, 2884, 1683;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 – 7,85 (m, 2H, Ar), 7,56 – 7,15 (m, 7H, Ar), 4,81 (pseudo t,  $J = 6,5$  Hz, 1H, CH), 4,17 – 4,03 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3,55 (pseudo d,  $J = 6,5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,26 (s, 3H,  $3 \times \text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,5, 150,6, 136,9, 133,2, 133,0, 130,6, 128,4, 128,0, 125,6, 89,9, 68,7, 67,7, 67,6, 67,5, 66,9, 44,6, 43,9, 34,4, 31,1.


**3-[(2-Хлорфенил)тио]-1-фенил-3-фероценилпропан-1-он (80к).**

$T_T = 94\text{ }^\circ\text{C}$ . IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087, 3059, 2898, 1682;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 – 7,87 (m, 2H, Ar), 7,60 – 7,30 (m, 5H, Ar), 7,17 – 7,08 (m, 2H, Ar), 4,99 (dd,  $J = 6,5, 6,2$  Hz, 1H, CH), 4,23 – 4,06 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3,69 (dd,  $J = 17,2, 6,5$  Hz, 1H,  $\text{CHaHb}$ ), 3,51 (dd,  $J = 17,2, 6,2$  Hz, 1H,  $\text{CHaHb}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,3, 136,7, 136,6, 134,0, 133,6, 133,2, 129,8, 128,6, 128,2, 128,0, 127,0, 89,1, 68,8, 67,9, 67,8, 67,6, 67,3, 45,2, 42,6.


**3-[(3-Хлорфенил)тио]-1-фенил-3-фероценилпропан-1-он (80л).**

IR (чист,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087, 3059, 2896, 1682;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 – 7,88 (m, 2H, Ar), 7,61 – 7,04 (m, 7H, Ar), 4,85 (dd,  $J = 7,2, 5,8$  Hz, 1H, CH), 4,18 – 4,02 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3,61 (dd,  $J = 17,1, 5,8$  Hz, 1H,  $\text{CHaHb}$ ), 3,21 (dd,  $J = 17,1, 7,2$  Hz, 1H,  $\text{CHaHb}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,1, 136,7, 136,2, 134,0, 133,1, 132,6, 130,9, 129,6, 128,5, 127,9, 127,4, 89,4, 68,7, 67,9, 67,7, 67,6, 66,7, 44,2, 43,9.



**3-[(4-Хлорфенил)тио]-1-фенил-3-фероценилпропан-1-он**

**(80љ).**  $T_f = 137\text{ }^\circ\text{C}$ . IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3152, 2924, 2852,

1668;  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 – 7,89 (m, 2H,

Ar), 7,64 – 7,41 (m, 3H, Ar), 7,26 – 7,13 (m, 4H, Ar), 4,79

(dd,  $J = 7,3, 5,7$  Hz, 1H, CH), 4,13 – 4,09 (m, 7H,  $7 \times \text{CH}$ ,

Cp), 4,07 – 4,02 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 3,60 (dd,  $J = 17,3, 5,7$  Hz, 1H, **CHaHb**), 3,51 (dd,  $J =$

17,3, 7,3 Hz, 1H, **CHaHb**);  $^{13}\text{C NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197,3, 136,8, 135,0, 133,8, 133,2,

132,5, 128,8, 128,6, 128,0, 89,7, 68,8, 68,0, 67,9, 67,8, 66,7, 44,2, 44,1.

#### 4.4.5 Синтеза $\beta$ -азакетона **82а-д**

Према Општем поступку (4.4.1; 30 min излагања ултразвуку након електролизе) из енона **73** (1 mmol) и 2 mmol ароматичних амина **81а-д** добијене су сирове смесе које су пречишћаване хроматографијом на стубу ( $\text{SiO}_2$  – *n*-хексан/етил-ацетат, 9:1). Добијени резултати дати су у Табели 3.9. Сва добијена једињења су позната и њихови спектрални подаци се у потпуности слажу са литературним саопштењима (**82а** [288, 332, 338], **82б** [338], **82в** [338], **82г** [332, 338], **82д** [288, 338]).

## Извод

У овом раду испитани су реакциони услови под којима анодна оксидација може да се примени као средство за постизање одређених синтетичких циљева, при чему се сама синтетичка реакција не одвија на електродама. Током истраживања обухваћених изградом ове тезе детаљно су разрађени поступци употребе аноде као оруђа за извршење три конкретна синтетичка задатка:

- синтеза хлорованих секундарних метаболита неких лишајева хлоровањем фисциона (48), природног, полифункционалног антрахинона;
- синтеза природног производа куркуменског етра ((±)-52);
- синтеза 2-незасићених перацетилованих гликозида из одговарајућих гликала (Феријеово премештање), као и 3-тиа- и 3-азакетона из одговарајућих конјугованих карбонилних једињења применом цирконијумових једињења као катализатора (хетеро-Мајклова адиција).

Улога аноде у остваривању ова три циља је различита: код хлоровања фисциона (48) анода служи да би се на њој генерисало средство за хлоровање (слободни хлор) из неког хлорида, у синтези куркуменског етра ((±)-52) на њој се генерише медијатор за спровођење кључне реакције (фенилселеноетерификација), а код Феријеовог премештања и хетеро-Мајклове реакције на аноди се генерише катализатор реакције.

Хлоровање фисциона (1,8-дихидрокси-6-метил-3-метокси-антрацен-9,10-диона; 48) анодно генерисаним хлором замишљено је као електролиза раствора неког хлорида у подесном растварачу, у присуству фисциона. Да би се томе приступило, спроведена су обимна цикловолтаметријска мерења у два растварача – сирћетној киселини и дихлорметану (основни електролит - тетрабутиламонијум-перхлорат). Њихов циљ био је да се утврди да ли се при оксидацији хлорида одиграва неки споредни процес, нпр., да ли и фисцион на потенцијалима блиским редокс потенцијалу хлорида подлеже оксидацији. На основу цикловолтамограма фисциона (48), тетраетиламонијум-хлорида и ове две супстанце заједно, утврђено је да у широкој области потенцијала са радном електродом електроне размењују само хлориди (дајући хлор) и (тако добијени) хлор (дајући назад хлориде). Ти резултати омогућили су приступање анодном генерисању хлора у средини која садржи фисцион (48) (препаративној електролизи) без бојазни од споредних електродних реакција овог антрахинона.

Препаративна електролиза хлорида у присуству фисциона (**48**) спроведена је у сирћетној киселини и дихлорметану, уз употребу платинске аноде и тетраетиламонијум-хлорида и као електролита и као извора хлорида. Показало се да варирањем реакцијских услова (електролиза у подељеној и неподељеној ћелији и утрошак електрицитета од 2, 4, 6 и 10 F·mol<sup>-1</sup>) на овај начин могу да се добију хлоровани секундарни метаболити неких лишаја, који би могли бити интересантни због потенцијалне биолошке активности. За разлику од предходно објављених резултата за „класично“ хлоровање фисциона (**48**) које омогућава добијање 4-хлорфисциона (**496**), 4,5-дихлорфисциона (**506**) и 2,4,5-трихлорфисциона (**51**) [236], електрохемијско хлоровање поред поменутих једињења даје и фрагилин (2-хлорфисцион; **49a**) и 2,4-дихлорфисцион (**50a**). Сва ова једињења, изузев **49a**, изолована су хроматографијом на стубу и течном хроматографијом при средњим притисцима (MPLC) и описана спектроскопским подацима. Препаративна електролиза у подељеној ћелији уз утрошак 2 F·mol<sup>-1</sup> електрицитета у сирћетној киселини и 10 F·mol<sup>-1</sup> електрицитета у дихлорметану могу имати практичну синтетичку примену, пошто се на овај начин добијају смесе производа из којих хроматографијом на стубу могу да се изолују чиста једињења **496** и **51**. Региоселективност реакције је објашњена различитом стабилношћу одговарајућих интермедијарних катјона (аренијум-јона) који настају нападом електрофила („позитивног хлора“) на π-електронски облак фисциона.

Предност примене описаног поступка у односу на класичну методу (хлоровање гасовитим хлором) састоји се углавном у томе што је руковање хлоридима знатно лакше од руковања гасовитим хлором и што се много лакше контролише количина употребљеног хлора (ово је важно увек кад се ради са малим количинама скувих супстрата, какав је природни антрахинон **48**).

Примена анодне оксидације за добијање куркуменског етра ((±)-**52**) у овом раду остварена је у кључној фази синтезе овог природног производа – интрамолекуларном затварању тетрахидропиранског прстена фенилселеноетрификацијом одговарајућих алифатичних супстрата – алкенола са подесним растојањем између двогубе везе и хидроксилне групе и распоредом одговарајућих супституената. Та циклизација остварена је помоћу фенилселенил-катјона насталог деловањем електрохемијски генерисаног медијаторског система Br<sup>-</sup>/Br<sub>2</sub>, поступком који представља једноставну електролизу раствора алкенола, дифенил-диселенида и литијум-бромидида у ацетонитрилу, при константној јачини струје. Производи ове реакције – одговарајући β-фенилселенилетри *cis/trans*-**53** и **55** – деселеновани су до (±)-**52** редукцијом помоћу

Рени-никла (*Raney-Ni*) у континуалном реактору (*ThalesNano H-cube<sup>TM</sup>*). Изучена су два приступа у погледу избора полазних супстрата – синтеза из 6-метил-2-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола (**54**) и из 2-метил-6-(4-метилфенил)хепт-6-ен-2-ола (**56**).

У првом приступу синтеза кључног интермедијера **54** остварена је практично у једном кораку – Грињаровом реакцијом *p*-толил-магнезијум-јодида и трговачки доступног 6-метил-6-хептен-2-она (**57**). На тај начин, синтеза етра ( $\pm$ )-**52** остварена је у три корака у укупном приносу у односу на кетон **57** (најскупља полазна компонента) од 43%, што далеко надмашује најбољи литературни резултат (до 7%) [248].

Други одабрани супстрат, **56**, синтетисан је из врло једноставних и лако доступних полазних супстрата – толуена и анхидрида глутарне киселине, али је та синтеза остварена у четири корака (Фридел-Крафтсово ациловање толуена анхидридом глутарне киселине, естерификација добијене кетокиселине **61**, Витигова реакција насталог кетоестра **62** са метилиден-трифенилфосфораном и Грињарова реакција добијеног незасићеног естра **60** до циљног молекула **56**). Према томе, синтеза етра ( $\pm$ )-**52** остварена је у укупно шест корака, а укупан принос (у односу на анхидрид глутарне киселине) био је 35%.

Предности овог поступка у односу на постојеће јесу многоструко виши принос циљног молекула и употреба дифенил-диселенида као извора фенилселенил-катјона уместо фенилселенил-халогенида, који су знатно скупљи, агресивнији и осетљивији реагенси.

Трећи део ове дисертације посвећен је изучавању електрохемијског *in situ* генерисања катализатора за две синтетички познате и важне реакције – Феријеово премештање и хетеро-Мајклову адицију. Разрађен је једноставан поступак по коме се смеша одговарајућих реактаната подвргава електролизи при константној јачини струје уз употребу аноде од цирконијума. Током електролизе овај метал се оксидује, генеришући у раствор неко једињење које се показало као одличан катализатор поменутих реакција. Како је (на основу литературних података о „класичним“ реакцијама катализованим цирконијумовим једињењима) одлучено да се генерише 10 mol% катализатора – електролизе су изведене са утрошком електрицитета од  $0,4 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$ .

Тако је успешно остварено алилно премештање перацетилованих гликала - 3,4,5-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**65**) и 3,4-ди-*O*-ацетил-*L*-рамнала (**66**) (Феријеово премештање) у присуству различитих *S*-нуклеофила (**67a-љ**), које је дало одговарајуће 2-незасићене перацетиловане *S*-гликозиде (псеудогликале **68a-љ** и **69a-љ**) у приносима од 70–96%. У смеси два могућа аномерна производа у оба случаја изразито превлађују

$\alpha$ -аномери, али је та селективност у случају гликала **66** виша (однос  $\alpha/\beta$  износи 4,129 у случају гликала **65**, односно 8,740 у случају гликала **66**). Оба гликала подвргнута су овој реакцији и у присуству једног C-нуклеофила, алилтриметилсилана (**67m**), што је дало деривате дихидропирана, тзв. „C-гликозиде“ **68m** и **69m** у високим приносима (83, односно 86%). Занимљиво, у овим реакцијама добијени су искључиво „ $\alpha$ -аномери“. Сва нова једињења детаљно су описана спектроскопским подацима (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR), а структуре псеудогликала  $\alpha$ -**68g**,  $\alpha$ -**68l** и  $\alpha$ -**68љ** су потврђене рендгеноструктурном анализом њихових монокристала.

Анодно генерисање катализатора примењено је и на хетеро-Мајклову реакцију, тј. на конјуговану адицију S- и N-нуклеофила на  $\alpha,\beta$ -незасићена карбонилна једињења, која омогућава грађење нове C-S, односно и C-N везе. Како се метил-винил-кетон (**73**) у оваквим експериментима сматра готово стандардним супстратом, то једињење је одабрано и за ова изучавања. С друге стране, одабрана су четири тиола (**67a-v, n**) и два тиофенола (**67g, e**), као S-, а пет анилина (**81a-d**) као N-нуклеофили. Нађено је да је за високе приносе  $\beta$ -тиакетона **74a-g, e, n** и  $\beta$ -аминокетоне **82a-d** у овим реакцијама (и до 100%) неопходна примена двоструко веће количине нуклеофила.

Препаративна вредност описане реакције потврђена је синтезом три серије 3-(арилтио)пропан-1-она који садрже фeroцен, полазећи од одговарајућих фeroценских конјугованих енона (акрилоилфeroцен (**75**), 3-фенил-1-фeroценилпроп-2-ен-1-он (**76**) и 1-фенил-3-фeroценилпроп-2-ен-1-он (**77**)) и осам тиофенола (**67g-ж, к-љ**). Од укупно 24 добијених једињења 16 су синтетисана први пут, па су детаљно описана спектроскопским и физичким подацима, а структуре 3-[(4-хлорфенил)тио]-1-фeroценилпропан-1-он (**78љ**), 3-[(4-хлорфенил)тио]-3-фенил-1-фeroценилпропан-1-она (**79љ**) и 3-[(4-хлорфенил)тио]-1-фенил-3-фeroценилпропан-1-она (**80љ**) потврђене су и рендгеноструктурном анализом.



## Summary

In this work, the reaction conditions of the application of anodic oxidation as a means to achieving certain synthetic tasks were studied, whereby the primary synthetic reaction does not take place at the electrodes. Throughout these investigations, the protocols of the use of the anode as a tool in the realization of three specific goals were optimized in detail:

- The synthesis of chlorinated secondary metabolites of some lichens by chlorination of physcion (**48**), a natural, polyfunctionalized anthraquinone;
- The synthesis of a natural product curcumene ether ((±)-**52**);
- The synthesis of 2-unsaturated peracetylated glycosides from the corresponding glycals (Ferrier rearrangement), as well as 3-thia- and 3-azaketones from the corresponding conjugated carbonyl compounds by using zirconium compounds as the catalyst (hetero Michael reaction).

The role of the anode in these three tasks differed: in the chlorination of physcion (**48**) it served to generate a chlorinating agent (free chlorine) from chloride, in the synthesis of curcumene ether ((±)-**52**) a mediator was generated at the anode in order to promote the key reaction (phenylselenoetherification), and a catalyst was generated at the anode that could promote Ferrier rearrangement and hetero Michael addition.

The chlorination of physcion (1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methylanthracene-9,10-dione; **48**) by chlorine generated at the anode was conceptualized as the electrolysis of a solution of a chloride in an appropriate solvent, in the presence of physcion. In order to do this, comprehensive cyclic voltammetric measurements in two solvents – acetic acid and dichloromethane (tetrabutylammonium perchlorate as the supporting electrolyte) - were carried out, aimed to establish whether any side processes take place during the oxidation of chlorides, e.g., whether also physcion undergoes oxidation at the potentials near to the chloride redox potential. On the basis of the obtained cyclic voltammograms of physcion (**48**), tetraethylammonium chloride and these substances together, it was found that, in a broad potential window, chlorides were the only species exchanging electrons with the working electrode (giving chlorine), as well as the thus obtained chlorine (giving back chloride). These results have enabled access to the anodic generation of chlorine in the media containing physcion (**48**) (a preparative electrolysis) without the risk of electrode side reactions occurring with this anthraquinone.

The preparative electrolysis of physcion (**48**) was conducted in acetic acid and dichloromethane, using a platinum anode and tetraethylammonium chloride as both the electrolyte and chloride source. It turned out that by varying reaction conditions (electrolysis in a divided or undivided cell and 2, 4, 6 or 10 F·mol<sup>-1</sup> charge consumption), it was possible to obtain potentially biologically active chlorinated metabolites of some lichen taxa. Unlike the previously reported results of the “classic” chlorination of physcion (**48**) that allowed the synthesis of 4-chlorophyscion (**496**), 4,5-dichlorophyscion (**506**) and 2,4,5-trichlorophyscion (**51**) [236], the electrochemical chlorination under the mentioned conditions yielded also fragilin (2-chlorophyscion, **49a**) and 2,4-dichlorophyscion (**50a**). All these compounds, except **49a**, were isolated by column chromatography or MPLC and characterized by spectral data. The preparative electrolysis in a divided cell in acetic acid (2 F·mol<sup>-1</sup> charge consumption) and in dichloromethane (10 F·mol<sup>-1</sup>) resulted in mixtures of products that could be separated by column chromatography and, therefore, could be applied as preparative methods in the synthesis of **496** and **51**. The regiochemistry of this reaction could be rationalized by considering the different stability of the corresponding intermediary cations (arenium cations) obtained upon the attack of the electrophile (“positive chlorine”) on the  $\pi$ -electronic system of physcion.

The advantages of the use of this protocol compared to the classic one (the chlorination by gaseous chlorine) are mainly due to the much easier handling of chlorides than gaseous chlorine and the much better chlorine dosage control (important generally when using small amounts of expensive substrates, such as the anthraquinone **48**).

The anodic oxidation used in the synthesis of curcumene ether (( $\pm$ )-**52**) was the key step of the synthetic plan – an intramolecular closing of the tetrahydropyran ring by phenylselenoetherification of the corresponding alkenols having the appropriate distance between the hydroxyl group and the double bond, and bearing the corresponding substituents. This cyclization was achieved by means of phenylselenyl cation derived by action of the electrochemically generated mediator system Br<sup>-</sup>/Br<sub>2</sub>, using the simple electrolysis of a solution of the alkenol, diphenyldiselenide and lithium perchlorate in acetonitrile at constant current. The products of this reaction – the corresponding  $\beta$ -phenylselenoethers *cis/trans*-**53** and **55** – have been deselenated to ( $\pm$ )-**52** by Raney-Ni reduction in a continual reactor (ThalesNano H-cube<sup>TM</sup>). Two approaches to the synthesis, in regard to the choice of the starting substrates, have been studied – the synthesis starting from 6-methyl-2-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol (**54**) and from 2-methyl-6-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol (**56**).

The synthesis of the key intermediate **54** in the first approach was practically achieved in only one step - by the Grignard reaction of *p*-tolylmagnesium iodide and 6-methylhept-6-en-2-one (**57**). In this way, ether ( $\pm$ )-**52** had been synthesized in three steps in an overall yield of 43% based on the ketone **57** (the most expensive starting material), which is much better than the best literature report (7%) [248].

The second chosen substrate, **56**, was synthesized starting from very simple and readily available substrates – toluene and glutaric anhydride, but this synthesis was achieved in four steps: Friedel-Crafts acylation of toluene by glutaric anhydride, esterification of the obtained ketoacid **61**, Wittig olefination of the obtained ketoester **62**, by methyldiene triphenylphosphorane and the Grignard reaction of the obtained unsaturated ester **60** to give the target molecule **56**). Therefore, the synthesis of the ether ( $\pm$ )-**52** was achieved in total six steps, in the overall yield of 35% (based on glutaric anhydride).

The advantages of this protocol over the existing ones are the much higher yields of the target molecule and the use of diphenyldiselenide as the source of the phenylselenyl cation instead of phenylselenyl halides, which are much more expensive, aggressive and sensitive reagents.

The third part of this dissertation was devoted to the study of the electrochemical *in situ* generation of a catalyst for two known and important synthetic reactions – Ferrier rearrangement and hetero Michael addition. A simple protocol was optimized, in which a mixture of the corresponding reactants was submitted to a constant current electrolysis using a zirconium anode. In this way this metal underwent oxidation, generating a compound that was released into the solution from the anode that was shown to be an excellent catalyst for the mentioned reactions. Since it was decided to generate 10 mol% of the catalyst (based on literature data concerning the “classic” reactions catalyzed by zirconium compounds) – a 0,4 F·mol<sup>-1</sup> charge consumption electrolysis was performed.

In this way a successful allylic rearrangement of peracetylated glycals - 3,4,5-tri-*O*-acetyl-D-glucal (**65**) and 3,4-di-*O*-acetyl-L-rhamnol (**66**) (Ferrier rearrangement) in the presence of different S-nucleophiles (**67a-л**) was achieved giving the corresponding (pseudoglycals **68a-л** and **69a-л**) in 70-96% yield.

Among the two possible diastereoisomers, in the obtained reaction mixtures both starting glycals gave predominantly the  $\alpha$ -anomer, however this selectivity was higher in the case of **66** (the ratio of  $\alpha/\beta$  was 4,129 in the case of glycal **65**, whereas 8,740 in the case of **66**). Both glycals were submitted to this reaction in the presence of one C-nucleophile, allyltrimethylsilane (**67m**), what resulted in the formation of dihydropyran derivatives, so

called “C-glycosides” **68m** and **69m** in high yields (83 and 86%, respectively). Interestingly, in these reactions exclusively “ $\alpha$ -anomers” formed. All the mentioned synthesized compounds were characterized by spectral data (IR,  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR), whereas the structures of pseudoglycols  $\alpha$ -**68r**,  $\alpha$ -**68л** and  $\alpha$ -**68ь** were confirmed by single crystal X-ray analysis.

The anodic generation of the catalyst was also applied to the hetero Michael reaction, i.e., to the conjugate addition of S- and N-nucleophiles to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyls, leading to the formation of new C-S and C-N bonds. Since methyl vinyl ketone is regarded as a standard substrate for such experiments, this compound was chosen for this studies, as well. On the other hand, four thiols (**67a-b, н**) and two thiophenols (**67r, e**), as S-, and five anilines (**81a-d**) as N-donors nucleophiles were chosen. It was found that the use of double stoichiometric amount of the nucleophiles was necessary in order to achieve high yields of the corresponding  $\beta$ -thiaketones **74a-g, e, н** and  $\beta$ -aminoketones **82a-d**.

The preparative value of the described reaction was confirmed by the synthesis of three series of 3-(arylthio)propan-1-ones containing the ferrocene nucleus, starting from the corresponding conjugated enones (acryloylferrocene (**75**), 1-ferrocenyl-3-phenylprop-2-en-1-one (**76**) and 3-ferrocenyl-1-phenylprop-2-en-1-one (**77**)) and eight thiophenols (**67r-ж, к-ь**). Among the obtained 24 compounds, 16 were new, and all of them have been characterized by physical and spectral data, whereas the structures of 3[(4-chlorophenyl)thio]-1-ferrocenylpropan-1-one (**78ь**), 3[(4-chlorophenyl)thio]-1-ferrocenyl-3-phenylpropan-1-one (**79ь**) and 3[(4-chlorophenyl)thio]-3-ferrocenyl-3-phenylpropan-1-one (**80ь**) were confirmed by single crystal X-ray analysis.

## Литература

- [1] A. v. Arnim, *Ann. Phys (Liepzig)*, **8** (1801) 257.
- [2] H. Kolbe, *Liebigs Ann.* **69** (1849) 257.
- [3] M. Baizer, *Tetrahedron* **40** (1984) 935.
- [4] S. Torii, *Electroorganic Synthesis. Methods and Applications (Ser. Monographs in Modern Chemistry)*, Tokyo, Weinheim: Wiley-VCH, Kodansha, 1985, Vol. 15.
- [5] K. Uoshida, *Elektrooxidation in Organic Chemistry*, New York: Wiley, 1984.
- [6] D. Pletcher, *Industrial Electrochemistry*, London: Chapman and Hall, 1990.
- [7] T. Shono, *Tetrahedron* **40** (1984) 811.
- [8] E. Steckhan, *Top. Curr. Chem.* **142** (1987) 1.
- [9] S. Torii Ed., *Recent Advances in Electroorganic Synthesis*, Tokyo, Amsterdam, New York: Kodansha, Elsevier, 1987.
- [10] M. M. Baizer, H. Lund, Eds; *Organic Electrochemistry*, New York: Marcel Dekker, 1983).
- [11] H. Lund, O. Hammerich, Eds; *Organic Electrochemistry*, New York: Marcel Dekker, 2001.
- [12] Yu. N. Ogibin, G. I. Nikishin, *Russ. Chem.Rev.* **70** (2001) 543.
- [13] T. V. Magdesieva, K. P. Butin, *Russ. Chem. Rev.* **71** (2002) 223.
- [14] G. Kreysa, H. Medin, *J. Appl. Electrochem.* **16** (1986) 757.
- [15] R. P. Kreh, R. M. Spotnitz, J. T. Lundquist, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 1067.
- [16] R. P. Kreh, R. M. Spotnitz, J. T. Lundquist, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 1526.
- [17] D. Pletcher, E. M. Valdes, *Electrochim. Acta* **33** (1988) 499.
- [18] D. Pletcher, E. M. Valdes, *Electrochim. Acta* **33** (1988) 509.
- [19] H. Wendt, S. Bitterlich, in *Dechema Monographien (Organische Electrochemie - Angewandte Chemie)* Bd. 125, Weinheim: Wiley-VCH, 1992, S. 613.
- [20] M. Morita, T. Masatani, Y. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **66** (1993) 2747.
- [21] J. J. Lozar, A. J. Savall, *Ind. Eng. Chem. Res.* **34** (1995) 3149.
- [22] T. Tzedakis, A. J. Sevall, *J. Appl. Electrochem.* **27** (1997) 589.
- [23] K. Jayaraman, V. Devadoss, A. Kulandai, S. Thamizharasi, S. Krishnamoorthy, R. K. Srinivasan, S. Chidambaram, *Bull. Electrochem.* **15** (1999) 300.
- [24] T. Vijayarathi, D. Velayutham, M. Noel, *Bull. Electrochem.* **18** (2002) 49.
- [25] H. Wendt, H. Schneider, *J. Appl. Electrochem.* **16** (1986) 134.
- [26] H. Wendt, H. Schneider, in *Recent Advances in Electroorganic Synthesis*, Ed. S Torii, Tokyo, Amsterdam, New York: Kodansha, Elsevier, 1987, p. 453.
- [27] J.-J. Jow, A.-C. Lee, T.-C. Chou, *J. Appl. Electrochem.* **17** (1987) 753.
- [28] C. Comninellis, E. Plattner, *Chimia* **40** (1986) 413.
- [29] C. Comninellis, E. Plattner, *J. Appl. Electrochem.* **17** (1987) 1315.
- [30] P. Vaudano, *Chimia* **46** (1992) 103.
- [31] P. Vaudano, E. Plattner, C. Comninellis, *Chimia* **49** (1995) 12.
- [32] A. S. Vaze, S. B. Sawant, V. G. Pangarkar, *J. Appl. Electrochem.* **29** (1999) 7.

- [33] F. Raynal, R. Barhdadi, J. Périchon, A. Savall, M. Troupel, *Adv. Synth. Catal.* **344** (2002) 45.
- [34] V. Devadoss, M. Noel, K. Jayaraman, C. A. Basha, *J. Appl. Electrochem.* **33** (2003) 319.
- [35] M. A. Azzem, E. Steckhan, *Heterocycles* **31** (1990) 1959.
- [36] G. Falgayrac, A. J. Savall, *J. Appl. Electrochem.* **29** (1999) 253.
- [37] F. Lopicque, A. Storck, *Electrochim. Acta* **30** (1985) 1247.
- [38] R. M. C. Carrijo, J. R. Romero, *Synth. Commun.* **24** (1994) 433.
- [39] S. M. de Oliveira, W. F. de Giovani, J. R. Romero, J. Miller, *J. Braz. Chem. Soc.* **3** (1992) 70.
- [40] H.-Z. Ma, B. Wang, Y.-Q. Liang, *Catal. Commun.* **5** (2004) 617.
- [41] V. Doiby, C. Bonchoule, J. Barranlt, M. Blanchard, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **104** (1995) 431.
- [42] M. I. Dalrymple, J. P. Millington, *J. Appl. Electrochem.* **16** (1986) 885.
- [43] E. Manda, M. Matsumoto, Y. Ikeda, T. Shimura, in *Recent Advances in Electroorganic Synthesis*, Ed. S Torii, Tokyo, Amsterdam, New York: Kodansha, Elsevier, 1987, p. 145.
- [44] S. Ito, M. Iwata, K. Sasaki, *Tetrahedron* **47** (1991) 841.
- [45] A. C. Lee, T.-C. Chou, *J. Appl. Electrochem.* **23** (1993) 1259.
- [46] R. M. Spotnitz, R. P. Kreh, J. T. Lundquist, P. J. Press, *J. Appl. Electrochem.* **20** (1990) 209.
- [47] T.-C. Chou, C.-H. Cheng, *J. Appl. Electrochem.* **22** (1992) 743.
- [48] R. Alkire, O. Araujo, *J. Electrochem. Soc.* **139** (1992) 737.
- [49] S. Chocron, M. Michman, *J. Mol. Catal.* **66** (1991) 85.
- [50] S. Chocron, M. Michman, *J. Mol. Catal.* **83** (1993) 251.
- [51] S. Harrison, A. Theoret, *J. New Mater. Electrochem. Syst.* **2** (1999) 1.
- [52] T. Vijayarathi, R. K. Srinivasan, M. Noel, *Bull. Electrochem.* **15** (1999) 293.
- [53] S. Nad, R. Breinbauer, *Synthesis* (2005) 3654.
- [54] T. Tzedakis, A. J. Savall, M. J. Clifton, *J. Appl. Electrochem.* **19** (1989) 911.
- [55] P. Pichaichanarong, R. M. Spotnitz, R. P. Kreh, S. M. Goldfarb, J. T. Lundquist, *Chem. Eng. Commun.* **94** (1990) 119.
- [56] R. Shundo, I. Nishiguchi, Y. Matsubara, M. Toyoshima, T. Hirashima, *Chem. Lett.* **20** (1991) 185.
- [57] R. Shundo, I. Nishiguchi, Y. Matsubara, T. Hirashima, *Tetrahedron* **47** (1991) 831.
- [58] J. P. Coleman, R. C. Hallcher, D. E. McMackins, T. E. Rogers, J. H. Wagenknecht, *Tetrahedron* **47** (1991) 809.
- [59] R. Shundo, I. Nishiguchi, Y. Matsubara, T. Hirashima, *Chem. Lett.* **19** (1990) 2285.
- [60] R. Shundo, I. Nishiguchi, Y. Matsubara, T. Hirashima, *Chem. Lett.* **20** (1991) 235.
- [61] J.-Y. Nedelec, I. Lachaise, K. Nohair, J. P. Paugam, M. Hakiki, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **132** (1995) 843.
- [62] R. Warsinsky, E. Steckhan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1994) 2027.
- [63] S. Dubey, D. Singh, R. A. Misra, *Indian J. Chem. B* **38** (1999) 548.
- [64] J.-Y. Nédélec, K. Nohair, *Synlett* (1991) 659.

- [65] K. Nohair, I. Lachaise, J.-P. Paugam, J.-Y. Nédélec, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 213.
- [66] Y. C. Liu, J. R. Romero, *Tetrahedron Lett.* **36** (1995) 8757.
- [67] S. Torii, T. Inokuchi, T. Sugiura, *J. Org. Chem.* **51** (1986) 155.
- [68] S. Rajendran, D. C. Trivedi, *Synthesis* (1995) 153.
- [69] S. Torii, T. Inokuchi, S. Matsumoto, T. Saeki, T. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63** (1990) 852.
- [70] F. Ogawa, S. Matsumoto, K. Kinoshita, Y. Saeki, S. Takagishi, in *Recent Advances in Electroorganic Synthesis*, Ed. S Torii, Tokyo, Amsterdam, New York: Kodansha, Elsevier, 1987, p. 157.
- [71] S. Torii, T. Inokuchi, S. Matsumoto, T. Saeki, T. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62** (1989) 2108.
- [72] S. Torii, A. Yoshida, *Chem. Lett.* **24** (1995) 369.
- [73] S.-M. Lin, T.-C. Wen, *J. Appl. Electrochem.* **25** (1995) 73.
- [74] J. L. Campos, W. F. De Giovanni, J. R. Romero, *Synthesis* (1990) 597.
- [75] M. Navarro, W. F. De Giovanni, J. R. Romero, *Tetrahedron* **47** (1991) 851.
- [76] H.-J. Schifer, U. Feldhues, H. Kaulen, H. Ruholl, in *Recent Advances in Electroorganic Synthesis*, Ed. S Torii, Tokyo, Amsterdam, New York: Kodansha, Elsevier, 1987, p. 161.
- [77] H.-J. Schifer, *Top. Curr. Chem.* **142** (1987) 101.
- [78] A. J. Rethinam, C. J. Kennedy, *J. Appl. Electrochem.* **34** (2004) 371.
- [79] H. Ruholl, H.-J. Schifer, *Synthesis* (1988) 54.
- [80] H. Ruholl, H.-J. Schifer, *Synthesis* (1987) 408.
- [81] R. Schneider, H.-J. Schifer, *Synthesis* (1989) 742.
- [82] Y.-L. Chen, T.-C. Chou, *J. Appl. Electrochem.* **26** (1996) 543.
- [83] S. Tsuboi, N. Ishii, T. Sakai, I. Tari, M. Utaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63** (1990) 1888.
- [84] P. A. Garcia Ruiz, A. Zapata, F. V. Barba, J. R. G. Ochoa, *J. Appl. Electrochem.* **23** (1993) 851.
- [85] C. Amatore, C. Cammoun, A. Jutand, *Synlett* (2007) 2173.
- [86] S. Cosnier, A. Deronzier, J.-F. Roland, *J. Mol. Catal.* **71** (1992) 303.
- [87] W. F. De Giovanni, A. Deronzier, *J. Electroanal. Chem.* **337** (1992) 285.
- [88] F. Geneste, C. Moinet, *New J. Chem.* **28** (2004) 722.
- [89] F. Geneste, C. Moinet, *J. Electroanal. Chem.* **594** (2006) 105.
- [90] C. Amatore, C. Cammoun, A. Jutand, *Adv. Synth. Catal.* **349** (2007) 292.
- [91] J. Tsuji, M. Minato, *Tetrahedron Lett.* **28** (1987) 3683.
- [92] J.-E. Bäckvall, *Pure Appl. Chem.* **64** (1992) 429.
- [93] D. D. M. Wayner, F. W. Hartstock, *J. Mol. Catal.* **48** (1988) 15.
- [94] F. W. Hartstock, L. B. McMahon, I. P. Tell, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 8067.
- [95] I. Chiarotto, I. Carelli, *Synth. Commun.* **32** (2002) 881.
- [96] D. C. Miller, D. D. M. Wayner, *Can. J. Chem.* **70** (1992) 2485.
- [97] F. W. Hartstock, D. G. Herrington, L. B. McMahon, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 8761.
- [98] T. Inokuchi, L. Ping, F. Hamaue, M. Izawa, S. Torii, *Chem. Lett.* **23** (1994) 121.
- [99] F. W. Hartstock, D. D. M. Wayner, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 8137.

- [100] J. M. Madurro, G. Chiericato Jr, W. F. De Giovani, J. R. Romero, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 765.
- [101] E. Steckhan, C. Kandzia, *Synlett* (1992) 139.
- [102] M. M. T. Khan, A. P. Rao, S. H. Mehta, *J. Mol. Catal.* **78** (1993) 263.
- [103] U.-S. Biumer, H.-J. Schifer, *Electrochim. Acta* **48** (2003) 489.
- [104] U.-S. Biumer, H.-J. Schifer, *J. Appl. Electrochem.* **35** (2005) 1283.
- [105] J. M. van der Eijk, T. J. Peters, N. de Wit, H. A. Colijn, *Catal. Today* **3** (1988) 259.
- [106] C. Kandzia, E. Steckhan, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 3695.
- [107] A. R. Amundsen, E. N. Balko, *J. Appl. Electrochem.* **22** (1992) 810.
- [108] S. Torii, P. Liu, H. Tanaka, *Chem. Lett.* **24** (1995) 319.
- [109] S. Torii, P. Liu, N. Bhuvanewari, C. Amatore, A. Jutand, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 3055.
- [110] H. Tanaka, R. Kikuchi, M. Baba, S. Torii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **68** (1995) 2989.
- [111] D. Pletcher, J. C. P. White, *Electrochim. Acta* **37** (1992) 575.
- [112] A. Yasuhara, A. Kasano, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 4211.
- [113] T. Takiguchi, T. Nonaka, *Chem. Lett.* **16** (1987) 1217.
- [114] M. Tokuda, N. Mimura, T. Karasawa, H. Fujita, H. Suginome, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 7607.
- [115] D. S. Smith, J. Winnick, Y. Ding, L. A. Bottomley, *Electrochim. Acta* **43** (1998) 335.
- [116] O. Niyamura, M. Cox, T. Wirth, *Synlett* (2006) 251.
- [117] D. H. Bremner, A. E. Burgess, F.-B. Li, *Green Chem.* **3** (2001) 126.
- [118] T. Matsuki, N. X. Hu, Y. Aso, T. Otsubo, F. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **61** (1988) 2117.
- [119] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, A. S. Dorofeev, A. N. Vereshchagin, G. I. Nikishin, *Tetrahedron* **56** (2000) 9999.
- [120] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, A. S. Dorofeev, A. N. Vereshchagin, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **52** (2003) 228.
- [121] F. Barba, M. N. Elinson, J. Escudero, M. Guirado, S. K. Feducovich, *Electrochim. Acta* **43** (1998) 973.
- [122] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, T. A. Zaimovskaya, A. S. Dorofeev, A. N. Vereshchagin, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **52** (2003) 998.
- [123] F. Barba, M. N. Elinson, J. Escudero, S. K. Feducovich, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 5759.
- [124] F. Barba, M. N. Elinson, J. Escudero, S. K. Feducovich, *Tetrahedron* **53** (1997) 4427.
- [125] M. Okimoto, Y. Takahashi, T. Kakuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76** (2003) 207.
- [126] M. Okimoto, T. Chiba, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 6194.
- [127] M. Okimoto, Y. Nagata, S. Sueda, Y. Takahashi, *Synth. Commun.* **33** (2003) 3771.
- [128] T. Chiba, H. Sakagami, M. Murata, M. Okimoto, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 6764.
- [129] T. Chiba, I. Saitoh, M. Okimoto, T. Tanase, S. Yano, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 2516.
- [130] M. Okimoto, Y. Nagata, Y. Takahashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **76** (2003) 1447.
- [131] M. Okimoto, K. Numata, K. Tomozawa, T. Shigemoto, M. Hoshi, Y. Takahashi, *Aust. J. Chem.* **58** (2005) 560.
- [132] M. Okimoto, K. Numata, Y. Takahashi, *Pol. J. Chem.* **79** (2005) 1477.



- [133] M. N. Elinson, S. K. Fedukovich, G. I. Nikishin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (1988) 2534.
- [134] S. K. Fedukovich, M. N. Elinson, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Bull.* **46** (1997) 599.
- [135] M. N. Elinson, A. S. Dorofeev, S. K. Feducovich, P. A. Belyakov, G. I. Nikishin, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 3023.
- [136] G. I. Nikishin, M. N. Elinson, S. K. Feducovich, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 799.
- [137] M. N. Elinson, S. K. Fedukovich, G. I. Nikishin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (1987) 288.
- [138] G. I. Nikishin, M. N. Elinson, S. K. Feducovich, B. I. Ugrak, Yu. T. Struchkov, S. V. Lindeman, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 3223.
- [139] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, A. A. Zakharenkov, B. I. Ugrak, G. I. Nikishin, S. V. Lindeman, Yu. T. Struchkov, *Tetrahedron* **51** (1995) 5035.
- [140] M. Okimoto, Y. Takahashi, *Synthesis* (2002) 2215.
- [141] M. N. Elinson, T. L. Lizunova, M. O. Decaprilevich, Yu. T. Struchkov, G. I. Nikishin, *Mendeleev Commun.* (1993) 192.
- [142] G. I. Nikishin, M. N. Elinson, T. L. Lizunova, B. I. Ugrak, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 2655.
- [143] M. N. Elinson, T. L. Lizunova, B. I. Ugrak, G. I. Nikishin, *Mendeleev Commun.* (1993) 191.
- [144] M. N. Elinson, T. L. Lizunova, B. I. Ugrak, M. O. Decaprilevich, G. I. Nikishin, Yu. T. Struchkov, *Tetrahedron Lett.* **34** (1993) 5795.
- [145] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, T. L. Lizunova, G. I. Nikishin, *Tetrahedron* **56** (2000) 3063.
- [146] M. N. Elinson, S. K. Fedukovich, T. A. Zaimovskaya, A. N. Vereshchagin, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **54** (2005) 673.
- [147] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, S. G. Bushuev, A. A. Zakharenkov, D. V. Pashchenko, G. I. Nikishin, *Mendeleev Commun.* (1998) 15.
- [148] M. N. Elinson, S. K. Fedukovich, S. G. Bushuev, D. V. Pashchenko, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Bull.* **47** (1998) 1133.
- [149] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, Z. A. Starikova, O. S. Olessova, A. N. Vereshchagin, G. I. Nikishin, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 4937.
- [150] M. N. Elinson, S. K. Fedukovich, A. N. Vereshchagin, A. S. Dorofeev, D. E. Dmitriev, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **52** (2003) 2235.
- [151] M. N. Elinson, S. K. Fedukovich, T. A. Zaimovskaya, A. N. Vereshchagin, S. V. Gorbunov, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **54** (2005) 1593.
- [152] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, Z. A. Starikova, A. N. Vereshchagin, G. I. Nikishin, *Tetrahedron* **60** (2004) 11743.
- [153] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, Z. A. Starikova, A. N. Vereshchagin, S. V. Gorbunov, G. I. Nikishin, *Tetrahedron Lett.* **46** (2005) 6389.
- [154] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, Z. A. Starikova, A. N. Vereshchagin, P. A. Belyakov, G. I. Nikishin, *Tetrahedron* **62** (2006) 3989.
- [155] M. N. Elinson, S. K. Feducovich, A. N. Vereshchagin, S. V. Gorbunov, P. A. Belyakov, G. I. Nikishin, *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 9129.
- [156] M. N. Elinson, T. L. Lizunova, B. I. Ugrak, S. V. Lindeman, M. O. Decaprilevich, K. M. Turdybekov, Yu. T. Struchkov, G. I. Nikishin, *Mendeleev Commun.* (1993) 157.

- [157] M. N. Elinson, S. K. Fedukovich, T. A. Zaimovskaya, A. N. Vereshchagin, G. I. Nikishin *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **52** (2003) 2241.
- [158] T. Yoshiyama, T. Nonaka, M. M. Baizer, T.-C. Chou, *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **58** (1985) 201.
- [159] F. N. Khan, C. N. Pillai, K. M. Bharanidharan, P. J. Ramabai, M. Yesuraman, S. Ananthan, *Bull. Electrochem.* **15** (1999) 298.
- [160] F. N. Khan, R. Jayakumar, C. N. Pillai, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **195** (2003) 139.
- [161] R. Tomat, A. Rigo, *J. Appl. Electrochem.* **16** (1986) 8.
- [162] Yu. N. Ogibin, M. N. Elinson, G. I. Nikishin, *Russ. Chem. Rev.* **78** (2009) 89.
- [163] T. Shono, S. Kashimura, T. Soejima, K. Ohta, Y. Yamaguchi, in *Recent Advances in Electroorganic Synthesis*, Ed. S Torii, Tokyo, Amsterdam, New York: Kodansha, Elsevier, 1987, p. 41.
- [164] T. Shono, T. Soejima, K. Takigawa, Y. Yamaguchi, H. Maekawa, S. Kashimura *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 4161.
- [165] D. Pletcher, *Acta Chem. Scand.* **53** (1999) 745.
- [166] F. Alcaide, E. Brillas, P.-L. Cabot, *Electrochem. Commun.* **4** (2002) 838.
- [167] G. V. Kornienko, N. V. Chaenko, I. S. Vasil'eva, G. A. Kolyagin, V. L. Kornienko, *Russ. J. Appl. Chem.* **83** (2010) 253.
- [168] M. Pimentel, N. Oturan, M. Dezotti, M. A. Oturan, *Appl. Catal. B-Environ.* **83** (2008) 140.
- [169] G. V. Kornienko, N. V. Chaenko, I. S. Vasil'eva, V. L. Kornienko, *Russ. J. Electrochem.* **40** (2004) 148.
- [170] S. Ai, Q. Wang, H. Li, L. Jin, *J. Electroanal. Chem.* **578** (2005) 223.
- [171] W. Li, T. Nonaka, *Chem. Lett.* **26** (1997) 1271.
- [172] W. Li, T. Nonaka, *Chem. Lett.* **26** (1997) 387.
- [173] W. Li, T. Nonaka, *J. Electrochem. Soc.* **146** (1999) 592.
- [174] G. R. Agladze, G. S. Tsursumia, B.-I. Jung, J.-S. Kim, G. Gorelishvili, *J. Appl. Electrochem.* **37** (2007) 985.
- [175] S. Dappelhald, E. Steckhan, K.-H. G. Brinkhaus, T. Esch, *Chem. Ber.* **124** (1991) 2557.
- [176] M. Schulz, R. Kluge, L. Sivilai, B. Kamm, *Tetrahedron* **46** (1990) 2371.
- [177] A. Marra, J.-M. Mallet, C. Amatore, P. Sinay, *Synlett* (1990) 572.
- [178] K.-H. G. Brinkhaus, E. Steckhan, D. Degner, *Tetrahedron* **42** (1986) 553.
- [179] I. Tabaković, *Top. Curr. Chem.* **185** (1997) 87.
- [180] J. Gunić, I. Tabaković, Z. Saničanin, *Electrochim. Acta* **35** (1990) 225.
- [181] T. Fuchigami, M. Tetsu, T. Tajima, T. Ishii, *Synlett* (2001) 1269.
- [182] Y. Shen, K. Suzuki, M. Atobe, T. Fuchigami, *J. Electroanal. Chem.* **540** (2003) 189.
- [183] T. Fuchigami, K. Mitomo, H. Ishii, A. Konno, *J. Electroanal. Chem.* **507** (2001) 30.
- [184] Y. Shen, H. Hattori, K. Ding, M. Atobe, T. Fuchigami, *Electrochim. Acta* **51** (2006) 2819.
- [185] T. Fuchigami, T. Fujita, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 7190.
- [186] T. Fujita, T. Fuchigami, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 4725.
- [187] T. Fuchigami, M. Sano, *J. Electroanal. Chem.* **414** (1996) 81.

- [188] X. Wu, A. P. Davis, A. J. Fry, *Org. Lett.* **9** (2007) 5633.
- [189] R. Wend, E. Steckhan, *Electrochim. Acta* **42** (1997) 2027.
- [190] A. Deronzier, D. Limosin, J.-C. Moutet, *Electrochim. Acta* **32** (1987) 1643.
- [191] K. Schnatbaum, H.-J. Schäfer, *Synthesis* (1999) 864.
- [192] D. Liaigre, T. Breton, E. M. Belgsir, *Electrochem. Commun.* **7** (2005) 312.
- [193] E. M. Belgsir, H.-J. Schäfer, *Electrochem. Commun.* **3** (2001) 32.
- [194] M. Schämamm, H.-J. Schäfer, *Eur. J. Org. Chem.* (2003) 351.
- [195] Y. Kashiwagi, H. Ono, T. Osa, *Chem. Lett.* **22** (1993) 81.
- [196] Y. Kashiwagi, H. Ono, T. Osa, *Chem. Lett.* **22** (1993) 257.
- [197] T. Osa, Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, J. M. Bobbitt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1994) 2535.
- [198] T. Inokuchi, S. Matsumoto, T. Nisiyama, S. Torii, *Synlett* (1990) 57.
- [199] T. Inokuchi, S. Matsumoto, S. Torii, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 2416.
- [200] G. D. Gamalevich, G. M. Zhdankina, G. V. Krishtal', G. I. Nikishin, Yu. N. Ogibin, E. P. Serebryakov, *Russ. J. Org. Chem.* **33** (1997) 467.
- [201] T. Inokuchi, S. Matsumoto, M. Fukushima, S. Torii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **64** (1991) 796.
- [202] Yu. N. Ogibin, A. Kh. Khusid, G. I. Nikishin, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.* (1992) 941.
- [203] Yu. N. Ogibin, I. S. Levina, A. V. Kamernitsky, G. I. Nikishin, *Mendeleev Commun.* (1995) 184.
- [204] T. Osa, U. Akiba, I. Segawa, J. M. Bobbitt, *Chem. Lett.* **17** (1988) 1423.
- [205] T. Osa, Y. Kashiwagi, K. Mukai, A. Ohsawa, J. M. Bobbitt, *Chem. Lett.* **19** (1990) 75.
- [206] Y. Kashiwagi, A. Ohsawa, T. Osa, Z. Ma, J. M. Bobbitt, *Chem. Lett.* **20** (1991) 581.
- [207] Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, F. Kurashima, J.-i. Anzai, T. Osa, J. M. Bobbitt, *Chem. Commun.* (1996) 2745.
- [208] Y. Kashiwagi, F. Kurashima, J.-i. Anzai, T. Osa, J. M. Bobbitt, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999) 6469.
- [209] H. Tanaka, J. Kabota, S.-j. Itogawa, T. Ido, M. Kuroboshi, K. Shimamura, T. Uchida, *Synlett* (2003) 951.
- [210] H. Tanaka, Y. Kawakami, K. Goto, M. Kuroboshi, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 445.
- [211] Y. Yanagisawa, Y. Kashiwagi, F. Kurashima, J.-i. Anzai, T. Osa, J. M. Bobbitt, *Chem. Lett.* **25** (1996) 1043.
- [212] Y. Kashiwagi, F. Kurashima, S. Chiba, J.-i. Anzai, T. Osa, J. M. Bobbitt, *Chem. Commun.* (2003) 114.
- [213] F. Kurashima, Y. Kashiwagi, C. Kikuchi, J.-i. Anzai, T. Osa, *Heterocycles* **50** (1999) 79.
- [214] Y. Kashiwagi, F. Kurashima, J.-i. Anzai, T. Osa, *Heterocycles* **51** (1999) 1945.
- [215] Y. Kashiwagi, K. Uchiyama, F. Kurashima, C. Kikuchi, J.-i. Anzai, *Chem. Pharm. Bull.* **47** (1999) 1051.
- [216] R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Adv. Synth. Catal.* **345** (2003) 383.
- [217] R. Ciriminna, G. Palmisano, C. D. Pina, M. Rossi, M. Pagliaro, *Tetrahedron Lett.* **47** (2006) 6993.
- [218] M. Masai, S. Hara, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **34** (1986) 975.

- [219] M. Masai, in *Recent Advances in Electroorganic Synthesis*, Ed. S. Torii, Tokyo, Amsterdam, New York: Kodansha, Elsevier, 1987, p. 137.
- [220] S. Itoh, H. Fukushima, M. Kamatsu, Y. Ohshiro, *Chem. Lett.* **21** (1992) 1583.
- [221] T. Osa, Y. Kashiwagi, Y. Yanagisawa, *Chem. Lett.* **23** (1994) 367.
- [222] Y. Matsumura, M. Yamada, N. Kise, M. Fujiwara, *Tetrahedron* **51** (1995) 6411.
- [223] K. Matsumoto, S. Fujie, K. Ueoka, S. Suga, J.-i. Yoshida, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47** (2008) 2506.
- [224] H. Tanaka, H. Suga, H. Ogawa, A. K. M. Abdul Hai, S. Torii, A. Jutand, C. Amatore, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6495.
- [225] S. Huneck, I. Yoshimura, „Identification of Lichen Substances“, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1996.
- [226] J. C. Cyong, T. Matsumoto, K. Arakawa, H. Kiyohara, H. Yamada, Y. Otsuka, *J. Ethnopharmacol.* **19** (1987) 279.
- [227] T. Hatano, H. Uebayashi, H. Ito, S. Shiota, T. Tsuchiya, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **47** (1999) 1121.
- [228] N. T. Manojlović, S. Solujić, S. Sukdolak, L. Krsić, *J. Serb. Chem. Soc.* **65** (2000) 555.
- [229] T. Coenye, K. Honraet, P. Rigole, P. N. Jimenez, H. J. Nelis, *Antimicrob. Agents Chemother.* **51** (2007) 1541.
- [230] S. K. Agarwal, S. S. Singh, S. Verma, S. Kumar, *J. Ethnopharmacol.* **72** (2000) 43.
- [231] G.-C. Yen, P.-D. Duh, D.-Y. Chuang, *Food Chem.* **70** (2000) 437.
- [232] V. Kuete, J. R. Nguemeving, V. P. Beng, A. G. B. Azebaze, F.-X. Etoa, M. Meyer, B. Bodo, A. E. Nkengfack, *J. Ethnopharmacol.* **109** (2007) 372.
- [233] J. D. D. Tamokou, M. F. Tala, H. K. Wabo, J. R. Kuate, P. Tane, *J. Ethnopharmacol.* **124** (2009) 571.
- [234] G. Bendz, G. Bohman, J. Santesson, *Acta Chem. Scand.* **21** (1967) 2889.
- [235] T. Bruun, D. P. Hollis, R. Ryhage, *Acta Chem. Scand.* **19** (1965) 839.
- [236] M. V. Sargent, D. Smith, J. A. Elix, *J. Chem. Soc. C* (1970) 307.
- [237] S. Milisavljević, R. D. Vukićević, *J. Serb. Chem. Soc.* **69** (2004) 941.
- [238] S. S. Milisavljević, K. Wurst, G. Laus, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, *Steroids* **70** (2005) 867.
- [239] I. Damljanović, M. Vukićević, R. D. Vukićević, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **80** (2007) 407.
- [240] I. Damljanović, M. Vukićević, D. Manojlović, N. Sojic, O. Buriez, R. D. Vukićević, *Electrochim. Acta* **55** (2010) 965.
- [241] G. F. Lee, J. C. Morris, *Int. J. Air Water Pollut.* **6** (1962) 419.
- [242] B. Tomida, Y. Hirose, T. Nakatsuka, *Mokuzai Gakkaishi* **15** (1969) 47.
- [243] B. Tomida, Y. Hirose, *Mokuzai Gakkaishi* **75** (1969) 337.
- [244] S. Serra, *Synlett* (2000) 890.
- [245] O. P. Vig, H. Kumar, J. P. Salota, S. D. Sharma, *Indian J. Chem.* **11** (1973) 86.
- [246] S. H. Mashrequi, G. K. Trivedi, *Indian J. Chem.* **16** (1978) 849.
- [247] T. Kametani, K. Kawamura, M. Tsubuki, T. Honda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1984) 1305.
- [248] T. D. Vickers, B. A. Keay, *Synlett* (2003) 1349.

- [249] J. W. Westley, „Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores“, Marcel Dekker, Inc., New York, 1982, Vol. 1 – 2.
- [250] Y. Shimizu, *Chem. Rev.* **93** (1993) 1685.
- [251] M. Murata, T. Yasumoto, *Nat. Prod. Rep.* **17** (2000) 293.
- [252] T. Yasumoto, *Chem. Rec.* **1** (2001) 228.
- [253] K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *Tetrahedron Lett.* **18** (1977) 1257.
- [254] K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, „Selenium in Natural Products Synthesis“, CIS, Inc., Philadelphia, 1984.
- [255] C. Paulmier, „Selenium reagents and intermediates in organic synthesis“, Pergamon Press, Oxford, 1986.
- [256] T. G. Back, „Organoselenium chemistry, a practical approach“, Oxford University Press, Oxford, 1999.
- [257] M. Tiecco, in „Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis“, Ed. T. Wirth, Springer-Verlag, Berlin, 2000, p. 7.
- [258] J. Predojević, M. D. Vukićević, K. Wurst, K.-H. Ongania, G. Laus, R. D. Vukićević, *Carbohydr. Res.* **339** (2004) 37.
- [259] R. D. Vukićević, M. Radović, S. Konstantinović, *Monatsh. Chem.* **129** (1998) 1309.
- [260] R. Vukićević, S. Konstantinović, M. Lj. Mihailović, *Tetrahedron* **47** (1991) 859.
- [261] J. R. Harris, S. R. Waetzig, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **11** (2009) 3290.
- [262] L. F. Somerville, C. F. H. Allen, *Org. Synth. Coll. Vol.* **2** (1943) 81.
- [263] R.-S. Hou, H.-M. Wang, Y.-C. Lin, L.-C. Chen, *Heterocycles* **65** (2005) 649.
- [264] J. T. Mohr, M. R. Krout, B. M. Stoltz, *Org. Synth.* **86** (2009) 194.
- [265] M. Kenichi, M. Tomoyo, N. Akira, F. Shunsuke, S. Masato, F. Hiromichi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **49** (2010) 9174.
- [266] H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 5434.
- [267] H. W. Heine, D. L. Cottle, H. L. J. van Mater, *Am. Chem. Soc.* **68** (1946) 524.
- [268] D. C. Harrowven, R. F. Dainty, *Tetrahedron Lett.* **37** (1996) 7659.
- [269] S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, *Synthesis* (1988) 995.
- [270] S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Shimizu, K. J. Ito, *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1990) 1859.
- [271] K. Purushothama Chary, G. H. Mohan, D. S. Iyengar, *Chem. Lett.* (1999) 1339.
- [272] K. Purushothama Chary, S. Raya Ram, D. S. Iyengar, *Synlett* (2000) 683.
- [273] C. V. Reddy, M. Mahesh, P. V. K. Raju, T. R. Babu, V. V. N. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 2657.
- [274] A. Kumar, Akanksha *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 8730.
- [275] K. Mantri, K. Komura, Y. Sugi, *Green Chem.* **7** (2005) 677.
- [276] B. Karami, M. Kiani, *Catal. Commun.* **14** (2011) 62.
- [277] M. Curini, O. Rosati, U. Costantino, *Curr. Org. Chem.* **8** (2004) 591.
- [278] H. Firouzabadi, M. J. Jafarpour, *Iran. Chem. Soc.* **5** (2008) 159.
- [279] Z.-H. Zhang, T.-S. Li, *Curr. Org. Chem.* **13** (2009) 1.
- [280] R. D. Vukićević, S. Konstantinović, M. Lj. Mihailović, Lj. Joksović, Z. Marković, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **71** (1998) 899.
- [281] M. D. Vukićević, Z. R. Ratković, A. V. Teodorović, G. S. Stojanović, R. D. Vukićević, *Tetrahedron* **58** (2002) 9001.

- [282] Z.-J. Lia, H. A. Prescott, J. Deutsch, A. Trunschke, H. Lieske, E. Kemnitz, *Catal. Lett.* **92** (2004) 175.
- [283] G. Smitha, S. Patnaik, C. S. Reddy, *Synthesis* (2005) 711.
- [284] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, A. Ghaderi, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **252** (2006) 150.
- [285] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, A. Ghaderi, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **253** (2006) 249.
- [286] H. M. Meshram, C. Lakshindra, P. N. Reddy, K. Sadashiv, J. S. Yadav, *Synth. Commun.* **36** (2006) 795.
- [287] M. M. Hashemi, B. Eftekhari-Sis, A. Abdollahifar, B. Khalili, *Tetrahedron* **62** (2006) 672.
- [288] B. M. Reddy, M. K. Patil, B. T. Reddy, *Catal. Lett.* **126** (2008) 413.
- [289] O. Rosati, M. Curini, F. Messina, M. C. Marcotullio, G. Cravotto, *Catal. Lett.* **143** (2013) 169.
- [290] G. Smitha, C. S. Reddy, *Catal. Commun.* **8** (2007) 434.
- [291] N. R. Swamy, M. Srinivasulu, T. S. Reddy, T. V. Goud, Y. Venkateswarlu, *J. Carbohydr. Chem.* **23** (2004) 435.
- [292] G. Smitha, C. S. Reddy, *Synthesis* (2004) 834.
- [293] R. J. Ferrier, *Top. Curr. Chem.* **215** (2001) 153.
- [294] P. Perlmutter, *Conjugated Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1992.
- [295] R. V. Stick, S. J. Williams, Eds.; *Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*, 2nd ed; Elsevier: Amsterdam, 2009.
- [296] M. L. Sinnott, *Carbohydrate Chemistry and Biochemistry: Structure and Mechanism*, 2nd ed; Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2013.
- [297] D. E. Levy, P. Fügedi, Eds.; *The Organic Chemistry of Sugars*; CRC Press: Boca Raton, 2006.
- [298] S. Hanessian, *The total Synthesis of Natural Products: The 'Chiron' Approach. In Organic Chemistry Series Vol. 3*, Baldwin J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1983.
- [299] G.-J. Boons, K. J. Hale *Organic Synthesis with Carbohydrates*, Sheffield Academic Press Ltd.: Sheffield 2000.
- [300] E. S. H. El Ashry, A. E. Nemr, *Synthesis of Naturally Occurring Nitrogen Heterocycles from Carbohydrates*; Blackwell Publishing: Oxford, 2005.
- [301] E. S. H. El Ashry, *Heterocycles from Carbohydrate Precursors*; In *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Gupta, R. R., Ed.; Springer: Berlin Heidelberg 2007.
- [302] C.-H. Wong, Ed.; *Carbohydrate-based Drug Discovery*; Wiley-VCH: Weinheim 2003.
- [303] M. M. K. Boysen, Ed.; *Carbohydrates - Tools for Stereoselective Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
- [304] R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **24** (1969) 199.
- [305] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **35** (1996) 1380.
- [306] R. J. Ferrier, J. O. Hoberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **58** (2003) 55.
- [307] S. Hotha, A. Tripathi, *J. Comb. Chem.* **7** (2005) 968.
- [308] A. G. Tolstikov, G. A. Tolstikov, *Rus. J. Bioorg. Chem.* **33** (2007) 3.

- [309] R. J. Ferrier, W. G. Overend, A. E. Ryan, *J. Chem. Soc. C* (1962) 3667.
- [310] R. J. Ferrier, N. Prasad, *J. Chem. Soc. C* (1969) 570.
- [311] R. J. Ferrier, O. A. Zubkov, *Org. React.* **62** (2003) 569.
- [312] A. A. Ansari, R. Lahiri, Y. D. Vankar, *ARKIVOC ii* (2013) 316.
- [313] A. M. Gómez, F. Lobo, C. Uriel, J. C. López, *Eur. J. Org. Chem.* (2013) 7221.
- [314] R. Blattner, R. J. Ferrier, R. H. Furneaux, *Tetrahedron Asymmetr.* **11** (2000) 379.
- [315] R. J. H. Clark, D. C. Bradley, P. Thornton, The Chemistry of titanium, zirconium and hafnium in *Comprehensive Inorganic Chemistry*, J. C. Bailar Jr., H. J. Emelius, R. Nyholm, A. F. Trotman-Dickenson, Eds; Pergamon Press: Oxford, 1975; Chapters 32-33, pp 434.
- [316] V. N. Babaeva, V. Ya. Rosolovskii, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* (1977) 495.
- [317] S. C. Chaudhry, C. Verma, S. S. Bhatt, N. Sharma, *Synth. React. Inorganic Met.-Org. Chem.* **37** (2007) 249.
- [318] R. D. Vukićević, D. Ilić, Z. Ratković, M. Vukićević, *Monatsh. Chem.* **132** (2001) 625.
- [319] M. D. Vukićević, K. Wurst, A.G. Müller, G. Laus, R. D. Vukićević, *Polyhedron* **24** (2005) 533.
- [320] D. Ilić, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, N. Radulović, V. Kahlenberg, G. Laus, R.D. Vukićević, *Polyhedron* **29** (2010) 1863.
- [321] Z. Ratković, S.B. Novaković, G.A. Bogdanović, D. Šegan, R.D. Vukićević, *Polyhedron* **29** (2010) 2311.
- [322] D. Ilić, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, *Chem. Biodivers.* **9** (2012) 2236.
- [323] I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajlov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* **696** (2011) 3703.
- [324] K. Shibata, I. Katsuyama, M. Matsui, H. Muramatsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **63** (1990) 3710.
- [325] D. Duval, S. Géribaldi, Nucleophilic attacks on enones in *The chemistry of enones*, S. Patai, Y. Rappoport, Eds; John Wiley & Sons Ltd. 1989; Chapter 10, pp 429.
- [326] T. Severin, I. Briiutigam, *Chem. Ber.* **112** (1979) 3007.
- [327] B. V. S. Reddy, Ch. Divyavani, J. S. Yadav, *Synthesis* (2010) 1617.
- [328] R. Balamurugan, S. R. Koppolu, *Tetrahedron* **65** (2009) 8139.
- [329] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, V. Geetha, *Synth. Commun.* **33** (2003) 717.
- [330] M. D. Wittman, R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 1979.
- [331] R. Ghosh, D. De, B. Shown, S. B. Moiti, *Carbohydr. Res.* **321** (1999) 1.
- [332] B. M. Fetterly, N. K. Jana, J. G. Verkade, *Tetrahedron* **62** (2006) 440.
- [333] J. V. Comasseto, R. A. Gariani, J. L. Princival, A. A. DosSantos, F. K. Zinn, *J. Organomet. Chem.* **693** (2008) 2929.
- [334] B. Movassagha, P. Shaygana, *ARKIVOC xii* (2006) 133.
- [335] Š. Kaluz, Š. Toma, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **51** (1986) 2199.
- [336] A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, D. Ilić, M. Vukićević, G.A. Bogdanović, R.D. Vukićević, *Tetrahedron Lett.* **54** (2013) 4776.
- [337] A. Kumar, S. Srivastava, G. Gupta, P. Kumar, J. Sarkar, *RSC Adv.* **3** (2013) 3548.
- [338] K. De, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 6260.

## Биографија

Драгана Д. Стевановић је рођена 09.01.1984. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и Прву крагујевачку гимназију. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, смер Истраживање и развој, уписала се 2003. године и дипломирала новембра 2008. са просечном оценом 9,03.

Докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу (група Хемија, смер Органска хемија) уписала је шк. 2008/09. Након дипломирања запослила се као истраживач-приправник, потом од фебруара 2011. године као истраживач-сарадник, а од фебруара 2014. године као асистент за ужу научну област *Органска хемија* на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. До сада је водила вежбе из Практичне фармацеутске хемије (за студенте Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одсек Фармација), Органске синтезе 1, Органске синтезе 2 и Органска хемија 3 (у Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу).

Учествовала је (или још увек учествује) у изради три пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије: (i) “Развој нових електрохемијских и хемијских метода органске синтезе”, бр. 142042, 2009-2010, руководилац проф. др Растко Д. Вукићевић; (ii) “Нове електрохемијске и хемијске методе у синтези органских једињења од интереса за медицину и хемију материјала”, бр. 172034, 2011-, руководилац проф. др Растко Д. Вукићевић; (iii) “Комбинаторне библиотеке хетерогених катализатора, природних производа, модификованих природних производа и њихових аналога: пут ка новим биолошки активним агенсима”, бр. 172061, 2011-, руководилац ванр. проф., др Нико Радуловић. Такође је била истраживач на једном међународном пројекту који је финансиран средствима Швајцарске националне фондације за науку: („Chiral Cations and Ligands with Tunable Properties for Asymmetric Synthesis and Catalysis”, 01.11.2009 - 28.02.2013; швајцарски координатор пројекта: Prof. Jerome Lacour, Department of Organic Chemistry, University of Genève; руководилац српског тима проф. др Растко Д. Вукићевић). У оквиру овог пројекта имала је неколико двонедељних боравака као истраживач у Институту за органску хемију са центром за фитохемију Бугарске академије наука, Софија, Република Бугарска, у групи професора Владимира Димитрова.



Електрохемијска и хемијска синтеза органских молекула (као и њихова спектроскопска и електрохемијска карактеризација) од интереса за медицину и хемију материјала предмет су истраживања којима се бави Драгана Д. Стевановић. До сада је објавила двадесет научних радова у познатим часописима међународног значаја, шест саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу и седам саопштења на националним научним конференцијама штампаним у изводу.

## Списак радова и саопштења Драгане Стевановић

### 1 Списак научних радова

\*Радови под бројем 1.4, 1.8, 1.14, 1.18, 1.20, 2.2.3 и 2.2.5 су у оквиру теме докторске дисертације.

- 1.1 D. Ilić, I. Damljanović, **D. Stevanović**, M. D. Vukićević, N. S. Radulović, V. Kahlenberg, R. D. Vukićević, *Polyhedron* **29** (2010) 1863.
- 1.2 I. Damljanović, **D. Stevanović**, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, *Carbohydr. Res.*, **346** (2011) 2683.
- 1.3 I. Damljanović, **D. Stevanović**, A. Pejović, M. D. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. M. Mihajilov-Krstev, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.*, **696** (2011) 3703.
- 1.4 **D. Stevanović**, I. Damljanović, M. D. Vukićević, N. T. Manojlović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Helv. Chim. Acta*, **94** (2011) 1406.
- 1.5 A. Pejović, I. Damljanović, **D. Stevanović**, M. D. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Polyhedron*, **31** (2012) 789.
- 1.6 A. Pejović, **D. Stevanović**, I. Damljanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *Helv. Chim. Acta*, **95** (2012) 1425
- 1.7 D. Ilić, I. Damljanović, **D. Stevanović**, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, *Chem. Biodivers.*, **9** (2012) 2236.
- 1.8 **D. Stevanović**, A. Pejović, I. Damljanović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Tetrahedron Lett.*, **53** (2012) 6257.
- 1.9 Z. B. Leka, S. B. Novaković, **D. Stevanović**, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Acta Crystallogr. E.*, **68**, (2012). M229-U1342.
- 1.10 **D. Stevanović**, A. Pejović, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, V. Divjaković, R. D. Vukićević, *Acta Crystallogr. C*, **68**, (2012) M37-M40.
- 1.11 Z. B. Leka, S. B. Novaković, **D. Stevanović**, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Acta Crystallogr. E.*, **68**, (2012) M230-U1355.
- 1.12 S.B. Novaković, **D. Stevanović**, V. Divjaković, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Acta Crystallogr. E.*, **68**, (2012) M979-M980.
- 1.13 A. Pejović, I. Damljanović, **D. Stevanović**, D. Ilić, M. D. Vukićević, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Tetrahedron Lett.*, **54** (2013) 4776.
- 1.14 **D. Stevanović**, A. Pejović, I. Damljanović, M.D. Vukićević, G. Dobrikov, V. Dimitrov, M. S. Denić, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Helv. Chim. Acta*, **96** (2013) 1103.
- 1.15 S. B. Novaković, Z. Leka, **D. Stevanović**, J. Muškinja, G. A. Bogdanović, *Acta Crystallogr. E*, **69** (2013) o1625.

- 1.16** N. S. Radulović, M. Z. Mladenović, Z. Stojanović-Radić, G. A. Bogdanović, **D. Stevanović**, R. D. Vukićević, *Mol. Divers.* **18** (2014) 497.
- 1.17** I. Damljanović, **D. Stevanović**, A. Pejović, D. Ilić, M. Živković, J. Jovanović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *RSC Adv.* **4** (2014) 43792.
- 1.18** **D. Stevanović**, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Polyhedron* **80** (2014) 10.
- 1.19** A. Pejović, M. S. Denić, **D. Stevanović**, I. Damljanović, M. Vukićević, K. Kostova, M. Tavlinova-Kirilova, P. Randjelović, N. M. Stojanović, G. A. Bogdanović, P. Blagojević, M. D'hooghe, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Eur. J. Med. Chem.* **83** (2014) 57.
- 1.20** **D. Stevanović**, A. Pejović, I. Damljanović, A. Minić, G. A. Bogdanović, M. Vukićević, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, Ferrier rearrangement promoted by an electrochemically generated zirconium catalyst, *Carbohydr. Res.*, **407** (2015) 111.

## 2 Списак научних саопштења

### 2.1 Списак саопштења на међународним научним скуповима

- 2.1.1** R. D. Vukićević, I. Damljanović, **D. Stevanović**, M. Vukićević, „Bromination of peracetylated glycals in DMSO as the solvent“, *25<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Tokyo, Japan August 1-6 2010 Book of Abstracts A-P2-155 p. 300.*
- 2.1.2** M. Vukićević, I. Damljanović, **D. Stevanović**, R. D. Vukićević, „Electrochemical bromo-chlorination of some peracetylated glycals“, *25<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Tokyo, Japan August 1-6 2010 Book of Abstracts A-P3-008 p. 158.*
- 2.1.3** **D. Stevanović**, A. Pejović, I. Damljanović, M. Vukićević, R. D. Vukićević, „Synthesis of *N,N*-diethyl-1-ferrocenyl-3-thiabutanamine and its application in Suzuki-Miyaura cross coupling“, *8<sup>th</sup> International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, June 27-29, 2013. Book of Abstracts BS-Sy P02 p.16.*
- 2.1.4** **D. D. Stevanović**, P. D. Blagojević, N. S. Radulović, „**OP-16.** Average-mass-scan-of-the-total-ion-chromatogram (AMS) profiling of essential oils – a useful tool for tracking storage-induced changes. The case of *Artemisia alba* Turra essential oils“, *45<sup>th</sup> International Symposium on Essential Oils, Istanbul, Turkey, September 07-10, 2014. ISEO 2014 Abstracts Nat. Vol. Essent. Oils, Special Issue 2014/39.*
- 2.1.5** **D. D. Stevanović**, D. R. Vukićević, M. S. Denić, M. Živković, P. D. Blagojević, N. S. Radulović, „**PP-044.** Chemical composition of *Cornus mas* L. Essential oil: influence of ecological/geographical factors“, *45<sup>th</sup> International Symposium on Essential Oils, Istanbul, Turkey, September 07-10, 2014. ISEO 2014 Abstracts Nat. Vol. Essent. Oils, Special Issue 2014/95.*
- 2.1.6** D. R. Vukićević, **D. D. Stevanović**, M. S. Denić, S. M. Janković, N. S. Radulović, „**PP-045.** Essential oil of *Cephalaria ambrosioides* (Sibth. & Sm.) Roem. & Schult.

(Caprifoliaceae): chemical composition and chemotaxonomic significance“, *45<sup>th</sup> International Symposium on Essential Oils, Istanbul, Turkey, September 07-10, 2014. ISEO 2014 Abstracts Nat. Vol. Essent. Oils, Special Issue 2014/96.*

## 2.2 Списак саопштења на националним научним скуповима

- 2.2.1 A. Z. Pejović, I. S. Damljanović, **D. D. Stevanović**, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, „Synthesis of 3-aminoaryl-1-ferrocenyl-propan-1-ones“, *49<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia May 13-14, 2011 Book of Abstracts OH06-O p. 124.*
- 2.2.2 I. S. Damljanović, **D. D. Stevanović**, A. Z. Pejović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, „2-Ferrocenylthiazolidin-4-ones: Synthesis and spectral characteristics“, *49<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia May 13-14, 2011 Book of Abstracts OH28-P p. 146.*
- 2.2.3 A. Z. Pejović, I. S. Damljanović, **D. D. Stevanović**, D. S. Ilić-Komatina, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, „Michael addition catalyzed by electrochemically generated zirconium compounds“, *Golden Jubilee Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia 14-15 June 2012 Book of Abstracts OH P26 p. 169.*
- 2.2.4 I. S. Damljanović, D. S. Ilić-Komatina, **D. D. Stevanović**, A. Z. Pejović, M. D. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, „Ferrocene containing alcohols and oximes: the synthesis, spectral and electrochemical characterization and antimicrobial activity“, *Golden Jubilee 50<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia 14-15 June 2012 Book of Abstracts OH P23 p. 166.*
- 2.2.5 **D. D. Stevanović**, A. Z. Pejović, I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, „Electrochemical generation of a catalyst for Ferrier rearrangement and thia Michael addition from a sacrificial zirconium anode“, *Prva konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, 19-20. oktobar 2012. Zbornik radova HM III4 p.102.*
- 2.2.6 J. Jovanović, **D. Stevanović**, A. Pejović, I. Damljanović, M. Vukićević, N. Radulović, R. D. Vukićević, „Synthesis of 1-aryl-4-ferrocenyl-3-phenyltetrahydrozrimidin-2(1H)-ones“, *51<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia June 5-7, 2014 Book of Abstracts OH O 01 p. 87.*
- 2.2.7 A. Minić, I. Damljanović, **D. Stevanović**, D. Ilić-Komatina, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, „Synthesis of 1-aryl-1-(3-ferrocenyl-3-oxopropyl)-3-phenylureas“, *51<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia June 5-7, 2014 Book of Abstracts OH P 12 p. 102.*

## **Прилог**

## Electrochemical Chlorination of Physcion – An Approach to Naturally Occurring Chlorinated Secondary Metabolites of Lichens

by Dragana Stevanović<sup>a</sup>), Ivan Damljanović<sup>a</sup>), Mirjana Vukićević<sup>b</sup>), Nedeljko Manojlović<sup>b</sup>), Niko S. Radulović<sup>\*c</sup>), and Rastko D. Vukićević<sup>\*a</sup>)

<sup>a</sup>) Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia (e-mail: vuk@kg.ac.rs)

<sup>b</sup>) Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>c</sup>) Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia (phone: +381-63-7582352; fax: +381-18-533014; e-mail: vangelis0703@yahoo.com)

The electrochemical chlorination of physcion (=1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methylanthracene-9,10-dione; **1**) in AcOH and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was investigated by cyclic voltammetry and prep.-scale electrolysis. This approach provided access to a number of diverse biologically and pharmacologically interesting chlorinated secondary metabolites of lichen. Unlike the only previous literature report on the 'classical' chlorination of physcion (**1**), which allowed the preparation of 4-chlorophyscion (**2b**), 4,5-dichlorophyscion (**3b**), and 2,4,5-trichlorophyscion (**4**), the present procedure also gave fragilin (=2-chlorophyscion; **2a**) and 2,4-dichlorophyscion (**3a**), alongside the previously obtained **2b**, **3b**, and **4**. All of these compounds, except for **2a**, were isolated by column chromatography and medium-pressure liquid chromatography (MPLC) and characterized by spectral data. The preparative electrolysis with a 2 F·mol<sup>-1</sup> charge consumption in AcOH and 10 F·mol<sup>-1</sup> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> may have a practical synthetic utility, since the thus obtained product mixtures can be readily fractionated by column chromatography to afford pure **2b** and **4**, respectively. The regioselectivity of the reaction is explained by the resonance stabilization of the corresponding arenium cations - potential products of an electrophilic attack of a 'positive' Cl species on the physcion molecule.

**Introduction.** – The scientific interest in secondary metabolites produced by plants has, nowadays, increased due to an intense search for new drugs of plant origin. The extensive research performed in this field made secondary metabolites an important source of bioactive compounds. For example, miscellaneous anthraquinone (=anthracene-9,10-dione) derivatives, such as physcion (often called parietin), emodin, fallacinal, teloschistin, chrysophanol, xanthorin, *etc.*, abound in lichens and some plants [1], from which they can be easily isolated. In many cases, isolated single compounds of this kind, as well as the whole plant extract possess bioactivity, so that a plethora of research reports devoted to this problem can be found in the literature [2–9]. Halogenated anthraquinones, like fragilin, 2-chloroemodin, *etc.*, also appear among secondary metabolites of some lichens, although as minor components [10][11].

A partial, selective transformation of a naturally occurring compound is very often the best way to synthesize another one with a similar structure, that is, however, present in less quantity or absent from the corresponding natural source. Even more, in some cases, this is the only economically feasible way to synthesize compounds that could be

interesting for certain purposes. Thus, to obtain two of the above mentioned natural chlorinated anthraquinones, fragilin (=2-chloro-1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methylanthracene-9,10-dione; **2a**) and 2-chloroemodin (=2-chloro-1,3,8-trihydroxy-6-methylanthracene-9,10-dione), *Sargent* and co-worker [12] chlorinated physcion (=1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methylanthracene-9,10-dione; **1**) isolated from *Xanthoria parietina* (L.) BELTRAM, and then selectively dechlorinated the obtained trichloro derivative. In continuation of our permanent interest in the electrochemical halogenation of natural products or their derivatives [13–16], we decided to examine the possibility of an electrochemical chlorination of physcion (**1**), the most widespread anthraquinone derivative in lichens [4]. At least, two advantages of an electrochemical approach compared with the classic one exist: *i*) it is much more appropriate to handle a chloride (from which free Cl<sub>2</sub> will be liberated through this process) than harmful gaseous Cl<sub>2</sub> stored in bottles under pressure and *ii*) the electrochemical method can provide a much more precise Cl<sub>2</sub>-dosage control. The latter problem is not an insignificant one, particularly when working with small amounts of (expensive) substrates, and this is very often the case when studying certain natural products (including those described in the present work). The preparation of a solution of Cl<sub>2</sub> in the corresponding solvent and determination of the exact concentration of ‘active’ Cl<sub>2</sub> by classical analytical methods is the usual way to overcome this problem. An electrochemical method, however, allows for the addition (liberation) of free Cl<sub>2</sub> into the reaction mixture practically molecule by molecule. We now wish to report on our first results obtained through both the cyclovoltammetric measurements and the preparative scale electrolysis of physcion (**1**) isolated from a lichen species of the genus *Xanthoria* by a known method [12].

**Results and Discussion.** – The electrochemical chlorination of physcion (**1**) was conceptualized as the electrolysis of a chloride in the presence of substrate **1** and the appropriate system of solvent and electrolyte. Since the classical chlorination of **1** described in [12] has been performed in AcOH and CHCl<sub>3</sub> as the solvents, we chose Et<sub>4</sub>NCl in AcOH and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as the electrolysis media (the use of CHCl<sub>3</sub> as the solvent in preparative-scale electrochemical experiments is not suitable because its salt solutions do not provide reasonable electrical conductivity). However, we performed several cyclovoltammetric experiments before the preparative electrolysis to examine the electrochemical behavior of the chloride and physcion in these solvents with Bu<sub>4</sub>N(ClO<sub>4</sub>) (TBAP) as the electrolyte. The substrate **1** and the chloride ions were first analyzed separately, and then the reactivity of the species generated by the oxidation of the chloride was evaluated by cyclovoltammetry of these ions in the presence of **1**.

On the basis of preliminary measurements, we chose the 0.50–1.65 V potential window for cyclovoltammetry in AcOH. As it can be seen (*Fig. 1, b*), physcion (**1**) is not electroactive in this potential window at a Pt electrode in a 0.1M solution of Bu<sub>4</sub>N(ClO<sub>4</sub>) in this solvent. The chloride ions of 5 · 10<sup>-3</sup> M Et<sub>4</sub>NCl, on the other hand, exhibit one oxidation wave on the forward potential sweep (1.416 V) and one reduction wave (0.893 V) on the back potential sweep under the same conditions (*Fig. 1, c*). This redox couple is due to the oxidation of the Cl<sup>-</sup> ion to elemental Cl<sub>2</sub> by the forward potential sweep, and the reduction of Cl<sub>2</sub> to Cl<sup>-</sup> at the back potential sweep. The cyclic voltammetry of the chloride Et<sub>4</sub>NCl in the presence of **1** (2.5 · 10<sup>-3</sup> M) results in a

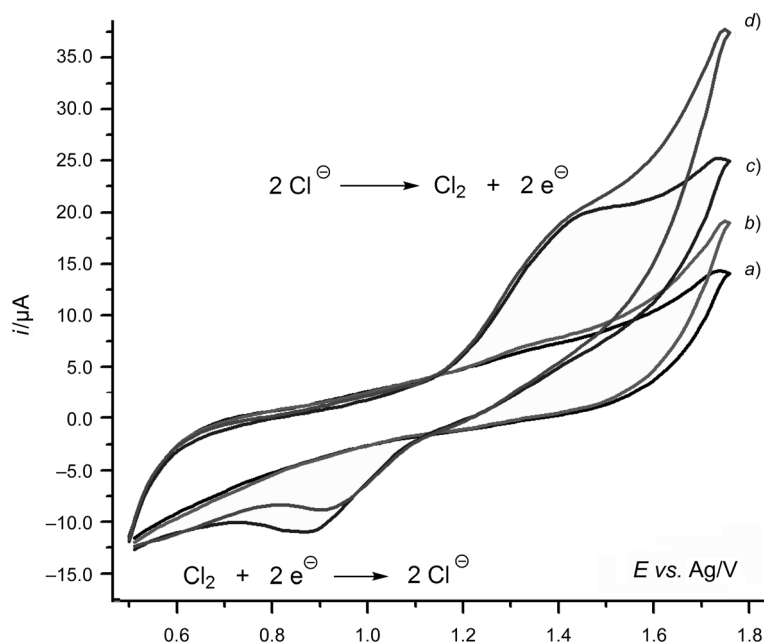


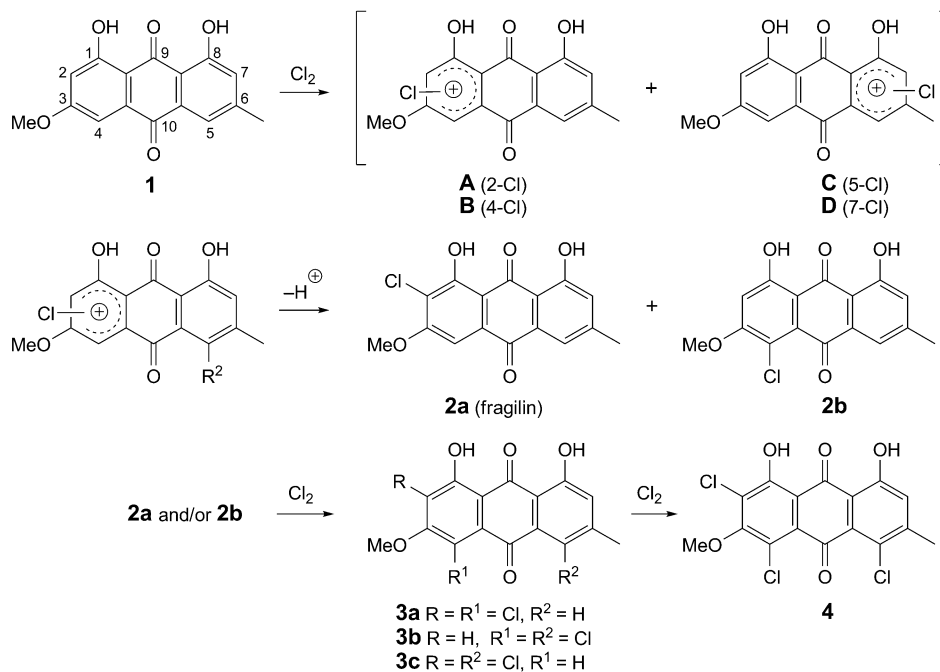
Fig. 1. Cyclic voltammetry of  $\text{Et}_4\text{NCl}$  and physcion (**1**) in  $0.1\text{M Bu}_4\text{N}(\text{ClO}_4)$  in  $\text{AcOH}$  by using a platinum-disc electrode (2 mm diameter), at  $v = 0.1\text{ V s}^{-1}$ : a) electrolyte  $\text{Bu}_4\text{N}(\text{ClO}_4)$ , b) physcion (**1**), c)  $5\text{ mM Et}_4\text{NCl}$ , d)  $5\text{ mM Et}_4\text{NCl}/2.5\text{ mM physcion (1)}$

change of the voltammogram shape of these ions, decreasing remarkably the reduction peak current (Fig. 1, d). We assume that this decrease is the consequence of the  $\text{Cl}_2$ -concentration decrease at the electrode surface and its vicinity due to its reaction with **1** (Scheme), compared with the experiments without the substrate.

The cyclic voltammetry of the chloride  $\text{Et}_4\text{NCl}$  and **1** in  $0.1\text{M Bu}_4\text{N}(\text{ClO}_4)$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was similar to that performed in  $\text{AcOH}$ , but it was ‘cleaner’, *i.e.*, the oxidation and reduction peaks were sharper (at  $1.200$  and  $0.780\text{ V}$ , resp., Fig. 2). Therefore, exactly the same conclusions as in the previous case can be made by analyzing these results.

Having in mind the above-established facts, we decided to conduct the preparative electrolysis of physcion (**1**) in solutions of  $\text{Et}_4\text{NCl}$  in  $\text{AcOH}$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . First we performed a constant-current electrolysis ( $30\text{ mA}$ ) with a  $2\text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  charge consumption (the theoretically necessary amount for  $1\text{ mol-equiv. of Cl}_2$ , *i.e.*, for the monochlorination) in  $\text{AcOH}$ , using an undivided electrolytic cell supplied with a cylindrical Pt foil (as the anode) and a spiral Cu wire (as the cathode). Because of the low solubility of **1** in  $\text{AcOH}$ , this electrolysis was performed at  $50^\circ$ . This resulted in a mixture containing mainly the unconsumed substrate **1**, followed by two products (Table, Entry 1). The  $^1\text{H-NMR}$  spectra of this mixture in combination with the GC/MS analysis allowed us to identify these products as fragilin (=2-chlorophyscion; **2a**) [11] and 4-chlorophyscion (**2b**) [12] (Scheme). Apparently, a great part of the liberated  $\text{Cl}_2$  migrates during the electrolysis to the cathode undergoing the reduction there, causing such a low current efficiency (33%). The mixture containing **1/2a/2b** was submitted



Scheme. *Electrochemical Chlorination of Physcion (1)*


again to electrolysis under the same conditions consuming an additional 4 F mol<sup>-1</sup> charge, which resulted in a mixture containing the monochlorinated **2a** and **2b** as the main products (*Entry 2*).

 Table 1. *Electrochemical Chlorination of Physcion (1)*

Entry	Reaction conditions (solvent/cell/F · mol <sup>-1</sup> )	Product distribution [%] <sup>a)</sup>						
		<b>1</b>	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>4</b>	unidentified
1	AcOH/undivided/2	67.0	4.0	29.0	–	–	–	–
2	AcOH/undivided/6	3.7	12.7	77.2	1.5	4.1	–	0.8
3	AcOH/divided/2	4.0	12.5	79.5	–	4.0	–	–
4	AcOH/divided/4	–	3.6	33.5	11.0	19.5	18.7	13.7
5	AcOH/divided/6	–	–	4.3	14.2	39.3	21.4	20.8
6	AcOH/divided/10	–	–	3.7	13.3	21.6	22.8	38.6
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /undivided/2	96	–	4.0	–	–	–	–
8	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /undivided/6	–	17.4	59.8	2.0	15.8	–	5.0
9	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /divided/2	30.5	9.1	56.4	3.5	< 1	–	< 1
10	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /divided/4	–	14.5	39.0	15.4	16.5	7.4	7.2
11	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /divided/6	–	5.9	9.4	10.8	15.5	23.3	35.1
12	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /divided/10	–	–	–	–	–	63.5	15.8

<sup>a)</sup> On the basis of <sup>1</sup>H-NMR spectra.

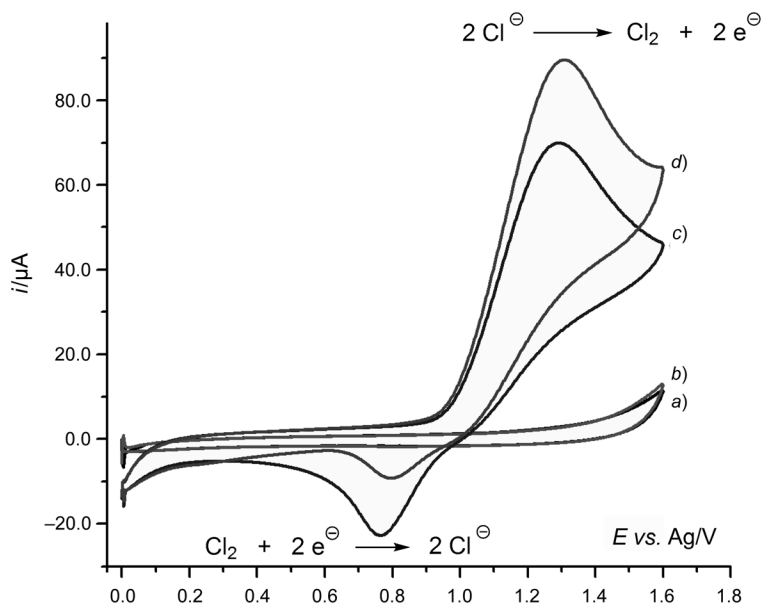


Fig. 2. Cyclic voltammetry of  $Et_4NCl$  and physcion (**1**) in  $0.1M Bu_4N(ClO_4)$  in  $CH_2Cl_2$  by using a platinum-disc electrode (2 mm diameter), at  $v = 0.2 V s^{-1}$ : a) electrolyte  $Bu_4N(ClO_4)$ , b) physcion (**1**), c)  $5 mM Et_4NCl$ , d)  $5 mM Et_4NCl/2.5 mM physcion$  (**1**)

However, the starting substrate **1** was not consumed completely although two dichloro derivatives, 2,4- and 4,5-dichlorophyscion (**3a** and **3b**, resp.), appeared as additional reaction products (*Entry 2*). This prompted us to perform a constant-current electrolysis of **1** in the same solvent/electrolyte system but in a divided electrolytic cell (by a ceramic membrane; 20 mA). Thus, the reaction performed at  $50^\circ$ , passing  $2 F \cdot mol^{-1}$  of charge, gave the monochlorinated derivatives **2a/2b** in the ratio 13.6:86.4, followed by a much smaller amount of unchanged **1** and 4,5-dichlorophyscion (**3b**) (*Entry 3*); therefore, the current efficiency of this reaction is 100%, regardless of the fact that **1** was not completely consumed. We also found that, despite the low solubility of **1** in AcOH, this reaction could be run at room temperature. Indeed, as the electrolysis progressed, the starting suspension of **1** in AcOH became a clear solution, apparently due to a higher solubility of the products (chlorinated physcions) in this solvent than that of **1**.

Electrolysis with a  $4 F \cdot mol^{-1}$  charge consumption in a divided electrolytic cell was also conducted to examine the possibility of a direct dichlorination of physcion (**1**). However, although the two dichlorophyscions **3a** and **3b**, and even 2,4,5-trichlorophyscion (**4**) appeared as the products of this reaction, **2b** was still the most abundant component of the resulting mixture (*Entry 4*). A prolonged time of the electrolysis caused a decrease in the **2b** abundance and an increase of the relative amounts of the dichloro and trichloro derivatives **3a**, **3b**, and **4**. For example, the electrolysis accompanied by a passage of  $6 F \cdot mol^{-1}$  charge through the solution gave a mixture containing traces (less than 0.05%) of **2a**, 4.3% of **2b**, 14.2% of **3a**, 39.3% of **3b**, 21.4%

of **4**, and some unidentified products (*Entry 5*). However, even electrolysis with a  $10 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  charge consumption did not give the pure trichloro derivative **4** (*Entry 6*). The reaction mixtures always contained considerable amounts of the dichloro derivatives **3a** and **3b**. We were able to isolate four of the mentioned products as pure compounds, *i.e.*, **2b**, **3a**, **3b**, and **4**, by combining gravity column chromatography and prep. MPLC. This and the fact that the  $^1\text{H-NMR}$  spectra of **2a**, **2b**, **3b**, and **4** are known [11][12] enabled us to perform more detailed analyses of the reaction mixtures.

Surprisingly, the electrochemical monochlorination in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as the solvent, in which physcion (**1**) is much more soluble than in AcOH, proceeded with a slightly lower current efficiency and selectivity. Thus, the constant-current electrolysis of **1** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in an undivided cell (r.t.;  $2 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  charge consumption) resulted in a mixture containing *ca.* 96% of the unchanged **1** and only *ca.* 4% of 4-chlorophyscion (**2b**) (*Entry 7*). On the other hand, the electrolysis in a divided cell under the conditions for monochlorination ( $2 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  charge consumption) gave a mixture containing up to 30.5% of unchanged **1** (*Entry 9*). Similarly to the reaction conducted in AcOH, a prolonged electrolysis led to mixtures containing several products. In addition, some new products appeared, but neither the isolation of the pure compounds nor the complete identification through a careful analysis of the  $^1\text{H-NMR}$  spectra was possible. The electrolysis with a  $10 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$  charge consumption, however, resulted in a mixture containing 63.5% of the trichloro derivative **4**, which was isolated by column chromatography for the measurement of its spectral data. This is an additional noteworthy difference between the chlorination in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and AcOH.

Our results considerably differ from those of the only previous report on the chlorination of physcion (**1**) [12], which deserves a short discussion. According to [12], the monochlorination of **1** by  $\text{Cl}_2$  itself (1:1 molar ratio of the reactants) gave compound **2b** as the sole product. However, despite the fact that the reaction conditions for monochlorination in our experiments differed, one could assume that the regioselectivity of the monochlorination in both cases would be the same. Since **2b** was isolated by recrystallization in [12], the presence of the unchanged substrate **1** and of fragilin (**2a**) might have been missed because these substances should have remained in the mother liquor. On the other hand, under the conditions of monochlorination (*Table, Entries 3 and 9*), the other two possible monochloro derivatives, 5- and 7-chlorophyscion, did not form. We made sure that these latter monochloro derivatives were absent by a careful analysis of the monosubstitution pattern in the  $^1\text{H-NMR}$  spectra. The introduction of a Cl-atom into the physcion molecule or already chlorinated physcion molecules does not change the chemical shifts of the remaining protons to any significant extent but causes only small differences which, however, allow to distinguish different di-, mono-, and nonchlorinated physcion (compare the data of **3a** in the *Exper. Part* and the literature data of **1**, **2a**, **2b**, **3b**, and **4** [4][11][12]). We assume that the observed regioselectivity of the monochlorination of **1** is the consequence of a somewhat different stabilization of the corresponding intermediary ions (by the positive-charge delocalization) obtained after the initial attack of a ‘positive chlorine’ species on physcion. Indeed, both of the ‘outer’ benzene rings of **1** are equally activated by the OH groups and deactivated by the C=O groups for an electrophilic substitution, but the MeO-substituted benzene ring is rather more activated than the Me-substituted one (the predomination of **2b** over **2a**, on the other

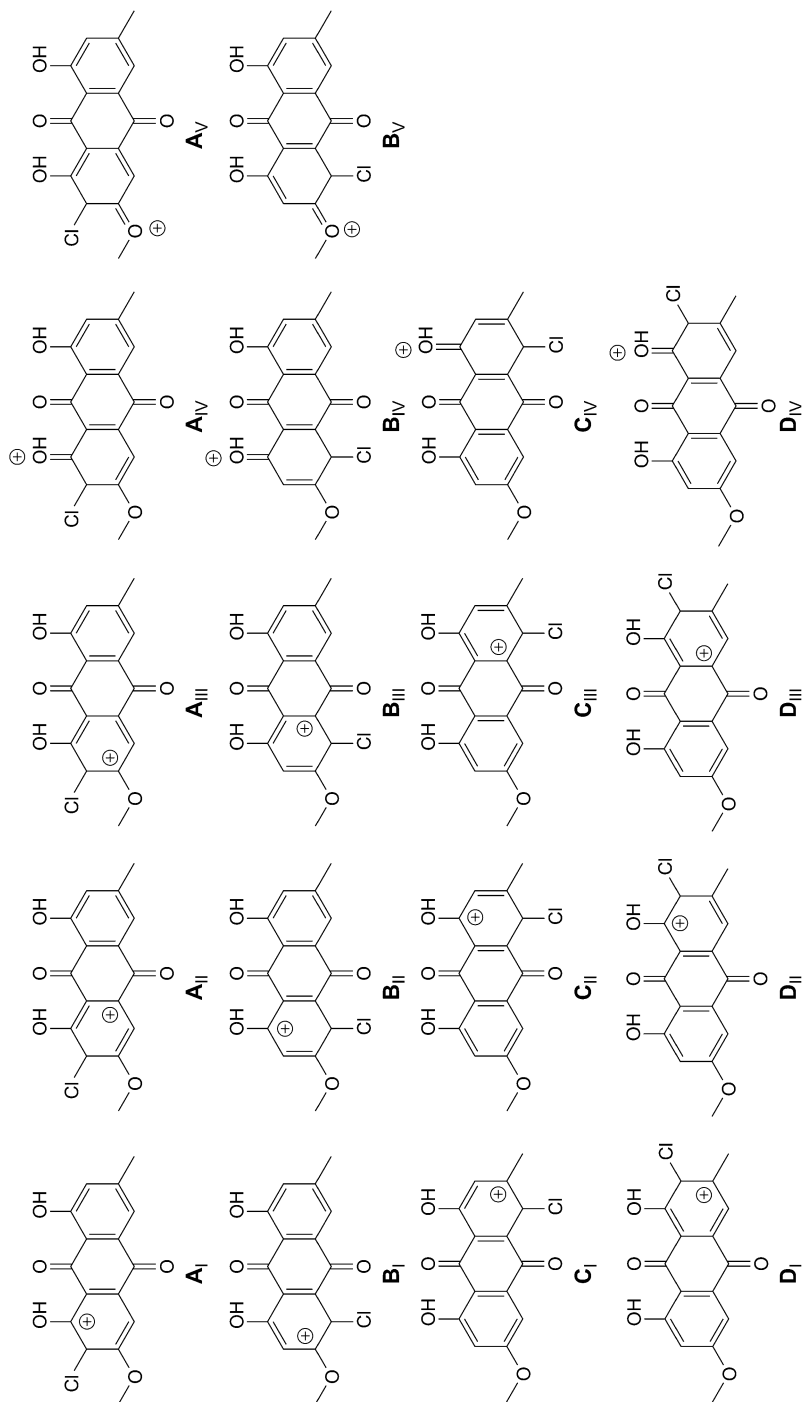


Fig. 3. Resonance stabilization of possible arenium cations obtained after the electrophilic attack of a 'positive chlorine' species on the molecule of physcion (1)

hand, is steric in nature). As depicted in *Fig. 3*, the corresponding arenium ions obtained on attack of **1** at the positions 2 and 4 (see **A<sub>I-V</sub>** and **B<sub>I-V</sub>**) possess one important contributing resonance structure more (see **A<sub>V</sub>** and **B<sub>V</sub>**) than those obtained by the attack at the positions 5 and 7 (see **C<sub>I-IV</sub>** and **D<sub>I-IV</sub>**).

In our experiments the regioselectivity of dichlorination is surely different from that reported for the classical method [12]. Under all conditions permitting dichlorination (electrolysis with 4 or more  $F \cdot mol^{-1}$  charge consumption), we found both 2,4- (**3a**) and 4,5-dichlorophyscion (**3b**) in the reaction mixtures. The formation of **3a** rather than **3c** illustrates in the best way how much the MeO-substituted benzene ring is more susceptible to electrophilic attack than the Me-substituted one. Namely, even though the MeO-substituted ring bearing the newly introduced Cl-atom at position 2 (see **2a**) should be deactivated to some extent for further electrophilic substitution on dichlorination by another electrophilic attack, the second Cl-atom is bonded to this ring and not to the unchlorinated one.

Yet, another explanation for the observed regioselectivity of chlorination may be operational. In the case of phenol and 4-chlorophenol in neutral to acidic media, the rate constant for chlorination is up to an order of magnitude higher for the already chlorinated compound [17]. This is explained by the mechanistic consideration that the chlorination of phenol and chlorophenols proceeds in neutral and alkaline media by the reaction of hypochlorous acid with the phenolate or chlorophenolate [17]. Since chlorinated phenols are more acidic than the parent phenols (and this is even more true in the case of the unchlorinated Me-substituted ring of physcion), the concentration of the true nucleophile in this reaction, the phenolate, is greater for the monochlorinated phenols and hence this makes them more reactive in electrophilic aromatic substitutions (a well known example [17] of this is the polyhalogenation of phenol itself with less than 1 equiv. of a halogen available for reaction).

**Conclusions.** – Electrochemical chlorination of physcion (**1**) in AcOH and  $CH_2Cl_2$  allowed access by avoiding ring synthesis to fragilin (**2a**), 4-chlorophyscion (**2b**), 2,4- and 4,5-dichlorophyscions (**3a** and **3b**, resp.), and trichlorophyscion **4**. The electrolysis with a  $2 F \cdot mol^{-1}$  charge consumption in AcOH and  $10 F \cdot mol^{-1}$  in  $CH_2Cl_2$  may have a practical synthetic utility, since the reaction mixtures obtained under these conditions could readily be separated by column chromatography to afford pure **2b** and **4**, respectively. The pure dichloro derivatives **3a** and **3b** were isolated by prep. MPLC. Electrochemical chlorination of physcion (**1**) presents a good alternative to the classical chlorination of this natural product with free  $Cl_2$  because it avoids the disadvantageous use of gaseous  $Cl_2$  stored in the high-pressure cylinders. To the best of our knowledge, there is no other rich source of chlorinated physcions, thus turning our electrochemical-chlorination procedure into a useful access to these compounds, which will allow to study their properties including their promising biological and pharmacological activities.

This work was supported by the *Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia* (grant 172034). We are grateful to *Vida Đuričić* (Technician School 'Nikola Tesla', Leposavić, Serbia) for supplying us with generous amounts of the lichen *Xanthoria elegans*.

### Experimental Part

*General.* The physcion (**1**) used in this study was isolated from a lichen species of the genus *Xanthoria* by a known method [12]. All other chemicals were commercially available and used as received, except for the solvents, which were purified by distillation.  $\text{Bu}_4\text{N}(\text{ClO}_4)$  was used as the supporting electrolyte in the cyclic voltammetry experiments. Prep.-scale electrolyses: divided (by a ceramic membrane) or undivided cell in an *Autolab* apparatus; cylindrical Pt foil (2.5 cm diameter) and Pt spiral (1 cm diameter) as the anode and the cathode, resp. Column chromatographic (CC): silica gel 60 ( $\text{SiO}_2$ ; 230–400 mesh ASTM; *Merck*). Prep. medium-pressure liquid chromatography (MPLC): pump module *C-601* and pump controller *C-610*, *Work-21* pump (*Büchi*, Switzerland); pre-packed column cartridges ( $40 \times 75$  mm;  $\text{SiO}_2$  60, particle size distribution 40–63  $\mu\text{m}$ ; *Büchi*). TLC:  $\text{SiO}_2$  60  $F_{254}$  (*Merck*) on Al plates, layer thickness 0.2 mm. Cyclic voltammetry: at r.t. under Ar in a three-electrode cell; *Autolab* potentiostat (*PGSTAT 302N*); working electrode Pt disk (2-mm diameter), counter electrode Pt wire, and reference electrode. Ag wire. IR Spectra: *Perkin-Elmer FT-IR 31725-X* spectrophotometer;  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$ . NMR Spectra: *Varian-Gemini* (200 MHz) spectrometer; in  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta$  in ppm rel. to  $\text{Me}_4\text{Si}$  as the internal standard,  $J$  in Hz. EI-MS: mass selective detector *Hewlett-Packard (5975B)* part of a GC/MS system (70 eV); in  $m/z$  (rel. %). GC/MS: *Hewlett-Packard 6890N* gas chromatograph; fused-silica cap. column *DB-5MS* (5% phenylmethylsiloxane, 30 m  $\times$  0.25 mm, film thickness 0.25  $\mu\text{m}$ ; *Agilent Technologies*, USA) and *5975B* mass selective detector (from the same company); carrier gas He at 1.0 ml  $\text{min}^{-1}$ .

*Prep. Electrolyses.* The electrochemical cells (divided and undivided) were filled with AcOH or  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) containing  $\text{Et}_4\text{NCl}$  (0.1M). Physcion (**1**; ca. 30 mg, ca. 0.1056 mmol) was then added (in the anodic compartment if the divided cell was used). Electrolyses were performed at a constant current (30 mA in the undivided cell and 20 mA in the divided one). Reactions were run until a charge of 2, 4, 6, or 10 F (ca. 20.4, ca. 40.8, ca. 61.2, or ca. 101.9 C, resp.) was passed through the solns. (see *Table*). The solvent was distilled off under reduced pressure from the crude reaction mixture obtained after the end of the electrolysis, the residue extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ , the  $\text{Et}_2\text{O}$  phase washed with the sat.  $\text{NaHCO}_3$  soln., dried overnight ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated, and the residue separated by CC and MPLC and analyzed by TLC, GC/MS, and NMR. The identification of the products was performed by combining the  $^1\text{H-NMR}$  and GC/MS data. Compounds **2a**, **2b**, **3b**, and **4** (*Scheme*) are known, and their  $^1\text{H-NMR}$  data were identical to those given in [11][12].

*2,4-Dichlorophyscion (=2,4-Dichloro-1,8-dihydroxy-3-methoxy-6-methylanthracene-9,10-dione; 3a).* IR (KBr): 3414.8, 3138.7, 2953.75, 2924.6, 2853.8, 1731.8, 1681.9, 1635.2, 1602.2, 1542.2, 1485.6, 1456.9, 1392.8, 1369.9, 1348.0, 1305.5, 1266.0, 1244.9, 1212.9, 1144.0, 1115.9, 1034.0, 974.4, 912.6, 864.0, 822.2, 812.5, 792.8, 765.0, 756.4, 707.3, 624.2, 588.36, 560.5, 540.6, 478.5.  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48 (s, Me); 4.04 (s, MeO); 7.11 (s, H-C(7)); 7.63 (s, H-C(5)); 11.68 (s, OH); 13.53 (s, OH). EI-MS: 354 (63.5), 352 (100.0,  $M^+$ ), 335 (2.6,  $[M - \text{OH}]^+$ ), 317 (12.5,  $[M - \text{Cl}]^+$ ), 245 (2.9), 162 (9.5).

### REFERENCES

- [1] S. Huneck, I. Yoshimura, 'Identification of Lichen Substances,' Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1996.
- [2] J. C. Cyong, T. Matsumoto, K. Arakawa, H. Kiyohara, H. Yamada, Y. Otsuka, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *19*, 279.
- [3] T. Hatano, H. Uebayashi, H. Ito, S. Shiota, T. Tsuchiya, T. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1121.
- [4] N. T. Manojlović, S. Solujić, S. Sukdolak, L. Krsić, *J. Serb. Chem. Soc.* **2000**, *65*, 555.
- [5] T. Coenye, K. Honraet, P. Rigole, P. N. Jimenez, H. J. Nelis, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1541.
- [6] S. K. Agarwal, S. S. Singh, S. Verma, S. Kumar, *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *72*, 43.
- [7] G.-C. Yen, P.-D. Duh, D.-Y. Chuang, *Food Chem.* **2000**, *70*, 437.
- [8] V. Kuete, J. R. Nguemaving, V. P. Beng, A. G. B. Azebaze, F.-X. Etoa, M. Meyer, B. Bodo, A. E. Nkengfack, *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *109*, 372.

- [9] J. D. D. Tamokou, M. F. Tala, H. K. Wabo, J. R. Kuate, P. Tane, *J. Ethnopharmacol.* **2009**, *124*, 571.
- [10] G. Bendz, G. Bohman, J. Santesson, *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2889.
- [11] T. Bruun, D. P. Hollis, R. Ryhage, *Acta Chem. Scand.* **1965**, *19*, 839.
- [12] M. V. Sargent, D. Smith, J. A. Elix, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 307.
- [13] S. Milisavljević, R. D. Vukićević, *J. Serb. Chem. Soc.* **2004**, *69*, 941.
- [14] S. S. Milisavljević, K. Wurst, G. Laus, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, *Steroids* **2005**, *70*, 867.
- [15] I. Damljanović, M. Vukićević, R. D. Vukićević, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 407.
- [16] I. Damljanović, M. Vukićević, D. Manojlović, N. Sojic, O. Buriez, R. D. Vukićević, *Electrochim. Acta* **2010**, *55*, 965.
- [17] G. F. Lee, J. C. Morris, *Int. J. Air Water Pollut.* **1962**, *6*, 419.

*Received November 17, 2010*



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

## Tetrahedron Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tetlet](http://www.elsevier.com/locate/tetlet)

## Anodic generation of a zirconium catalyst for Ferrier rearrangement and hetero Michael addition

Dragana Stevanović<sup>a</sup>, Anka Pejović<sup>a</sup>, Ivan Damljanović<sup>a</sup>, Mirjana Vukićević<sup>b</sup>, Goran A. Bogdanović<sup>c</sup>, Rastko D. Vukićević<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>b</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>c</sup> Vinča Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 11 July 2012

Revised 27 August 2012

Accepted 6 September 2012

Available online 15 September 2012

## Keywords:

Sacrificial anode

Zirconium catalyst

Ferrier rearrangement

Hetero-Michael addition

Peracetylated D-glucal

X-ray analysis

Methyl vinyl ketone

## ABSTRACT

An efficient catalyst for Ferrier rearrangement and hetero-Michael addition was successfully generated from a sacrificial zirconium anode into media containing reactants for these reactions. Thus, the catalyst generated, successfully promoted the allylic rearrangement of peracetylated D-glucal in the presence of a suitable S-nucleophile, giving the corresponding 2,3-unsaturated D-glucopyranose (pseudoglycal) in good to high yields. This catalyst was also shown to be capable of promoting hetero-Michael conjugate addition of S- and N-nucleophiles to the carbon–carbon double bond of methyl vinyl ketone, resulting in new carbon–sulfur and carbon–nitrogen bond formation.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The development of new efficient catalysts for organic reactions is one of the most attractive research areas in modern organic chemistry. Several aspects that determine advantages and limitations have to be considered every time when suggesting a new catalytic system, such as the yields of products, the reaction times, the simplicity of the procedure (including easy work-up), catalyst costs, and the ease of catalyst preparation. Zirconium compounds which are commercially available (or well described in the literature), easily handled, of low toxicity and with high catalytic activity in many reactions have been widely used in organic synthesis. Thus, zirconium compounds have been used as catalysts in Friedel–Crafts acylations,<sup>1</sup> Fries rearrangements,<sup>2</sup> sodium borohydride reductions,<sup>3</sup> multicomponent condensations affording dihydropyrimidinones<sup>4</sup> and β-aryl-β-mercaptoketones,<sup>5</sup> esterifications of long chain aliphatic carboxylic acids and alcohols,<sup>6</sup> Pechmann reactions,<sup>7</sup> etc.<sup>8</sup> Continuing our investigations into anodic generation of electrophilic reagents and their reactions with functionalized and non-functionalized olefins,<sup>9</sup> as well as the generation of catalysts for the acylation of olefins and ferrocene (so called C-acylation),<sup>10</sup> we decided to examine whether a sacrificial zirconium anode might be used for the generation of some species

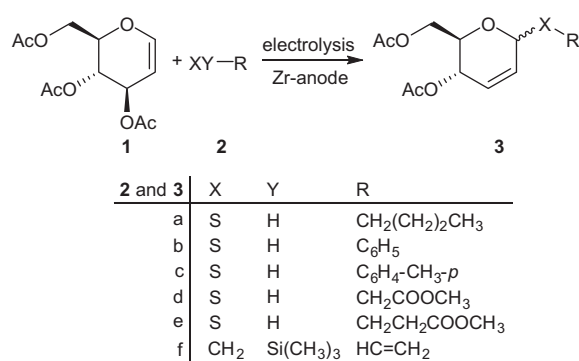
of this metal that could catalyze two synthetically important reactions—the acid catalyzed allylic rearrangement of glycals in the presence of nucleophiles (known as the Ferrier rearrangement) and N- and S-nucleophilic additions to conjugated carbonyls (known as hetero-Michael reactions). Ferrier reactions<sup>11</sup> present a convenient way to synthesize 2,3-unsaturated sugar derivatives, chiral compounds capable of undergoing different transformations, such as hydroxylation, hydrogenation, epoxidation, aminohydroxylation, ozonolysis, etc. Two recent reports on the utilization of zirconium(IV) chloride as a catalyst for this reaction<sup>12</sup> prompted us to choose the Ferrier rearrangement as the subject of our research. The hetero-Michael addition, on the other hand, has been widely explored in organic synthesis as one of the most efficient reactions for the formation of new carbon-heteroatom bonds.<sup>13</sup> Many research groups have paid attention to applications of zirconium compounds as catalysts for this reaction,<sup>14</sup> and we decided to examine the possible utilization of the anodic generation of zirconium species for this purpose.

The electrochemical generation of a zirconium species capable of catalyzing the chosen organic reactions had to be simple so as not to arouse disfavor by synthetic organic chemists. Our intention was to develop a method useful for organic synthetics, but the method could not include electroanalytical measurements of any kind. This requirement was motivated by two facts: most organic laboratories do not possess the necessary equipment and most

\* Corresponding author. Tel.: +381 34 300 268; fax: +381 34 335 040.

E-mail address: [vuk@kg.ac.rs](mailto:vuk@kg.ac.rs) (R.D. Vukićević).





**Scheme 1.** Ferrier rearrangement of **1** promoted by an anodically generated zirconium catalyst.

organic chemists are not experienced in this field of chemistry. With this in mind, we designed the reaction as a simple electrolysis of a solution of reactants using a sacrificial zirconium anode.<sup>15</sup>

The choice of the reaction medium had to be made to harmonize the next three requirements: (i) the solution must be electroconductive, (ii) the reactants should be soluble in the solvent, and (iii) zirconium must be more susceptible to oxidation than the conducting salt (or, more precisely, its anion). Although it is not difficult to get experimental data on the third limitation (by means of very simple voltammetric measurements), we opted for a choice based on a well known fact—perchlorate anions are more resistant to oxidation than any metal. Consequently, we chose an acetonitrile solution of lithium perchlorate as the reaction medium for our investigation since this solution is suitable for electrochemical experiments and acetonitrile has already been used as the solvent in conventional variants of Ferrier rearrangements and aza-Michael reactions catalyzed by zirconium compounds.<sup>12a,b,14d</sup> Having in mind that these reactions mainly proceed at room temperature and using 10 mol %<sup>12b,14b,d-f</sup> of the catalyst, we decided to perform 1 mmol scale experiments with

0.4 F/mol charge consumption (in order to generate 0.1 mmol of zirconium(IV) species). Thus, choosing 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal (**1**, Scheme 1) as the representative substrate, we started the study of the Ferrier rearrangement by constant current electrolysis (20 mA) of this compound and butane-1-thiol (**2**, Scheme 1) at room temperature (in a 1:2 molar ratio). Our first observation was the appearance of an insoluble solid product and an increase in the electrode voltage, causing an uncontrolled heating of the reaction mixture. Apparently, the increased electrical resistance arose as a consequence of coating the product of zirconium oxidation at the anode. In order to avoid this, we performed the electrolysis by placing the electrolytic cell into an ultrasound bath, expecting an instantaneous removal of the coated species from the electrode surface, so moving the suspension into the bulk solution. After passing the necessary electricity, the mixture was left in the bath for 30 min. TLC analysis of the reaction mixture showed that the substrate **1** had been completely consumed. Separation of the mixture by column chromatography and spectral data of the fractions (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR) showed that the corresponding pseudoglycal (compound **3a**) had been successfully synthesized (63%). On the basis of <sup>1</sup>H NMR spectrum of the unseparated reaction mixture, the ratio of the two anomers was found to be  $\alpha$ -**3a**/ $\beta$ -**3a** = 75:25. In order to examine the generality of this reaction, additionally four nucleophiles containing a mercapto group were submitted to the same reaction conditions and results obtained are listed in Table 1. As can be seen, the corresponding pseudoglycals (**3b–e**) were obtained in high yields with anomeric ratios similar to those observed in the case of **1a** (Table 1, entries 2–5). For one of these compounds (**3b**) we isolated single crystals permitting its X-ray analysis and its ORTEP representation is given in Figure 1.<sup>16</sup> Employing this procedure and using allyltrimethylsilane as the nucleophile, we were also able to synthesize one C-glycoside—pseudoglycal **3f**—in good yield. In this case, however, essentially only the  $\alpha$ -anomer was obtained.

For the study of hetero-Michael additions we chose several S- and N-nucleophiles (**2a–e**, **2g–l**, Scheme 2) and methyl vinyl ketone (**4**) as the representative receptor. Thus, under the conditions

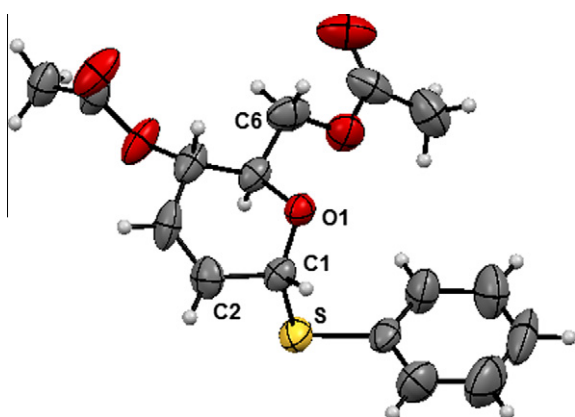
**Table 1**  
Ferrier rearrangement of peracetylated glucal (**1**) in the presence of nucleophiles **2a–f** promoted by anodically generated zirconium catalyst<sup>15</sup>

Entry	Nucleophile	Pseudoglycal	Yield <sup>a</sup> (%)	Ratio of anomers ( $\alpha$ - <b>3</b> / $\beta$ - <b>3</b> ) <sup>b</sup>
1			63	75:25
2			89	79:21
3			70	82:18
4			84	75:25
5			81	75:25
6			85	100: <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Isolated yields based on the starting glycal **1**.

<sup>b</sup> Estimated by <sup>1</sup>H NMR spectral data.

<sup>c</sup> Traces.

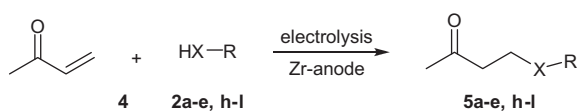


**Figure 1.** The molecular structure of **3b**. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

described, this Michael receptor reacted with butane-1-thiol (**2a**) giving 4-thianonan-2-one (**5a**) in high yield (Table 2, entry 1). The validity of this method was examined using five additional S-nucleophiles—thiophenols **2b** and **2c** and esters **2d**, **2e**, and **2g**. As can be seen from Table 2 (entries 2–6), the corresponding sulfur-containing ketones (**5b** and **5c**) and ketoesters (**5d**, **5e**, and **5g**) were obtained in high to very high yields (up to quantitative).

Finally, the anodically generated zirconium catalyst was employed to promote the conjugate addition of several amines (**2h–l**, Scheme 2) to the enone **4** (the aza-Michael reaction). The results obtained are listed in Table 2 (entries 7–11) and show that this procedure is suitable for the synthesis of valuable synthetic intermediates, Mannich bases **5h–l**, under very mild conditions.

In conclusion, we describe herein a new method for the generation of a catalyst from a metal zirconium anode capable of promoting Ferrier rearrangements and hetero-Michael additions. Although this new procedure needs additional studies (further optimization of the two reactions, on application to other reactions that can be catalyzed by zirconium compounds, examination of the catalyst composition and the possibility of the multiple use, etc.), we recommend it to organic chemists, since it is simple but efficient. It does not require complex and expensive equipment and could be realized in any organic laboratory.



2 and 5	X	R
a	S	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
b	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
c	S	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> - <i>p</i>
d	S	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
e	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>
g	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
h	NH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
i	NH	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> - <i>o</i>
j	NH	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> - <i>m</i>
k	NH	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub> - <i>p</i>
l	NH	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl- <i>p</i>

**Scheme 2.** Hetero-Michael addition of S- and N-nucleophiles to the enone **4** promoted by an anodically generated zirconium catalyst.

**Table 2**

Hetero-Michael addition of nucleophiles **2a–e**, **2g–l** to enone **4** promoted by an anodically generated zirconium catalyst<sup>15</sup>

Entry	Nucleophile	Michael adduct	Yield <sup>a</sup> (%)
1	<b>2a</b>		<b>5a</b> 75
2	<b>2b</b>		<b>5b</b> 97
3	<b>2c</b>		<b>5c</b> 100
4	<b>2d</b>		<b>5d</b> 96
5	<b>2e</b>		<b>5e</b> 99
6	<b>2g</b>		<b>5g</b> 95
7	<b>2h</b>		<b>5h</b> 86
8	<b>2i</b>		<b>5i</b> 63
9	<b>2j</b>		<b>5j</b> 61
10	<b>2k</b>		<b>5k</b> 99
11	<b>2l</b>		<b>5l</b> 67

<sup>a</sup> Isolated yields based on enone **4**.

## Acknowledgments

Financial support from the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (Grant No. 172034) is gratefully acknowledged. We also thank Dr. Niko Radulović (Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Serbia) for useful discussion.

## Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.09.023>.

## References and notes

- Heine, H. W.; Cottle, D. L.; van Mater, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 524.
- Harrowven, D. C.; Dainty, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7659–7660.
- (a) Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K. *Synthesis* **1988**, 995–996; (b) Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Shimizu, K.; Ito, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 1859–1863; (c) Purushothama Chary, K.; Mohan, G. H.; Iyengar, D. S. *Chem. Lett.* **1999**, 1339–1340; (d) Purushothama Chary, K.; Raya Ram, S.; Iyengar, D. S. *Synlett* **2000**, 683–685.
- Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. K.; Babu, T. R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657–2659.
- Kumar, A.; Akanksha *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8730–8734.
- Mantri, K.; Komura, K.; Sugi, Y. *Green Chem.* **2005**, *7*, 677–682.
- Karami, B.; Kiani, M. *Catal. Commun.* **2011**, *14*, 62–67.

8. (a) Curini, M.; Rosati, O.; Costantino, U. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 591–606; (b) Firouzabadi, H.; Jafarpour, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 159–183; (c) Zhang, Z.-H.; Li, T.-S. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1–30.
9. (a) Vukičević, R. D.; Konstantinović, S.; Mihailović, M. Lj. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 859–865; (b) Damljanović, I.; Vukičević, M. D.; Manojlović, D.; Sojic, N.; Buriez, O.; Vukičević, R. D. *Electrochimica Acta* **2010**, *55*, 965–969.
10. (a) Vukičević, R. D.; Konstantinović, S.; Mihailović, M. Lj.; Joksović, Lj.; Marković, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1998**, *71*, 899–904; (b) Vukičević, M. D.; Ratković, Z. R.; Teodorović, A. V.; Stojanović, G. S.; Vukičević, R. D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9001–9006.
11. Ferrier, R. J. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 153–175.
12. (a) Swamy, N. R.; Srinivasulu, M.; Reddy, T. S.; Goud, T. V.; Venkateswarlu, Y. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, *23*, 435–441; (b) Smitha, G.; Reddy, C. S. *Synthesis* **2004**, 834–836.
13. Perlmutter, P. *Conjugated Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, 1992.
14. (a) Lia, Z.-J.; Prescott, H. A.; Deutsch, J.; Trunschke, A.; Lieske, H.; Kemnitz, E. *Catal. Lett.* **2004**, *92*, 175–180; (b) Smitha, G.; Patnaik, S.; Reddy, C. S. *Synthesis* **2005**, 711–713; (c) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafarpour, M.; Ghaderi, A. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *252*, 150–155; (d) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafarpour, M.; Ghaderi, A. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *253*, 249–251; (e) Meshram, H. M.; Lakshindra, C.; Reddy, P. N.; Sadashiv, K.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 795–801; (f) Hashemi, M. M.; Eftekhari-Sis, B.; Abdollahifar, A.; Khalili, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 672–677; (g) Reddy, B. M.; Patil, M. K.; Reddy, B. T. *Catal. Lett.* **2008**, *126*, 413–418.
15. **Typical procedure:** Electrolytic cell— a glass vessel provided with a spiral Zn-anode ( $\phi = 15$  mm, made from a  $\phi = 2$  mm wire) and a spiral Pt-cathode ( $\phi = 8$  mm, made from a  $\phi = 1$  mm wire) was filled with 10 mL of an acetonitrile solution of LiClO<sub>4</sub> (0.1 M), 1 mmol of glycol **1** or enone **4** and 2 mmol of the corresponding nucleophile **2**. The cell was placed in an Elmasonic S30 (Elma, Germany) ultrasound bath (at a frequency of 37 kHz, with an effective ultrasonic power of 30 W and a peak of 240 W) and the constant current electrolysis (20 mA) was run 32 min (0.4 F mol<sup>-1</sup>) at room temperature, using a Uniwatt Beha Labor-Netzgerät (NG 394) as the power supply. After the electrolysis was finished, the reaction mixture was left 30 min in the same bath and the solvent evaporated. The residue was diluted with 20 mL of water, the obtained mixture extracted with three 20 mL portions of ethyl acetate and collected organic layers dried overnight (anhydrous sodium sulfate). After evaporation of the solvent the crude reaction product was purified by column chromatography to give the products of the reaction. The spectral data of known compounds were in complete agreement with those published elsewhere (**3a**,<sup>17</sup> **3b**,<sup>17,18</sup> **3c**,<sup>17,18c</sup> **3f**,<sup>18b,d,19</sup> **5a**,<sup>20</sup> **5b**,<sup>20a</sup> **5c**,<sup>21</sup> **5h**,<sup>14g,20a,22</sup> **5i**,<sup>22</sup> **5j**,<sup>22</sup> **5k**,<sup>20a,22</sup> **5l**,<sup>4g,22</sup>), whereas the data confirming structures of newly synthesized ones follow.
- Compound  $\alpha$ -**3d**. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2955, 1734, 1436, 1370, 1223, 1131, 1078, 1043, 785. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 5.96 (ddd,  $J = 10.1, 2.9, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.85 (dt,  $J = 10.1, 1.5$  Hz, 1H, H-3), 5.74 (dt,  $J = 3.2, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.45–5.36 (m, 1H, H-4), 4.35–4.11 (overlapping m, 3H, H-5, H6a, H-6b), 3.75 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.53 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, SCHA<sub>H</sub>BCO), 3.29 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, SCHA<sub>H</sub>BCO), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 170.6 (COO), 170.5 (COO), 170.1 (COO), 128.0 (C-3), 127.9 (C-2), 79.8 (C-1), 67.1 (C-6\*), 65.0 (C-4), 62.7 (C-5\*), 52.5 (COOCH<sub>3</sub>), 32.5 (SCH<sub>2</sub>CO), 20.9 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO)\*-assignments are interchangeable.
- Compound  $\beta$ -**3d**. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2954, 1733, 1436, 1369, 1222, 1142, 1043, 974, 787. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 6.00–5.86 (overlapping m, 2H, H-2, H-3), 5.55–5.51 (m, 1H, H-1), 5.32–5.24 (m, 1H, H-4), 4.23 (br d,  $J = 4.8$  Hz, 2H, Ha-6, Hb-6), 3.87 (dt,  $J = 7.9, 4.6$  Hz, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.48 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, S<sub>H</sub>A<sub>H</sub>BCO), 3.30 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H, S<sub>H</sub>A<sub>H</sub>BCO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 170.7 (COO), 170.6 (COO), 170.1 (COO), 129.3, 128.0 (C-2, C-3), 78.2, 75.0, 64.6, 63.2 (C-1, C-4, C-5, C-6), 52.4 (COOCH<sub>3</sub>), 30.5 (SCH<sub>2</sub>CO), 20.9 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO).
- Compound  $\alpha$ -**3e**. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2954, 1733, 1436, 1368, 1223, 1078, 1047, 976, 787. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 5.93 (ddd,  $J = 10.1, 3.0, 1.8$  Hz, 1H, H-2), 5.79 (dt,  $J = 10.1, 1.6$  Hz, 1H, H-3), 5.62–5.57 (m, 1H, H-1), 5.35 (ddd,  $J = 8.8, 3.6, 1.8$  Hz, 1H, H-4), 4.36–4.19 (overlapping m, 3H, H-5, H6a, H-6b), 3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.02–2.68 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 172.2 (COO), 170.7 (COO), 170.2 (COO), 128.7, 127.2 (C-2, C-3), 81.0, 66.9, 65.1, 63.0 (C-1, C-4, C-5, C-6), 51.7 (COOCH<sub>3</sub>), 35.2 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 27.3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 20.9 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO).
- Compound  $\beta$ -**3e**. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2954, 1733, 1436, 1368, 1221, 1075, 1043, 974, 788. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 5.91 (pseudo singlet, 2H, H-2, H-3), 5.45–5.39 (m, 1H, H-1), 5.35–5.26 (m, 1H), 4.31–4.15 (overlapping m, 2H, Ha-6, Hb-6), 3.84 (ddd,  $J = 8.5, 5.0, 3.8$  Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.97–2.64 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COO). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 172.2 (COO), 170.7 (COO), 170.1 (COO), 130.1, 127.7 (C-2, C-3), 79.3, 74.9, 64.6, 63.2 (C-1, C-4, C-5, C-6), 51.7 (COOCH<sub>3</sub>), 35.4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 24.4 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 20.9 (CH<sub>3</sub>COO), 20.7 (CH<sub>3</sub>COO).
- Compound **5d**. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2954, 1732, 1713, 1435, 1412, 1362, 1278, 1157, 1131, 1007, 707. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 3.74 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>S), 2.92–2.73 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, m, 4H, SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 206.2 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 170.6 (COOCH<sub>3</sub>), 52.2 (COOCH<sub>3</sub>), 43.0, 33.6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO, SCH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 29.8 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 26.3 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO).
- Compound **5e**. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2953, 1733, 1713, 1436, 1360, 1247, 1158, 1017, 979, 823. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 3.70 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 2.85–2.56 (overlapping m, 8H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 206.6 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 172.2 (COOCH<sub>3</sub>), 51.8 (COOCH<sub>3</sub>), 43.5 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 34.5 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 27.2 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 25.7 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>).
- Compound **5g**. IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2982, 2931, 1729, 1714, 1416, 1368, 1346, 1244, 1179, 1157, 1033, 1016, 864. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm) 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.85–2.53 (overlapping m, 8H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>  $\delta$ , ppm): 206.4 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 171.6 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.5 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.4 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 34.6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 29.9 (CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>), 27.1 (COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 25.6 (SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 14.0 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).
16. CCDC 885168 contains the supplementary crystallographic data for this Letter. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
17. Reddy, B. V. S.; Divyavani, Ch.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2010**, 1617–1620.
18. (a) Misra, A. K.; Tiwari, P.; Agnihotri, G. *Synthesis* **2005**, 260–266; (b) Balamurugan, R.; Koppolu, R. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8139–8142; (c) Watanabe, Y.; Itoh, T.; Sakakibara, T. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 516–520; (d) Levecque, P.; Gammon, D. W.; Jacobs, P.; De Vos, D.; Sels, B. *Green Chem.* **2010**, *12*, 828–835.
19. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V. *Synthesis* **2002**, 511–514.
20. (a) Fetterly, B. M.; Jana, N. K.; Verkade, J. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 440–456; (b) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A.; Princival, J. L.; DosSantos, A. A.; Zinn, F. K. J. *Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2929–2936.
21. Movassagha, B.; Shaygana, P. *Arkivoc* **2006**, xii, 133–137.
22. De, K.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6260–6265.

## Electrochemical Phenylselenoetherification as a Key Step in the Synthesis of (±)-Curcumene Ether

by Dragana Stevanović<sup>a</sup>), Anka Pejović<sup>a</sup>), Ivan S. Damljanović<sup>a</sup>), Mirjana D. Vukićević<sup>b</sup>), Georgi Dobrikov<sup>c</sup>), Vladimir Dimitrov<sup>c</sup>), Marija S. Denić<sup>d</sup>), Niko S. Radulović<sup>\*d</sup>), and Rastko D. Vukićević<sup>\*a</sup>)

<sup>a</sup>) Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, RS-34000 Kragujevac (phone: + 38134300286; fax: + 38134335040; e-mail: vuk@kg.ac.rs)

<sup>b</sup>) Department of Pharmacy, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, S. Markovića 69, RS-34000 Kragujevac

<sup>c</sup>) Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry, Bulgarian Academy of Sciences, Bl. 9, Acad. G. Bonchev Str., BG-1113 Sofia

<sup>d</sup>) Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, RS-18000 Niš (phone: + 381628049210; fax: + 38118533014; e-mail: nikoradulovic@yahoo.com)

---

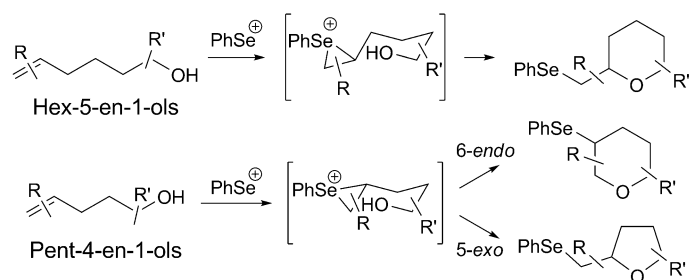
Two variants of a new pathway for the synthesis of (±)-curcumene ether are described. The key steps in these procedures are intramolecular cyclizations of 6-methyl-2-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol and 2-methyl-6-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol by means of an electrochemically generated phenylselenyl cation. This synthetic approach provides significantly better yields than the previously reported protocols.

---

**Introduction.** – Tetrahydropyrans widely occur in nature, often as the core structural fragment of numerous natural products with antibacterial, antifungal, antiviral, neurotoxic, cytotoxic activities, *etc.* [1]. Many reactions have been applied in the synthesis of these compounds, among which intramolecular cyclizations of the corresponding unsaturated alcohols, by means of diverse electrophilic reagents, are of special importance. Over several decades, electrophilic Se reagents, particularly phenylselenyl halides, have been proven to be quite useful for this purpose [2]. Important advantages of the use of electrophilic Se reagents in these syntheses over other related ones are mild reaction conditions and an easy removal of the Se unit from organic molecules. This removal can be performed in an oxidative manner (by means of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), introducing, thus, a C=C bond or by hydrogenolysis (effected by *Ra-Ni*) [2].

As depicted in *Scheme 1*, two types of unsaturated alcohols, *i.e.*, those containing hex-5-en-1-ol and pent-4-en-1-ol systems, can serve as substrates in the synthesis of tetrahydropyran derivatives by the reaction with phenylselenyl halides. Alkenols of the first type undergo the cyclization to give only tetrahydropyrans, whereas the second ones might also afford tetrahydrofurans. Since the reaction obeys *Markovnikov's* rule, when planning this synthesis, the electronic and steric nature of olefinic C-atoms (or to be more exact those of the intermediary Se cation) must be taken into account. However, the (steric) nature of the carbinol C-atom of the substrate also plays a certain role and must be considered too [2] [3].

In continuation of our work on the functionalization of unsaturated compounds by means of electrochemically generated phenylselenyl cation from diphenyl diselenide

Scheme 1. *Cyclo-etherification via a Phenylselenenyl Cation*

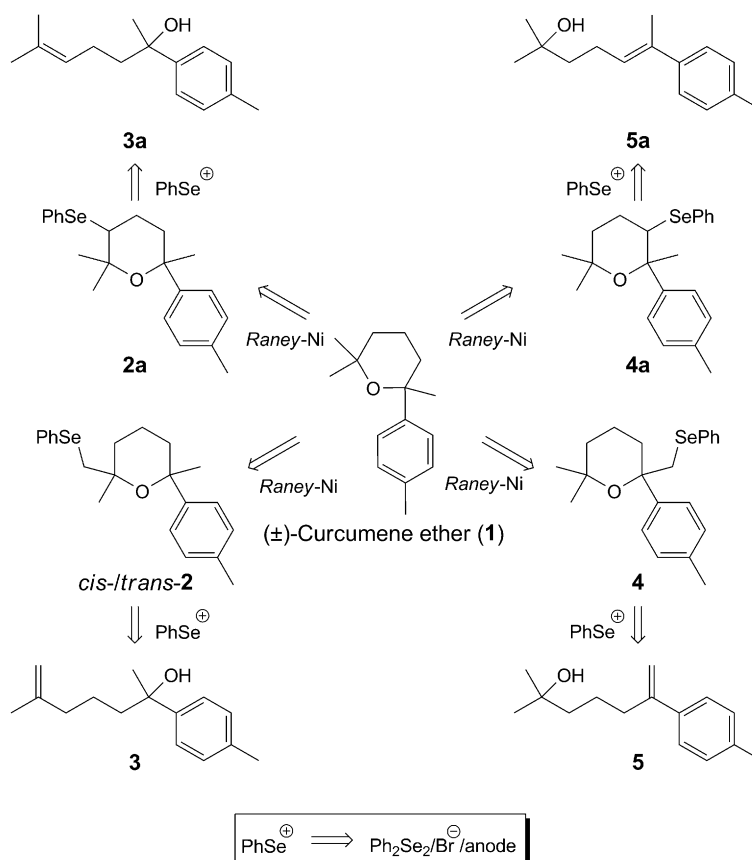
[3], we decided to utilize phenylselenoetherification in the synthesis of a naturally occurring tetrahydropyran, curcumene ether (**1**), isolated from a plant species *Thuja orientalis* [4]. To the best of our knowledge, to date four reports on the synthesis of ( $\pm$ )-**1** appeared in the literature [5][6], among which the first one [5a] could not be reproduced in other laboratories [7]. Key steps of two of the three further syntheses of this compound were the cyclizations of 2-methyl-6-(4-methylphenyl)heptane-2,6-diol [5b] and 2-methyl-6-(4-methylphenyl)-3-phenylthiohept-6-en-2-ol [5c] by treatment with HCOOH and CF<sub>3</sub>COOH, respectively, leading to ( $\pm$ )-**1**. The most recently reported synthesis of ( $\pm$ )-**1** was achieved in nine steps (7% overall yield) utilizing an intramolecular *Heck* reaction to generate the stereogenic quaternary center [5d]. A 13-step synthesis of (+)-**1** (involving a resolution of cinenic acid) in an overall yield of 3% was also recently reported [6].

**Results and Discussion.** – A retrosynthetic analysis of ( $\pm$ )-**1** (Scheme 2), with *Markovnikov's* rule in mind, points to four unsaturated alcohols as the possible starting materials, two of which, *i.e.*, **3** and **5**, possess a hex-5-en-1-ol system, whereas the other two, *i.e.*, **3a** and **5a**, contain a pent-4-en-1-ol scaffold. They are expected to undergo cyclization by means of an electrochemically generated phenylselenenyl cation to give  $\beta$ -(phenylseleno)tetrahydropyrans **2**, **4**, **2a**, and **4a**, respectively, which could be reduced by *Raney-Ni* to furnish the target molecule. However, we have previously shown that phenylselenoetherification of tertiary pent-4-en-1-ols with a terminally disubstituted C=C bond does not obey *Markovnikov's* rule and gives derivatives of tetrahydrofuran, or their mixtures with tetrahydropyran derivatives [3c]. Therefore, we abandoned alcohols **3a** and **5a** as possible substrates for the construction of the skeleton of ( $\pm$ )-**1**, and focused our attention on the optimization of synthetic protocols using alkenols **3** and **5**.

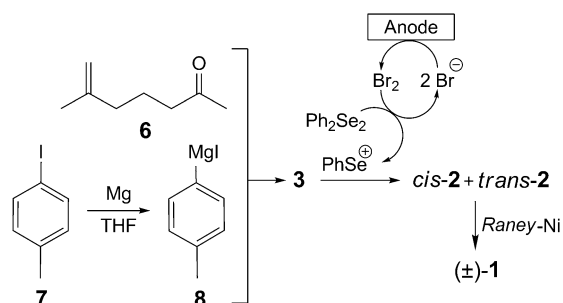
It is apparent that alcohol 6-methyl-2-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol (**3**) can be easily obtained from the reaction of 6-methylhept-6-en-2-one (**6**), a commercially available material, and the *Grignard* reagent obtained from *p*-halogenotoluenes (Scheme 3). Thus, we started with the reaction of Mg mesh with *p*-iodotoluene (**7**) in anhydrous ether, and adding dropwise **6** to the formed *p*-tolylmagnesium iodide (**8**) solution [8]. Alcohol **3** was obtained in a yield of 75%.

The key step of the present synthesis of ( $\pm$ )-**1**, *i.e.*, the construction of the curcumene ether skeleton, was performed by electrolysis of alcohol **3** in an MeCN

Scheme 2. Retrosynthetic Analysis of (±)-1



Scheme 3. Synthesis of (±)-1 Based on Alcohol 3

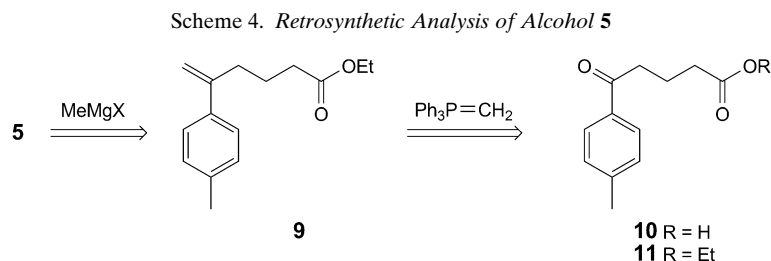


solution of LiBr containing  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$  (in a  $\mathbf{3}/\text{Ph}_2\text{Se}_2$  ratio of 1:0.5). As it is known, in this process bromides serve as mediators [3]. The easy oxidation of bromides at the anode provides *in situ* generation of  $\text{PhSeBr}$  or  $\text{PhSe}^{\oplus}$  cation (in the subsequent homogenous

reaction of liberated  $\text{Br}_2$  with  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$ ) capable of reacting with the  $\pi$ -electronic system of **3**. Two diastereoisomeric ethers, *cis*-**2** and *trans*-**2** (i.e., ( $R^*,S^*$ ) and ( $R^*,R^*$ ), resp.), were obtained in the overall yield of 61%, and in the *cis*-**2**/*trans*-**2** ratio of 1:1.9 (as estimated by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy). The stereoselectivity of this step does not affect the final outcome of the synthesis, since the stereogenic center carrying the Se substituent will be lost during the hydrogenolysis. However, we were able to isolate pure samples of these compounds by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ ; hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  2:1 (v/v)), and their structures were confirmed by spectral analysis. A crucial information which enabled the assignment of the selenoethers' configurations came from a conformational analysis of the two compounds and **1**. Molecular modeling at semiempirical level revealed that, in all three cases, the chair conformer with an axial *p*-tolyl group was by far prevailing in the conformational equilibria. The Me group geminal to *p*-tolyl moiety orients the aromatic core in such a way so that it exerts a shielding magnetic anisotropy effect on the other axial substituent. This is quite clear from the upfield shift of the  $^1\text{H-NMR}$  signals of the axial Me group in *trans*-**2** or axial  $\text{CH}_2$  group of  $\text{PhSeCH}_2$  in *cis*-**2**, when compared with the those of the respective counterpart or with the corresponding chemical shifts of **1**. These assignments were also confirmed by a careful inspection of the cross-peaks in the NOESY spectra of *trans*-**2**.

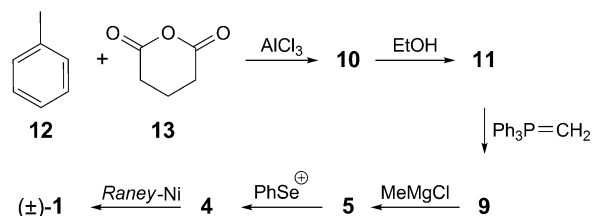
Reduction of the mixture *cis*-**2**/*trans*-**2**, using a flow reactor (*ThalesNano H-cube*<sup>TM</sup>) with the *Raney-Ni* catalyst cartridge, afforded the target molecule ( $\pm$ )-**1** in 95% yield. Thus, the overall yield of this synthesis, based on the most expensive starting material **6**, was 43%.

The alternative route to ( $\pm$ )-**1** that makes use of the electrochemically generated  $\text{PhSe}^+$  cation starts with 2-methyl-6-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol (**5**). However, this alcohol could not be synthesized in such a short way as alcohol **3**, since the corresponding ketone or another substrate suitable for this purpose is not commercially available. A possible retrosynthesis of **5** is depicted in *Scheme 4*, and leads to 5-(4-methylphenyl)-5-oxopentanoic acid (**10**), a compound not available commercially, but well described in the literature [9]. A *Wittig* olefination of the corresponding ethyl ester **11** and a subsequent *MeMgCl* addition to the obtained ethyl 5-(4-methylphenyl)hex-5-enoate (**9**) should yield alcohol **5**.



We started the synthesis by a *Friedel–Crafts* acylation of toluene (**12**) with glutaric anhydride (**13**; *Scheme 5*) [9]. The obtained keto acid **10** (80%) was esterified with EtOH in the presence of *p*-toluenesulfonic acid as the catalyst [10] to give the keto ester **11** (98%). *Wittig* olefination [11] of **11** gave ethyl 5-(4-methylphenyl)hex-5-enoate (**9**) in a yield of 93%, which, in a subsequent *Grignard* reaction, was transformed to alcohol

**5** (89%). Cyclo-etherification of this alcohol was performed under the same conditions as for alcohol **3** and gave  $\beta$ -phenylseleno ether **4** in a yield of 59%. Finally, reduction of **4** using the flow reactor with a *Raney*-Ni catalyst cartridge gave the target ( $\pm$ )-curcumene ether (( $\pm$ )-**1**) in a yield of 92%. Thus, the overall yield of ( $\pm$ )-**1** achieved in this synthesis was 35%.

Scheme 5. Synthesis of ( $\pm$ )-**1** Based on Alcohol **5**

**Conclusions.** – In conclusion, we optimized two new multistep approaches for the synthesis of ( $\pm$ )-curcumene ether (( $\pm$ )-**1**) leading to 43 and 35% overall yields, respectively. The key step of these protocols, *i.e.*, the construction of the heterocyclic skeleton from aliphatic substrates, involved the cyclization of 6-methyl-2-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol (**3**) and 2-methyl-6-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol (**5**) by the electrochemically generated PhSe<sup>+</sup> cation (electrochemical phenylselenoetherification).

Financial support from the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia (Grant No. 172034) is gratefully acknowledged.

#### Experimental Part

**General.** All the reagents and solvents were obtained from commercial sources (*Aldrich*, USA; *Merck*, Germany; *Fluka*, Germany) and used as received, except that the solvents were purified by distillation or dried when necessary. The electrolysis experiments were performed with a *Uniwatt, Beha Labor-Netzgerät* (NG 394) power supply, and an undivided electrolytic cell (a cylindrical glass vessel) equipped with a magnetic stirrer, a graphite stick ( $\varnothing$  5 mm) as an anode, and a Cu spiral ( $\varnothing$  10 mm) as a cathode. Column chromatography (CC): *Merck* silica gel (SiO<sub>2</sub>; 70–230 mesh). TLC: silica gel 60 on Al plates; layer thickness, 0.2 mm (*Merck*, Germany). M.p. (uncorrected): *Mel-Temp* cap. melting-points apparatus, model 1001. IR Spectra: *Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR* spectrometer using KBr disks. <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectra: in CDCl<sub>3</sub>; *Varian Gemini 2000* (<sup>1</sup>H: 200 and <sup>13</sup>C: 50 MHz), *Bruker AC 250 E* (<sup>1</sup>H: 250 and <sup>13</sup>C: 62.9 MHz), or *Bruker Avance II + 600* (<sup>1</sup>H: 600.13 and <sup>13</sup>C: 150.92 MHz) spectrometers; chemical shifts in  $\delta$  [ppm], relative to TMS and/or residual solvent H-atoms as internal standards ( $\delta$  7.26 (<sup>1</sup>H) and 77 for (<sup>13</sup>C)). GC/MS: *Hewlett-Packard 6890N* gas chromatograph equipped with a fused silica cap. column *DB-5* (5% phenylmethylsiloxane, 30 m  $\times$  0.25 mm, film thickness 0.25  $\mu$ m, *Agilent Technologies*, USA) and coupled with a *5975B* mass-selective detector from the same company. The injector and interface were operated at 250° and 300°, resp. Oven temp. was raised from 70–290° at a heating rate of 5°/min and then isothermally held for 10 min. As a carrier gas, He at 1.0 ml/min was used. The samples, as solns. in Et<sub>2</sub>O (1 mg/ml), were injected in a pulsed split mode (the flow was 1.5 ml/min for the first 0.5 min, and then, it was set to 1.0 ml/min throughout the remainder of the analysis; split ratio, 40:1). MS conditions: ionization voltage, 70 eV; acquisition mass range, 35–500; scan time, 0.32 s. Elemental analyses: *Carlo Erba 1106* microanalyser; results in agreement with the calculated values.



*Preparation of 6-Methyl-2-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol (3)* [8]. 4-Iodotoluene (**7**; 3.05 g, 14 mmol) was added dropwise with stirring during 0.5 h to a refluxing slurry of Mg mesh (0.37 g, 15.4 mmol) and anh. Et<sub>2</sub>O (50 ml), activated with a few small crystals of I<sub>2</sub>. The mixture (which became slightly cloudy after a few min) was stirred for an additional h at reflux, cooled to r.t., and 6-methylhept-6-en-2-one (**6**; 0.88 g, 7 mmol) was added dropwise during 0.5 h. After stirring for additional 2 h under reflux, sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) was added, and the resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 30 ml). The org. layers were combined, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated under reduced pressure. The resulting yellow oil was purified by 'dry flash' CC (hexane/Et<sub>2</sub>O 95 : 5 → 85 : 15 (v/v)) to yield **3** (1.14 g, 75%). Clear colorless oil. IR (KBr): 3411, 3025, 2970, 2941, 1649, 1513, 1452, 1373, 1102, 886, 816, 724. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.36–7.25 (AA' of AA'BB', 2 arom. H); 7.19–7.08 (BB' of AA'BB', 2 arom. H); 4.70–4.63 (m, 1 H of =CH<sub>2</sub>); 4.63–4.57 (m, 1 H of =CH<sub>2</sub>); 2.33 (s, MeAr); 1.95 (br. t, J = 7.4, =CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.81–1.67 (m, ArC(Me)(OH)CH<sub>2</sub>); 1.63 (s, MeC=); 1.54 (s, ArC(OH)Me); 1.50–1.21 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 145.5, 144.9 (C=CH<sub>2</sub>, 1 arom. C); 136.0 (1 arom. C); 128.8 (2 arom. CH); 124.6 (2 arom. CH); 110.0 (C=CH<sub>2</sub>); 74.5 (C(OH)); 43.7, 37.8 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 30.2, 22.2, 21.8 (C(OH)(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=CH<sub>2</sub>)Me); 20.9 (MeAr). EI-MS (70 eV): 218 (1.3, M<sup>+</sup>), 200 (3.1, [M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 185 (1.9), 172 (1), 147 (1.6), 145 (7.2), 135 (100), 132 (15.5), 119 (19.5), 105 (4.6), 91 (11.2), 77 (2.9), 69 (4.2), 55 (4.2), 43 (5.2). Anal. calc. for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O (218.33): C 82.52, H 10.16; found: C 82.49, H 10.15.

*Electrochemical Phenylselenoetherification of 3* [3c]. A soln. of **3** (0.218 g, 1 mmol), Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (156 mg, 0.5 mmol), and LiBr (210 mg, 1 mmol) in MeCN (10 ml) was placed in a cell supplied with an ice-acetone-salt bath (–10 to –5°) and electrolyzed at constant current (100 mA, 2 F/mol). The solvent was distilled off, the residue was extracted several times with Et<sub>2</sub>O, and the obtained soln. was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). The solvent was evaporated, and the residue was purified by CC (SiO<sub>2</sub>; hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1 : 1 (v/v)) to afford a mixture of cis- and trans-tetrahydro-2,6-dimethyl-2-(4-methylphenyl)-6-[(phenylselenanyl)-methyl]-2H-pyran (*cis-2/trans-2*; 0.228 g, 0.61 mmol, 61%), a pale yellow oil, which was used in the next step of the synthesis. The anal. samples of *cis-2* and *trans-2* were obtained from 100 mg (0.268 mmol) of this mixture by CC (silica gel (10 g); hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 : 1 (v/v)). The first fraction gave 45 mg of pure *trans-2* (a pale yellow oil), the second one gave 30 mg of the mixture of two isomers, whereas the third fraction gave 23 mg of pure *cis-2* (a pale yellow oil).

*Data of cis-2*: IR (KBr): 3436, 3056, 2972, 2934, 1637, 1579, 1512, 1478, 1372, 1203, 1073, 1041, 1023, 974, 817, 735, 691. <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.59–7.38 (overlapped m, 2 arom. H of PhSe); 7.36–7.14 (overlapped m, 3 arom. H of PhSe); 7.12–7.04 (overlapped m, 4 arom. H of Ar); 2.87 (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 11.6, <sup>3</sup>J(Se,H) = 7.7, 1 H, SeCH<sub>2</sub>); 2.79 (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 11.6, <sup>2</sup>J(Se,H) = 7.0, 1 H, SeCH<sub>2</sub>); 2.37 (s, MeAr); 2.09–2.04 (m, 1 H); 1.97–1.51 (overlapped m, 5 H); 1.47 (s, Me); 1.40 (s, Me). <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 145.8 (arom. C); 135.9 (arom. C); 132.0 (arom. C of PhSe); 131.6 (2 arom. CH of PhSe); 128.8, 128.6, 126.1, 125.3 (4 arom. CH of Ar; 3 arom. CH of PhSe); 77.1, 74.5 (COC); 40.7, 34.5, 33.7, 32.9, 28.9 (Me, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>Se); 21.0 (MeAr); 16.8 (Me). EI-MS (70 eV): 374 (0.1, M<sup>+</sup>), 313 (0.1), 288 (0.1), 273 (0.1), 248 (0.1), 232 (0.1), 216 (0.3), 203 (100), 185 (30), 171 (0.7), 157 (4.6), 145 (19.2), 129 (5.9), 119 (45.4), 105 (13.4), 91 (22.9), 77 (5.8), 69 (35.7), 55 (5.5), 41 (11.8). Anal. calc. for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>OSe (373.39): C 67.55, H 7.02; found: C 67.59, H 6.98.

*Data of trans-2*: IR (KBr): 3436, 3055, 2972, 2936, 1616, 1579, 1512, 1478, 1223, 1074, 1006, 817, 735, 691. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.61–7.49 (overlapped m, 2 arom. H); 7.41–7.31 (overlapped m, 3 arom. H); 7.21–7.07 (overlapped m, 4 arom. H); 3.19 (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 11.6, <sup>2</sup>J(Se,H) = 8.0, 1 H, SeCH<sub>2</sub>); 3.07 (d, <sup>2</sup>J(H,H) = 11.6, <sup>2</sup>J(Se,H) = 7.2, 1 H, SeCH<sub>2</sub>); 2.45–2.34 (m, 1 H); 2.32 (s, MeAr); 1.90–1.36 (overlapped m, 5 H); 1.34 (s, Me); 0.84 (s, Me). <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 144.5 (arom. C); 135.8 (arom. C); 132.2 (2 arom. CH of PhSe); 131.5 (arom. C of PhSe); 128.8, 128.4, 126.2, 125.9 (4 arom. CH of Ar; 3 arom. CH of PhSe); 77.2, 74.5 (COC); 44.1, 35.4, 34.4, 33.3, 26.0 (Me, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>Se); 21.0 (MeAr); 17.0 (Me). MS: identical to that of *cis-2*. Anal. calc. for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>OSe (373.39): C 67.55, H 7.02; found: C 67.58, H 7.05.

*Preparation of (±)-Curcumene Ether (=3,4,5,6-Tetrahydro-2,2,6-trimethyl-6-(4-methylphenyl)-2H-pyran; (±)-1)*: Reduction of *cis-2* and *trans-2*. The reaction was carried out using an H-cube hydrogenation reactor (Thalesnano) in continuous-flow mode, and Raney-Ni (CarCar<sup>TM</sup> cartridge) was used as a catalyst. To prime the system, the catalyst bed was washed continuously with THF (10 ml) at a flow rate

of 1 ml/min. The pressure was adjusted to full H<sub>2</sub> mode, and the temp. was set at 25°. The mixture *cis*-**2**/*trans*-**2** (200 mg, 0.536 mmol) was dissolved in THF (30 ml) and allowed to flow through the H-cube at 1 ml/min. The collected soln. was concentrated under reduced pressure to afford **1** (111 mg, 95%). Colorless oil. IR (KBr): 2956, 2924, 2853, 1462, 1378, 1365, 1273, 1224, 1119, 1078, 987, 820. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.41–7.30 (*AA'* of *AA'BB'*, 2 arom. H); 7.15–7.06 (*BB'* of *AA'BB'*, 2 arom. H); 2.32 (*s*, *MeAr*); 2.31–2.20 (*m*, 1 H); 1.33–1.84 (overlapped *m*, 5 H); 1.39 (*s*, *Me*); 1.25 (*s*, *Me*); 0.78 (*s*, *Me*); <sup>1</sup>H-NMR data are consistent with those reported in [6]. <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 145.5 (arom. C); 135.6 (arom. C); 128.4 (2 arom. CH); 125.7 (2 arom. CH); 73.9, 72.5 (COC); 36.8, 34.8, 34.1, 32.0, 28.3 (*MeCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CMe*); 21.0 (*MeAr*); 17.1 (*Me*). EI-MS (70 eV): 203 (100, [*M* – *Me*]<sup>+</sup>), 185 (22.5), 170 (0.1), 157 (1.6), 145 (44.8), 135 (48.1), 119 (72.3), 105 (13.1), 91 (22.6), 77 (4.2), 69 (22.5), 56 (4.9), 43 (22.4). Anal. calc. for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O (218.33): C 82.52, H 10.16; found: C 82.55, H 10.14.

**Preparation of 5-(4-Methylphenyl)-5-oxopentanoic Acid (10).** Compound **10** was synthesized according to the procedure described in [9] in 80% yield. White solid. M.p. 145–147° (146–148° [9]). IR (KBr): 3447, 3100, 2967, 1698, 1676, 1607, 1451, 1409, 1287, 1233, 1193, 1185, 1074, 909, 819, 749, 676. The <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR: identical to those reported in [9].

**Preparation of Ethyl 5-(4-Methylphenyl)-5-oxopentanoate (11).** Ester **11** was synthesized from **10** by a modified literature procedure [10] as follows: a 100-ml, single-necked, round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar, a *Dean–Stark* trap filled with dry toluene, and a H<sub>2</sub>O-cooled condenser is charged with **10** (412 mg, 2 mmol), dry toluene (30 ml), abs. EtOH (30 ml), and TsOH · H<sub>2</sub>O (150 mg). The mixture was refluxed for 8 h. The solvents were distilled off, and the residue was treated with a NaOH soln. (20 ml, 2 mol/dm<sup>3</sup>). The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, org. layers were washed with H<sub>2</sub>O and brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and filtered off. The solvent was evaporated *in vacuo*, and the residue was subjected to CC (SiO<sub>2</sub> (5 g); hexane/AcOEt 9 : 1 (*v/v*)) to give **11** (459 mg, 98%). Colorless crystals. M.p. 39–40° ([12]: 39–40°). IR: identical to that reported in [5a]. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.90–7.84 (*m*, H–C(2'), H–C(6')); 7.29–7.23 (*m*, H–C(3'), H–C(5')); 4.14 (*q*, *J* = 7.2, MeCH<sub>2</sub>O); 3.03 (*t*, *J* = 7.3, ArCOCH<sub>2</sub>); 2.43 (*t*, *J* = 7.3, CH<sub>2</sub>COOEt); 2.41 (*s*, *MeAr*), 2.06 (*quint.*, *J* = 7.3, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.26 (*t*, *J* = 7.2, MeCH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 199.1 (ArCO); 173.3 (COOEt); 143.8 (C(4')); 134.3 (C(1')); 129.2 (C(3'), C(5')); 128.1 (C(2'), C(6')); 60.3 (MeCH<sub>2</sub>O); 37.3 (ArCOCH<sub>2</sub>); 33.4 (CH<sub>2</sub>COOEt); 21.6 (*MeAr*); 19.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 14.2 (MeCH<sub>2</sub>O).

**Preparation of Ethyl 5-(4-Methylphenyl)hex-5-enoate (9).** Wittig olefination of **11** was performed as described in [11]: solid <sup>t</sup>BuOK (0.60 g, 5.34 mmol) was added to a suspension of MePPh<sub>3</sub>Br (2.00 g, 5.72 mmol) in dry toluene (35 ml) at 0°, and the mixture was stirred for 20 min at this temp. The soln. of **11** (1.00 g, 4.27 mmol) in dry toluene (15 ml) was added at once. The mixture was stirred for 1.5 h at r.t. Workup: aq. NH<sub>4</sub>Cl at r.t., extraction with Et<sub>2</sub>O. The org. phase was washed with brine and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). After evaporation, the crude product was purified by CC (SiO<sub>2</sub> (70 g); 1. petroleum ether (PE), and 2. PE/MeO<sup>t</sup>Bu 10 : 1 (*v/v*)) to yield **9** (0.85 g, 86%). Pale-yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.32–7.28 (*m*, H–C(2'), H–C(6')); 7.15–7.11 (*m*, H–C(3'), H–C(5')); 5.27 (br. *d*, *J* = 1.3, C=CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *cis* to Ar); 5.02 (br. *d*, *J* = 1.3, C=CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *trans* to Ar); 4.11 (*q*, *J* = 7.1, MeCH<sub>2</sub>O); 2.56–2.51 (*m*, ArC(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>); 2.43 (*s*, *MeAr*); 2.33–2.28 (*m*, CH<sub>2</sub>COOEt); 1.81–1.75 (*m*, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1.25 (*t*, *J* = 7.1, MeCH<sub>2</sub>O). <sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.6 (COOEt); 147.2 (C=CH<sub>2</sub>); 137.8 (C(1')); 137.2 (C(4')); 129.0 (C(3'), C(5')); 125.9 (C(2'), C(6')); 112.1 (C=CH<sub>2</sub>); 60.2 (MeCH<sub>2</sub>O); 34.5 (ArC(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>); 33.6 (CH<sub>2</sub>COOEt); 23.4 (*MeAr*); 21.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 14.2 (MeCH<sub>2</sub>O). CI-MS: 233 (13, [*M* + 1]<sup>+</sup>), 203 (16, [*M* – Et]<sup>+</sup>), 189 (100, [*M* – Et – Me]<sup>+</sup>). Anal. calc. for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (232.32): C 77.55, H 8.68; found: C 77.50, H 8.73.

**Preparation of 2-Methyl-6-(4-methylphenyl)hept-6-en-2-ol (5).** MeMgCl in THF (4.59 ml of 3 mol/dm<sup>3</sup> soln., 13.77 mmol) was added to a soln. of **9** (0.80 g, 3.44 mmol) in dry THF at 0°, and the mixture was stirred for 1 h at 0°, and additional 2 h at r.t. Workup: aq. NH<sub>4</sub>Cl at 0°, extraction with 3 × 50 ml Et<sub>2</sub>O. The org. phase was washed with H<sub>2</sub>O and dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). After evaporation, the crude product was purified by CC (SiO<sub>2</sub> (70 g); 1. PE/MeO<sup>t</sup>Bu 10 : 1 and 2. PE/MeO<sup>t</sup>Bu 4 : 1 (each *v/v*)) to yield pure **5** (0.67 g, 89%). Pale-yellow oil. IR (KBr): 3365, 3083, 3025, 2968, 2942, 2869, 1626, 1513, 1465, 1377, 1365, 1189, 1148, 1132, 941, 890, 823, 890, 734. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.32–7.28 (*m*, H–C(2'), H–C(6')); 7.15–7.11 (*m*, H–C(3'), H–C(5')); 5.25 (br. *d*, *J* = 1.5, C=CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *cis* to Ar); 5.02 (br. *q*, *J* = 1.3, C=CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>, *trans* to Ar); 2.52–2.46 (*m*, C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>); 2.34 (*s*, *MeAr*); 1.48–1.55 (*m*,

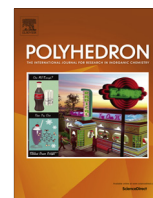
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ ); 1.17 (s, 2 Me).  $^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 148.1 (C=CH<sub>2</sub>); 138.2 (C(1')); 137.0 (C(4')); 129.0 (C(3'), C(5')); 125.9 (C(2'), C(6')); 111.6 (C=CH<sub>2</sub>); 70.9 (C(Me)<sub>2</sub>OH); 43.4 (CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>OH); 35.7 (C(=CH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>); 29.2 (C(Me)<sub>2</sub>OH); 23.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 21.1 (MeAr). ESI-MS: 241 (100, [M + Na]<sup>+</sup>). Anal. calc. for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O (218.33): C 82.52, H 10.16; found: C 82.46, H 10.20.

*Electrochemical Phenylselenoetherification of 5 to Yield 3,4,5,6-Tetrahydro-2,2-dimethyl-6-(4-methylphenyl)-6-[(phenylselenanyl)methyl]-2H-pyran (4) [3c].* The electrochemical phenylselenoetherification of **5** was performed as described for **3**. From 0.218 g (1 mmol) of **5**, 0.220 g (0.59 mmol) of **4** (a pale-yellow oil) was obtained (59%). IR (KBr): 3055, 3023, 2970, 2937, 2869, 1579, 1510, 1459, 1380, 1364, 1226, 1073, 1032, 1022, 980, 816, 733, 690.  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43–7.33 (overlapped *m*, 4 arom. H); 7.18–7.05 (overlapped *m*, 5 arom. H); 3.37 (*d*,  $^2J(\text{H,H}) = 11.6$ ,  $^2J(\text{Se,H}) = 8.7$ , 1 H, SeCH<sub>2</sub>); 3.06 (*dd*,  $^2J(\text{H,H}) = 11.6$ ,  $^2J(\text{Se,H}) = 7.5$ , 1 H, SeCH<sub>2</sub>); 2.43 (*br. dt*,  $J = 13.6$ , 4.1, 1 H); 2.32 (*s*, MeAr); 2.10–1.89 (*m*, 1 H); 1.79–1.60 (overlapped *m*, 2 H); 1.53–1.35 (overlapped *m*, 2 H); 1.24 (*s*, Me); 0.73 (*s*, Me).  $^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 142.4 (arom. C); 136.5 (arom. C); 132.3 (2 arom. CH of PhSe); 132.0 (arom. C of PhSe); 128.6, 128.5, 126.6 (4 arom. CH of Tol; 2 arom. CH of PhSe); 126.2 (arom. CH of PhSe); 76.1, 73.3 (COC); 46.2, 36.6, 32.0, 30.4, 27.6 (MeCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>Se); 21.0 (MeAr); 16.9 (Me). Anal. calc. for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>OSe (373.39): C 67.55, H 7.02; found: C 67.50, H 7.01.

## REFERENCES

- [1] J. W. Westley, 'Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores', Marcel Dekker, Inc., New York, 1982, Vol. 1–2; Y. Shimizu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1685; M. Murata, T. Yasumoto, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 293; T. Yasumoto, *Chem. Rec.* **2001**, *1*, 228.
- [2] K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, 'Selenium in Natural Products Synthesis', CIS, Inc., Philadelphia, 1984; C. Paulmier, 'Selenium reagents and intermediates in organic synthesis', Pergamon Press, Oxford, 1986; T. G. Back, 'Organoselenium chemistry, a practical approach', Oxford University Press, Oxford, 1999; M. Tiecco, in 'Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis', Ed. T. Wirth, Springer-Verlag, Berlin, 2000, p. 7.
- [3] a) J. Predojević, M. D. Vukićević, K. Wurst, K.-H. Ongania, G. Laus, R. D. Vukićević, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 37; b) R. D. Vukićević, M. Radović, S. Konstantinović, *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 1309; c) R. Vukićević, S. Konstantinović, M. Lj. Mihailović, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 859.
- [4] B. Tomida, Y. Hirose, T. Nakatsuka, *Mokuzai Gakkaishi* **1969**, *15*, 47; B. Tomida, Y. Hirose, *Mokuzai Gakkaishi* **1969**, *75*, 337.
- [5] a) O. P. Vig, H. Kumar, J. P. Salota, S. D. Sharma, *Indian J. Chem.* **1973**, *11*, 86; b) S. H. Mashrequi, G. K. Trivedi, *Indian J. Chem.* **1978**, *16*, 849; c) T. Kametani, K. Kawamura, M. Tsubuki, T. Honda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1305; d) T. D. Vickers, B. A. Keay, *Synlett* **2003**, 1349.
- [6] S. Serra, *Synlett* **2000**, 890.
- [7] S. K. Paknikar, A. S. Dingo, *Indian J. Chem.* **1980**, *19*, 80.
- [8] J. R. Harris, S. R. Waetzig, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3290.
- [9] L. F. Somerville, C. F. H. Allen, *Org. Synth.* **1943**, *Coll. Vol. 2*, 81; R.-S. Hou, H.-M. Wang, Y.-C. Lin, L.-C. Chen, *Heterocycles* **2005**, *65*, 649.
- [10] J. T. Mohr, M. R. Krout, B. M. Stoltz, *Org. Synth.* **2009**, *86*, 194.
- [11] M. Kenichi, M. Tomoyo, N. Akira, F. Shunsuke, S. Masato, F. Hiromichi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9174.
- [12] T. Severin, I. Briiutigam, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 3007.

Received November 12, 2012



# New ferrocene containing 3-(arylthio)propan-1-ones: Synthesis, spectral characterization and crystal structure of 3-[(4-chlorophenyl)thio]-1-ferrocenylpropan-1-one, 3-[(4-chlorophenyl)thio]-1-ferrocenyl-3-phenylpropan-1-one and 3-[(4-chlorophenyl)thio]-3-ferrocenyl-1-phenylpropan-1-one



Dragana Stevanović<sup>a</sup>, Goran A. Bogdanović<sup>b,\*</sup>, Rastko D. Vukićević<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>b</sup> Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 8 November 2013

Accepted 13 December 2013

Available online 22 December 2013

Dedicated to Professor Vukadin Leovac, good colleague, dear friend and exceptional scientist, on the happy occasion of his 70th birthday.

### Keywords:

Ferrocene

3-(Arylthio)propan-1-ones

Crystal structure

Zirconium catalyst

Anodic dissolution

## ABSTRACT

Three series of ferrocene containing 3-(arylthio)propan-1-ones (each of eight examples) have been synthesized by thia-Michael addition of the corresponding thiophenols to acryloylferrocene, 1-ferrocenyl-3-phenylprop-2-en-1-one and 3-ferrocenyl-1-phenylprop-2-en-1-one promoted by the catalyst generated from a sacrificial zirconium anode. All the newly synthesized compounds (16 in total) were characterized by spectral data, whereas single crystal X-ray structure analysis was performed for 3-[(4-chlorophenyl)thio]-1-ferrocenylpropan-1-one (**1h**), 3-[(4-chlorophenyl)thio]-1-ferrocenyl-3-phenylpropan-1-one (**2h**) and 3-[(4-chlorophenyl)thio]-3-ferrocenyl-1-phenylpropan-1-one (**3h**). Molecular geometry and structural characteristics of three thiaketones (**1h**, **2h** and **3h**) were analysed and compared in detail. It was found that all three molecules do not form classical H-bonds and  $\pi \cdots \pi$  interactions (regardless of the presence of 3 or 4 aromatic rings per a molecule). However, all three crystal structures abound in intermolecular C–H $\cdots$  $\pi$  interactions while **2h** and **3h** in addition form intramolecular C–H $\cdots$  $\pi$  as only evident interaction within the molecules.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

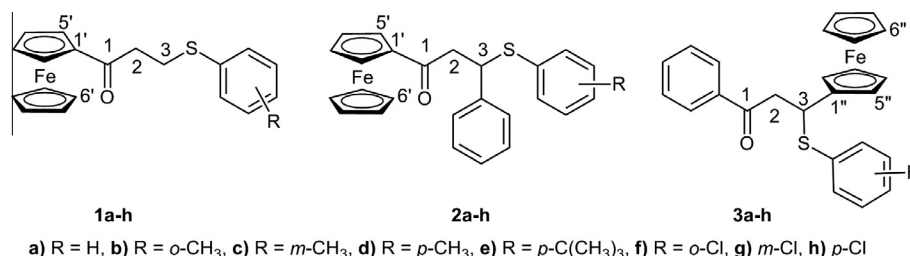
Several important properties of zirconium compounds caused their widespread use as catalysts of many synthetic important reactions [1–3]. First of all, metal zirconium and both classes of zirconium compounds, Zr(IV) and ZrO(II), as well as zirconium oxide, are commercially available and relatively inexpensive chemicals. Zirconium compounds are relatively insensitive to moisture, easily handled, of low toxicity and with high catalytic activity in many reactions, such as Friedel–Crafts acylations [4], Fries rearrangements [5], sodium borohydride reductions [6,7], multicomponent condensations affording dihydropyrimidinones [8] and  $\beta$ -aryl- $\beta$ -mercaptoketones [9], esterifications of long chain aliphatic carboxylic acids and alcohols [10], Pechmann reactions [11], etc. [1–3]. The particular attention synthetics paid to application of zirconium compounds as catalysts of Michael reaction [12–18]. Recently, we

reported on the suitable and simple application of anodic dissolution of a zirconium electrode for the generation of a catalyst promoting successful Ferrier rearrangement, as well as thia- and aza-Michael reactions (addition of amines and thiols to conjugated carbonyls, respectively) [19]. In continuation of our permanent interest in synthetic applications of sacrificial anode [19,20], as well as in synthesis of sulfur containing ferrocene derivatives [21–25], in this paper we describe the synthesis and spectral characterisation of three classes of ferrocene containing  $\beta$ -(arylthio)propan-1-ones **1–3** (Fig. 1) utilising electrochemical generated zirconium catalyst to promote addition of thiophenols to the corresponding conjugated enones.

The synthesized compounds are surely of interest to the broad auditorium of synthetics working in ferrocene chemistry, particularly to those occupied with the synthesis of derivatives of this metallocene bearing two electron-donating groups (bidentate ligands). Since  $\beta$ -(arylthio)propan-1-ones already contain a sulfur atom, the additional electron-donating group can be designed by diverse transformations of the carbonyl group, utilising the classical synthetic methods, such as reduction to the corresponding alcohol and successive substitution of the hydroxyl group with nucleophiles,

\* Corresponding authors. Tel.: +381 62211579 (G.A. Bogdanović), +381 34300268 (R.D. Vukićević).

E-mail addresses: [goranb@vin.bg.ac.rs](mailto:goranb@vin.bg.ac.rs) (G.A. Bogdanović), [vuk@kg.ac.rs](mailto:vuk@kg.ac.rs) (R.D. Vukićević).



**Fig. 1.** Synthesized  $\beta$ -(aryltio)propan-1-ones with the assignation of C atoms for  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra description.

condensations with amines, hydroxylamine(s), hydrazine(s), etc., and further transformations of such obtained products.

## 2. Experimental

### 2.1. Materials and instruments

All chemicals were commercially available and used as received, except that the solvents were purified by distillation. The starting enones were prepared as described elsewhere in the literature [26,27]. Electrolyses were carried out in an undivided cell using an Autolab potentiostat and a Uniwatt, Beha Labor-Netzgerät (NG 394). A glass vessel provided with a spiral Zr-anode ( $\phi = 15$  mm, made from a  $\phi = 2$  mm wire) and a spiral Pt-cathode ( $\phi = 8$  mm, made from a  $\phi = 1$  mm wire) was used as the electrolytic cell. A cylindrical platinum foil (2.5 cm diameter) and a platinum spiral (1 cm diameter) were used as the working and the counter electrode, respectively. Ultrasonic cleaner Elmasonic S 10, 30 W was used for the ultrasonically supported electrolysis. Chromatographic separations were carried out using silica gel 60 (Merck, 230–400 mesh ASTM), whereas silica gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (Merck) was used for TLC. Melting points (uncorrected) were determined on a Mel-Temp capillary melting points apparatus, model 1001. The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra of the samples in  $\text{CDCl}_3$  were recorded on a Varian Gemini (200 MHz) spectrometer. Chemical shifts are expressed in  $\delta$  (ppm), relative to the residual solvent protons or  $^{13}\text{CDCl}_3$  as internal standards ( $\text{CHCl}_3$ : 7.26 ppm for  $^1\text{H}$  and 77 ppm for  $^{13}\text{C}$ ). IR measurements were carried out with a Perkin-Elmer FTIR 31725-X spectrophotometer.

### 2.2. Synthetic procedure

The electrolytic cell was filled with 10 mL of an acetonitrile solution of  $\text{LiClO}_4$  (0.1 M), 1 mmol of enone **4–6** and 2 mmol of the corresponding nucleophile **7a–h**. The cell was placed in the ultrasound bath (at a frequency of 37 kHz, with an effective ultrasonic power of 30 W and a peak of 240 W) and the constant current electrolysis (20 mA) was run 32 min ( $0.4 \text{ F mol}^{-1}$ ) at room temperature. After the electrolysis was finished, the reaction mixture was left 30 min in the same bath and the solvent evaporated. The residue was diluted with 20 mL of water, the obtained mixture extracted with three 20 mL portions of ethyl acetate and collected organic layers dried overnight (anhydrous sodium sulfate). After evaporation of the solvent the crude reaction product was purified by column chromatography to give the products of the reaction. The spectral data of known compounds were in complete agreement with those published elsewhere (**1a** [28], **1c** [29], **1d** [29], **1g** [29], **1h** [29], **2a** [30], **2h** [30], and **3a** [30]), whereas the data confirming structures of newly synthesized ones follow.

#### 2.2.1. 1-Ferrocenyl-3-(*o*-tolylthio)propan-1-one (**1b**)

m.p. 62 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.35\text{--}7.29$  (m, 1H, Ar), 7.24–7.03 (m, 3H, Ar), 4.73 (pseudo t,  $J = 2.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp),

4.47 (pseudo t,  $J = 2.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.14 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.17 ( $\text{A}_2\text{B}_2$ , 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.7, 137.4, 135.2, 130.1, 127.4, 126.4, 125.6, 78.4, 72.2, 69.7, 69.1, 38.7, 26.7, 20.2$ ; IR: 3098, 2923, 1666.

#### 2.2.2. 1-Ferrocenyl-3-[(4-*tert*-butylphenyl)thio]propan-1-one (**1e**)

m.p. 96 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41\text{--}7.03$  (m, 4H, Ar), 4.74 (pseudo t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.15 (pseudo t,  $J = 2.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.15 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.20 ( $\text{A}_2\text{B}_2$ , 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.3, 135.5, 133.1, 129.6, 127.8, 127.0, 126.3, 78.2, 72.3, 69.7, 69.0, 38.2, 26.2$ ; IR: 3101, 2926, 1663.

#### 2.2.3. 3-[(2-Chlorophenyl)thio]-1-ferrocenylpropan-1-one (**1f**)

m.p. 96 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.41\text{--}7.03$  (m, 4H, Ar), 4.74 (pseudo t,  $J = 2.2$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.15 (pseudo t,  $J = 2.0$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.15 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.20 ( $\text{A}_2\text{B}_2$ , 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.3, 135.5, 133.1, 129.6, 127.8, 127.0, 126.3, 78.2, 72.3, 69.7, 69.0, 38.2, 26.2$ ; IR: 3101, 2926, 1663.

#### 2.2.4. 1-Ferrocenyl-3-phenyl-3-(*o*-tolylthio)propan-1-one (**2b**)

m.p. 91 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.53\text{--}7.04$  (m, 9H, Ar), 4.95 (dd,  $J = 8.8, 5.2$  Hz, 1H, CH), 4.74–4.68 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.46–4.43 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 3.96 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.42 (dd,  $J = 17.3, 8.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.25 (dd,  $J = 17.3, 5.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.5, 141.6, 139.8, 133.9, 132.3, 130.2, 128.4, 127.9, 127.4, 127.2, 126.3, 78.6, 72.3, 72.2, 69.7, 69.2, 69.0, 46.9, 46.1, 20.6$ ; IR: 3112, 2923, 2852, 1659.

#### 2.2.5. 1-Ferrocenyl-3-phenyl-3-(*m*-tolylthio)propan-1-one (**2c**)

m.p. 72 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.45\text{--}6.97$  (m, 9H, Ar), 4.99 (dd,  $J = 9.0, 5.0$  Hz, 1H, CH), 4.69 (brd,  $J = 6.4$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.44 (pseudo t,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 3.94 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.40 (dd,  $J = 17.3, 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.22 (dd,  $J = 17.3, 5.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 2.26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.6, 141.6, 138.5, 134.4, 132.7, 129.0, 128.6, 128.4, 128.1, 128.0, 127.4, 78.7, 72.3, 72.2, 69.6, 69.2, 69.0, 47.5, 46.2, 21.2$ ; IR: 3114, 2922, 2852, 1658.

#### 2.2.6. 1-Ferrocenyl-3-phenyl-3-(*p*-tolylthio)propan-1-one (**2d**)

m.p. 80 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44\text{--}7.39$  (m, 2H, Ar), 7.33–7.13 (m, 5H, Ar), 7.06–7.02 (m, 2H, Ar), 4.92 (dd,  $J = 9.0, 5.1$  Hz, 1H, CH), 4.73–4.65 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.44 (pseudo t,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 3.94 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.39 (dd,  $J = 17.2, 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.20 (dd,  $J = 17.2, 5.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.6, 141.7, 137.5, 132.8, 130.9, 129.6, 128.4, 128.0, 127.4, 78.7, 72.3, 72.2, 69.6, 69.2, 69.0, 48.1, 46.1, 21.0$ ; IR: 3110, 2921, 1660.

#### 2.2.7. 3-[(4-*tert*-Butylphenyl)thio]-1-ferrocenyl-3-phenylpropan-1-one (**2e**)

m.p. 143 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.47\text{--}7.41$  (m, 2H, Ar), 7.37–7.19 (m, 7H, Ar), 4.95 (dd,  $J = 9.2, 4.9$  Hz, 1H, CH), 4.73–4.64 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.44 (pseudo t,  $J = 1.9$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 3.92 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.40 (dd,  $J = 17.3, 9.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ),

3.22 (dd,  $J = 17.3, 4.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 1.26 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.7, 150.6, 141.6, 132.2, 131.2, 128.5, 128.0, 127.4, 125.9, 78.7, 72.3, 72.2, 69.7, 69.2, 69.1, 47.9, 46.3, 34.5, 31.2$ ; IR: 3111, 2955, 1657.

#### 2.2.8. 3-[(2-Chlorophenyl)thio]-1-ferrocenyl-3-phenylpropan-1-one (2f)

m.p. 133 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.57\text{--}7.45$  (m, 2H, Ar), 7.40–7.03 (m, 7H, Ar), 5.15 (dd,  $J = 9.3, 4.6$  Hz, 1H, CH), 4.73–4.68 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.46 (pseudo t,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 3.94 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.47 (dd,  $J = 17.3, 9.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.24 (dd,  $J = 17.3, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.2, 140.8, 135.2, 134.3, 131.6, 129.7, 128.6, 128.0, 127.7, 127.6, 127.1, 78.5, 72.4, 72.3, 69.7, 69.2, 69.0, 46.2, 46.0$ ; IR: 3119, 2923, 1659.

#### 2.2.9. 3-[(3-Chlorophenyl)thio]-1-ferrocenyl-3-phenylpropan-1-one (2g)

m.p. 108 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46\text{--}7.43$  (m, 2H, Ar), 7.34–7.14 (m, 7H, Ar), 5.03 (dd,  $J = 8.6, 5.4$  Hz, 1H, CH), 4.74–4.71 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 4.48 (pseudo t,  $J = 1.8$  Hz, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 3.98 (s, 5H,  $5 \times \text{CH}$ , Cp), 3.41 (dd,  $J = 17.2, 8.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.26 (dd,  $J = 17.2, 5.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 200.2, 141.1, 136.8, 134.4, 131.4, 129.8, 129.6, 128.6, 128.0, 127.6, 127.2, 78.5, 72.4, 72.3, 69.7, 69.2, 69.0, 47.5, 46.1$ ; IR: 3115, 2923, 1656.

#### 2.2.10. 3-Ferrocenyl-1-phenyl-3-(*o*-tolylthio)propan-1-one (3b)

m.p. 83 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.02\text{--}7.79$  (m, 2H, Ar), 7.61–7.32 (m, 4H, Ar), 7.22–6.99 (m, 3H, Ar), 4.77 (dd,  $J = 6.9, 5.8$  Hz, 1H, CH), 4.20–3.98 (m, 8H,  $8 \times \text{CH}$ , Cp), 3.96–3.88 (m, 1H,  $1 \times \text{CH}$ , Cp), 3.61 (dd,  $J = 17.1, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.51 (dd,  $J = 17.1, 6.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.4, 141.0, 136.9, 134.1, 133.7, 133.1, 130.2, 128.5, 128.0, 127.7, 126.2, 90.0, 68.7, 67.8, 67.7, 67.6, 66.6, 44.6, 43.4, 20.8$ ; IR: 3087, 3058, 2919, 2898, 1682.

#### 2.2.11. 3-Ferrocenyl-1-phenyl-3-(*m*-tolylthio)propan-1-one (3c)

m.p. 93 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.96\text{--}7.88$  (m, 2H, Ar), 7.62–7.38 (m, 3H, Ar), 7.22–6.97 (m, 4H, Ar), 4.82 (pseudo t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, CH), 4.18–4.06 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3.54 (pseudo d,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.6, 138.4, 136.9, 134.1, 133.8, 133.1, 130.3, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 90.0, 68.7, 67.8, 67.7, 67.6, 66.9, 44.5, 43.8, 21.1$ ; IR: 3086, 3056, 2920, 2895, 1682.

#### 2.2.12. 3-Ferrocenyl-1-phenyl-3-(*p*-tolylthio)propan-1-one (3d)

m.p. 139 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.97\text{--}7.88$  (m, 2H, Ar), 7.60–7.38 (m, 3H, Ar), 7.27–7.16 (m, 2H, Ar), 7.04–7.00 (m, 2H, Ar), 4.76 (pseudo t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, CH), 4.17–4.02 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3.53 (pseudo d,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.6, 137.6, 136.9, 134.0, 133.1, 130.3, 129.4, 128.5, 128.1, 90.0, 68.7, 67.8, 67.7, 67.5, 66.8, 44.3, 44.2, 21.1$ ; IR: 3089, 2917, 2855, 1673.

#### 2.2.13. 3-[(4-*tert*-Butylphenyl)thio]-3-ferrocenyl-1-phenylpropan-1-one (3e)

m.p. 118 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.94\text{--}7.85$  (m, 2H, Ar), 7.56–7.15 (m, 7H, Ar), 4.81 (pseudo t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, CH), 4.17–4.03 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3.55 (pseudo d,  $J = 6.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.26 (s, 3H,  $3 \times \text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.5, 150.6, 136.9, 133.2, 133.0, 130.6, 128.4, 128.0, 125.6, 89.9, 68.7, 67.7, 67.6, 67.5, 66.9, 44.6, 43.9, 34.4, 31.1$ ; IR: 3081, 2965, 2884, 1683.

#### 2.2.14. 3-[(2-Chlorophenyl)thio]-3-ferrocenyl-1-phenylpropan-1-one (3f)

m.p. 94 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.95\text{--}7.87$  (m, 2H, Ar), 7.60–7.30 (m, 5H, Ar), 7.17–7.08 (m, 2H, Ar), 4.99 (dd,  $J = 6.5, 6.2$  Hz, 1H, CH), 4.23–4.06 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3.69 (dd,  $J = 17.2, 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.51 (dd,  $J = 17.2, 6.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.3, 136.7, 136.6, 134.0, 133.6, 133.2, 129.8, 128.6, 128.2, 128.0, 127.0, 89.1, 68.8, 67.9, 67.8, 67.6, 67.3, 45.2, 42.6$ ; IR: 3087, 3059, 2898, 1682.

#### 2.2.15. 3-[(3-Chlorophenyl)thio]-3-ferrocenyl-1-phenylpropan-1-one (3g)

Viscous oil;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.98\text{--}7.88$  (m, 2H, Ar), 7.61–7.04 (m, 7H, Ar), 4.85 (dd,  $J = 7.2, 5.8$  Hz, 1H, CH), 4.18–4.02 (m, 9H,  $9 \times \text{CH}$ , Cp), 3.61 (dd,  $J = 17.1, 5.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.21 (dd,  $J = 17.1, 7.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.1, 136.7, 136.2, 134.0, 133.1, 132.6, 130.9, 129.6, 128.5, 127.9, 127.4, 89.4, 68.7, 67.9, 67.7, 67.6, 66.7, 44.2, 43.9$ ; IR: 3087, 3059, 2896, 1682.

#### 2.2.16. 3-[(4-chlorophenyl)thio]-3-ferrocenyl-1-phenylpropan-1-one (3h)

m.p. 137 °C;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.00\text{--}7.89$  (m, 2H, Ar), 7.64–7.41 (m, 3H, Ar), 7.26–7.13 (m, 4H, Ar), 4.79 (dd,  $J = 7.3, 5.7$  Hz, 1H, CH), 4.13–4.09 (m, 7H,  $7 \times \text{CH}$ , Cp), 4.07–4.02 (m, 2H,  $2 \times \text{CH}$ , Cp), 3.60 (dd,  $J = 17.3, 5.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ ), 3.51 (dd,  $J = 17.3, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{H}_b$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.3, 136.8, 135.0, 133.8, 133.2, 132.5, 128.8, 128.6, 128.0, 89.7, 68.8, 68.0, 67.9, 67.8, 66.7, 44.2, 44.1$ ; IR: 3152, 2924, 2852, 1668.

### 2.3. X-ray data collection and structure refinement for compounds 1h, 2h and 3h

Crystal data and experimental details for all three compounds are summarized in Table 1. Single-crystal diffraction data were collected at room temperature on an Agilent Gemini S diffractometer. Data collection for 2 and 3 h was performed using Mo  $\text{K}\alpha$  (0.71073 Å) radiation while the diffraction data for 1h were collected using Cu  $\text{K}\alpha$  radiation ( $\lambda = 1.5418$  Å). Data integration and scaling of the reflections were performed with the CRYSTALIS software [31]. Numerical absorption correction based on Gaussian integration over a multifaceted crystal model was performed. The crystal structures of 1h, 2h and 3h were solved by direct methods, using SIR2002 [32] and refined using SHELXL97 [33] program both incorporated in WINGX [34] program package.

All non-H atoms were refined anisotropically to convergence. All H atoms were placed at geometrically calculated positions with the C–H distances fixed to 0.93 from  $\text{Csp}^2$  and 0.97 and 0.98 Å from methylene and methine  $\text{Csp}^3$ , respectively. The corresponding isotropic displacement parameters of the hydrogen atoms were equal to 1.2  $U_{\text{eq}}$  and 1.5  $U_{\text{eq}}$  of the parent  $\text{Csp}^2$  and  $\text{Csp}^3$ , respectively. Figures were produced using ORTEP-3 [35] and MERCURY, Version 2.4 [36]. The software used for the preparation of the materials for publication: WINGX [34], PLATON [37], PARST [38].

## 3. Results and discussion

### 3.1. Synthesis

Three series of ferrocene containing 3-(arylthio)propan-1-ones were synthesized by thia-Michael addition of eight thiophenols (7a–h) to the conjugated enones acryloylferrocene (4), 1-ferrocenyl-3-phenylprop-2-en-1-one (5) and 3-ferrocenyl-1-phenylprop-2-en-1-one (6) in the presence electrochemically generated zirconium catalyst (Scheme 1).

**Table 1**  
Crystallographic data for the crystal structures of **1h**, **2h** and **3h**.

	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> ClFeOS	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClFeOS	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClFeOS
Formula weight	384.69	460.78	460.78
Color, crystal shape	orange, prism	orange, prism	orange, prism
Crystal size (mm <sup>3</sup> )	0.27 × 0.18 × 0.06	0.36 × 0.19 × 0.03	0.50 × 0.36 × 0.31
T (K)	293(2)	293(2)	293(2)
Wavelength (Å)	1.5418	0.71073	0.71073
Crystal system	triclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	P $\bar{1}$	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n
<i>Unit cell dimensions</i>			
a (Å)	7.3519(5)	13.9615(5)	5.92510(10)
b (Å)	10.7781(10)	5.7503(2)	12.0161(2)
c (Å)	11.9790(8)	26.3696(12)	28.9044(5)
$\alpha$ (°)	101.690(7)	90	90
$\beta$ (°)	104.013(6)	96.526(4)	91.7450(10)
$\gamma$ (°)	107.115(7)	90	90
V (Å <sup>3</sup> )	840.91(11)	2103.31(14)	2056.94(6)
Z	2	4	4
D <sub>calc</sub> (Mg/m <sup>3</sup> )	1.519	1.455	1.488
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	9.807	0.957	0.979
$\theta$ Range for data collection (°)	3.98 to 72.42	3.16 to 28.95	3.29 to 29.04
Reflections collected	5180	16259	28507
Independent reflections, R <sub>int</sub>	3222, 0.0279	4984, 0.0289	5071, 0.0213
Data/restraints/parameters	3222/0/209	4984/0/262	5071/0/262
Goodness-of-fit (GOF) on F <sup>2</sup>	1.019	1.034	1.029
Final R <sub>1</sub> /wR <sub>2</sub> indices (I > 2 $\sigma$ )	0.0355/0.0881	0.0401/0.0793	0.0268/0.0660
Final R <sub>1</sub> /wR <sub>2</sub> indices (all data)	0.0442/0.0924	0.0628/0.0877	0.0326/0.0689
Largest diff. peak and hole (e Å <sup>-3</sup> )	0.414/–0.244	0.250/–0.216	0.250/–0.270

The reaction was performed by simple constant current electrolysis (20 mA) of an acetonitrile solution of lithium perchlorate containing substrates – the corresponding enones and thiophenols (in a ratio 1:2), using a zirconium and platinum spirals as the anode and cathode, respectively [20]. Since zirconium is the most oxidizable component of the system, after establishing of an electrical circuit the oxidative dissolution of the Zr-anode took place and the formation of insoluble species was observed. Most probably these are the acting catalyst of the addition of thiophenols to the  $\pi$ -electronic system of the conjugated enones. The isolation and characterization of the catalyst is in progress and the results will be reported elsewhere. Reactions were performed in a 1 mmol scale and the electrolyses were carried out with 0.4 F/mol charge consumption in order to generate 0.1 mmol of zirconium(IV) species into the solution (since zirconium exchanges four electrons with the anode), i.e. to provide 10 mol% of some Zr(IV) or ZrO(II) species. In order to avoid coating of the insoluble catalyst at the anode, the electrolysis was performed placing the electrolytic cell into an ultrasound bath, providing, thus, an instantaneous removal of the coated species from the electrode surface.

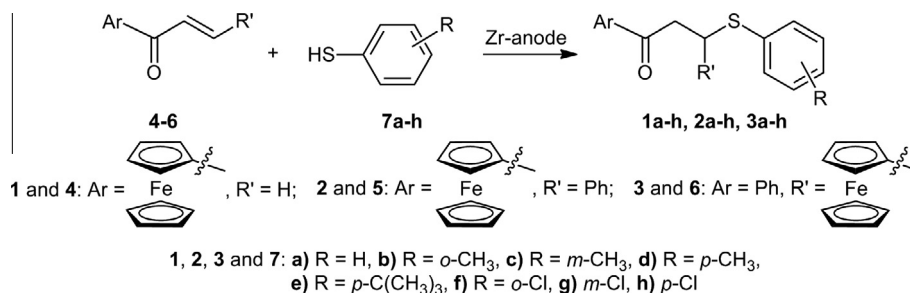
Acryloylferrocene (**4**) was the first substrate we submitted to the described reaction conditions and results obtained are summarised in Table 2. As data listed therein show, the desired 3-(arylthio)-1-ferrocenylpropan-1-ones (**1a–h**) were obtained in high yields (76–91%).

The addition of thiophenols **7a–h** to 1-ferrocenyl-3-phenylprop-2-en-1-one (**5**) proceeded in a similar manner (see Table 3). The only remarkable discrepancy was occurred in the case of *o*-thiocresol (**7b**), which gave the corresponding saturated ketone **2b** in lower yield (50%).

However, the addition of thiophenols **7a–h** to 3-ferrocenyl-1-phenylprop-2-en-1-one (**6**) was considerably different regarding the yields of the saturated ketones **3a–h** (see Table 4). Although the addition of three chlorothiophenols (**7f–h**) was as successful as in the case of enones **4** and **5**, yields obtained by reacting **6** with thiophenol (**7a**) and three thiocresols (**7b–d**) were remarkable lower (38–58%). It is not easy to rationale this phenomenon. Steric effects should be rejected, since thiophenol **7e** (containing a voluminous *tert*-butyl group) gave under the same conditions the corresponding product **3e** in the considerable higher yield (91%) than *p*-thiocresol (58%).

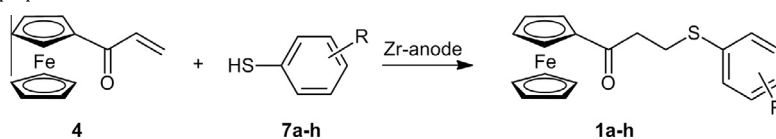
### 3.2. Spectral characterisation

All synthesized ferrocene-containing  $\beta$ -(arylthio)propanones were characterized by IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectral data. In IR spectra of the synthesized compounds the most recognizable band appears in the carbonyl group region 1660–1666, 1656–1663 and 1668–1683 cm<sup>-1</sup> (for **1a–h**, **2a–h** and **3a–h**, respectively).



**Scheme 1.** Synthesis ferrocene containing 3-(arylthio)propan-1-ones.

**Table 2**  
Synthesis of 3-(arylthio)-1-ferrocenylpropan-1-ones **1a–h**.



Entry	Thiophenol <b>7</b>		Product <b>1</b>		Yield <sup>a</sup> (%)
1		<b>7a</b>		<b>1a</b>	82
2		<b>7b</b>		<b>1b</b>	78
3		<b>7c</b>		<b>1c</b>	84
4		<b>7d</b>		<b>1d</b>	90
5		<b>7e</b>		<b>1e</b>	86
6		<b>7f</b>		<b>1f</b>	76
7		<b>7g</b>		<b>1g</b>	91
8		<b>7h</b>		<b>1h</b>	78

<sup>a</sup> Isolated yields based on the starting enone **4**.

Three sets of signals could be recognized in <sup>1</sup>H NMR spectra of each of three series of β-(arylthio)propanones: the first belonging to protons of aliphatic parts of these molecules, the second to protons of ferrocene units and the third one to aromatic protons. The chemical shifts and shapes of signals corresponding to the given protons in spectra of three series are, however, different. Thus, signals of all four methylene protons of compounds **1a–h** (–COCH<sub>2</sub>– and –CH<sub>2</sub>S–) appear at similar chemical shifts (at 2.98–3.07 and 3.25–3.32 ppm) as broad triplets (**1a** and **1e**) or A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> multiplets (**1b–d** and **1f–h**). Signals of –COCH<sub>2</sub>– protons of compounds **2a–h** and **3a–h** are of the similar chemical shift as those of **1a–h**, whereas their shapes are different. Due to germinal couplings, these protons exhibit doublets of doublets (**2a–h**, **3a,b,f–h**) and pseudo-doublets (**3c–e**) in their spectra. Protons from methine groups in these compounds (–CHPh–S– and –CHFc–S–, where Fc = ferrocenyl) differ dramatically. Their signals appear as doublets of doublets (**2a–h**, **3a,b,f–h**) and pseudo-triplets (**3c–e**) at 4.76–5.15 ppm. However, the methine protons next to phenyl groups in the series **2a–h** had values of their chemical shifts shifted downfield by a relatively constant value of 0.14–0.18 ppm when compared to the corresponding protons in compounds **3a–h**. This could be interpreted as the result of the differing diamagnetic ring currents of the phenyl and ferrocenyl groups. Such a trend is in general agreement with the difference in chemical shifts of the methyl groups in toluene and methylferrocene (ca. 0.3 ppm in CDCl<sub>3</sub>).

Signals of the unsubstituted ring's protons from the ferrocene unit of compounds **1a–h**, **2a–h** (C6'–10', Fig. 1) and **3a–h**

(C6'–10', Fig. 1) appear as singlets at 3.92–4.17, as it could be expected for acylferrocenes. However, chemical shifts, and particularly the shape of signals, of substituted ring's protons are different from each other. Signals of both kinds of the substituted ring's protons of compounds **1a–h** (at C3''/C4'' and C2''/C5'', respectively, Fig. 1) appear as pseudo-triplets, at 4.44–4.50 and 4.70–4.75 ppm. The substituted ring's protons of compound **2a–h** have chemical shifts very similar to those of **1a–h**, but protons of C2''/C5'' (Fig. 1) have the signals in the shape of multiplets. The signals of both kinds of protons of compounds **3a–h** (C3''/C4'' and C2''/C5'', Fig. 1) represent complex multiplets at 3.91–4.23 ppm.

Signals of the aromatic ring's protons are located in expected region of <sup>1</sup>H NMR spectra, and the only fact worth of comment is the shape of the signal of these protons in **1e**. Namely, only one singlet for aromatic protons of this compound appears in the corresponding region, apparently due to these protons are accidentally isochronous.

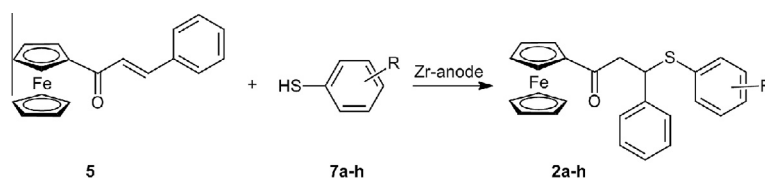
Signals belonging to the corresponding carbon atoms of the synthesized compounds appear in the expected regions of their <sup>13</sup>C NMR spectra.

### 3.3. Crystal structure discussion of **1h**, **2h** and **3h**

Three compounds are characterized by single-crystal X-ray structure analysis. Two of them, **2h** and **3h**, crystallize in the same P2<sub>1</sub>/n space group while **1h** crystallizes in triclinic crystal system (P1̄). All three molecules contain as a common structural part the



**Table 3**  
Synthesis of 3-(arylthio)-1-ferrocenyl-3-phenylpropan-1-ones **2a–h**.



Entry	Thiophenol <b>7</b>		Product <b>2</b>		Yield <sup>a</sup> (%)
1		<b>7a</b>		<b>2a</b>	86
2		<b>7b</b>		<b>2b</b>	50
3		<b>7c</b>		<b>2c</b>	72
4		<b>7d</b>		<b>2d</b>	80
5		<b>7e</b>		<b>2e</b>	88
6		<b>7f</b>		<b>2f</b>	93
7		<b>7g</b>		<b>2g</b>	98
8		<b>7h</b>		<b>2h</b>	97

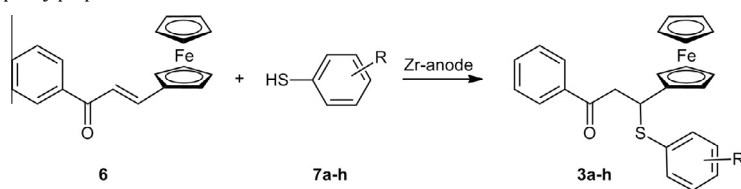
<sup>a</sup> Isolated yields based on the starting enone **5**.

O1–C11–C12–C13–S1 aliphatic fragment and the C14–C19 phenyl ring with C11 chlorine atom substituted in *para* position. In Fig. 2 the molecules of **1h**, **2h** and **3h** are placed approximately in the same projection regarding the above common fragment (the position of O1–C11–C12 is used as a primary criterion for the orientation of molecules).

The O1–C11–C12–C13–S1 chain adopts different conformation in crystal structure of **1h**, **2h** and **3h**. Thus in **1h** all non-hydrogen atoms in this aliphatic fragment are practically coplanar (root-mean-square deviation from a mean plane of fitted atoms is only 0.044 Å). For **2h** and **3h** rms deviation is 0.128 and 0.299 Å respectively. However the difference in the conformation of the O1–C11–C12–C13–S1 fragment could be illustrated in the best way by comparison of the O1–C11–C12–C13 torsion angle [3.4(4), 22.5(3) and

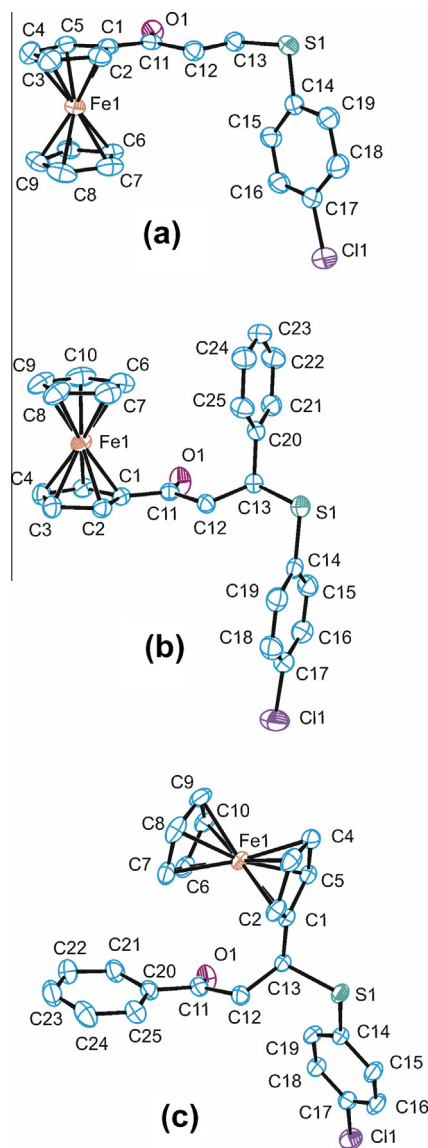
37.8(2)° in **1h**, **2h** and **3h** respectively]. The C11–C12–C13–S1 torsion angle also displays the largest deviation from coplanar position for **3h** structure [172.9(2), –171.8(2) and –146.1(1)° in **1h**, **2h** and **3h** respectively]. Obviously the O1–C11–C12–C13–S1 chain is the most puckered in the crystal structure of **3h**. Bond lengths in the chain are very similar (Table 5) with an exception for the value of C13–S1 bond which is for about 0.04 Å shorter in **1h** than in **2h** and **3h**. Of course an explanation for this structural difference could be found in the fact that the C13 bind different number of hydrogen atoms in **1h** versus **2h** and **3h**. Another structural difference can be found for the C13–S1–C14 angle which is for about 4° smaller in **2h** than in **1h** and **3h** (Table 5). The S1–C14–C15 and S1–C14–C15 bond angles are very similar in **2h** but significantly different in **1h** and **3h** (Table 5). Geometrical parameters within

**Table 4**  
Synthesis of 3-(arylthio)-3-ferrocenyl-1-phenylpropan-1-ones **3a–h**.



Entry	Thiophenol <b>6</b>		Product <b>3</b>		Yield <sup>a</sup> (%)
1		<b>7a</b>		<b>3a</b>	50
2		<b>7b</b>		<b>3b</b>	38
3		<b>7c</b>		<b>3c</b>	45
4		<b>7d</b>		<b>3d</b>	58
5		<b>7e</b>		<b>3e</b>	91
6		<b>7f</b>		<b>3f</b>	79
7		<b>7g</b>		<b>3g</b>	97
8		<b>7h</b>		<b>3h</b>	98

<sup>a</sup> Isolated yields based on the starting enone **6**.



**Fig. 2.** Crystal structure and atom-numbering scheme of compounds **1h** (a), **2h** (b) and **3h** (c). Displacement ellipsoids are drawn at the 40% probability level. H atoms have been omitted for clarity.

the C14–C19 phenyl ring as well as the C11–C17 and S1–C14 bond lengths are very similar for all three crystal structures.

The structures of **1h**, **2h** and **3h** comprise a ferrocenyl group substituted on one cyclopentadiene (Cp) ring. In **1h** and **2h** the Cp rings adopt nearly eclipsed geometry. The C1–Cg1–Cg2–C10 torsion angle is  $-6.19^\circ$  and  $6.09^\circ$  in **1h** and **2h** respectively (Cg1 and Cg2 are centroids of the corresponding Cp rings). In **3h** the Cp rings are somewhat less eclipsed with the C1–Cg1–Cg2–C10 torsion angle of  $-17.19^\circ$ . As expected, in all three structures the Cp rings are almost ideally parallel with a dihedral angle of  $0.73(16)^\circ$ ,  $1.17(10)^\circ$  and  $3.30(9)^\circ$  for **1h**, **2h** and **3h** respectively. Also a distance of the Fe1 atom from a mean plane of the substituted Cp ring is somewhat shorter than a distance to the unsubstituted ring ( $1.645/1.652$ ,  $1.649/1.655$  and  $1.648/1.656$  Å for **1h**, **2h** and **3h** respectively). In **1h** and **2h** the ferrocene unit (Fc) is connected to the O1–C11–C12–C13–S1 aliphatic fragment via the same C1–C11 bond but spatial directionality of the Fc and the C14–C19 phenyl ring relating to the fragment is completely different (Fig. 2). In molecule **3h** the Fc unit is connected to the O1–S1 fragment via the C1–C13 bond with bond distance [ $1.5033(18)$  Å]

**Table 5**  
Selected bond lengths (Å) and bond angles ( $^\circ$ ) in crystal structures of **1h**, **2h** and **3h**.

	<b>1h</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>
C11–C17	1.743(3)	1.737(2)	1.7467(15)
S1–C14	1.766(3)	1.770(2)	1.7668(15)
S1–C13	1.801(2)	1.842(2)	1.8369(13)
O1–C11	1.214(3)	1.214(2)	1.2152(18)
C11–C12	1.513(3)	1.518(3)	1.515(2)
C12–C13	1.515(4)	1.523(3)	1.5336(19)
C14–C15	1.384(3)	1.387(3)	1.396(2)
C14–C19	1.392(4)	1.382(3)	1.387(2)
C15–C16	1.380(4)	1.377(3)	1.377(2)
C16–C17	1.375(4)	1.376(3)	1.375(2)
C17–C18	1.369(4)	1.372(4)	1.374(2)
C18–C19	1.381(4)	1.378(3)	1.385(2)
C14–S1–C13	104.2(1)	100.76(9)	104.75(7)
O1–C11–C1	121.9(2)	121.76(18)	120.09(13)
O1–C11–C12	122.0(2)	121.62(18)	119.96(13)
C15–C14–S1	124.9(2)	121.69(17)	116.41(11)
C19–C14–S1	116.3(2)	119.77(18)	125.10(11)
C18–C17–C11	118.9(2)	119.45(19)	119.41(13)
C16–C17–C11	120.2(2)	119.6(2)	119.62(12)

slightly longer than for corresponding C1–C11 bond in **1h** [ $1.471(4)$  Å] and **2h** [ $1.465(3)$  Å].

There is no any classical H-bond in all three crystal structures. Reason could be found in the fact that the molecules of **1h**, **2h** and **3h** do not possess any significant H-bond donor as O–H, N–H or similar donor group. The C11–O1 carbonyl group may be accepted as the best H-bond acceptor in all three compounds but in **1h** the O1 atom does not form any C–H $\cdots$ O weak hydrogen bond with H $\cdots$ O distance shorter than 2.60 Å. However, there are three C–H $\cdots$ O1 interactions in **1h** with H $\cdots$ O distances between 2.63 and 2.70 Å and the C–H $\cdots$ O1 angles larger than  $150^\circ$  (Table 6). Although weak, these intermolecular C–H $\cdots$ O interactions probably stabilize the crystal packing of **1h**. Using the C25–H $\cdots$ O1 weak H-bond (Table 6) the molecules in crystal structure of **2h** form a chain along the *b* unit cell axis (for illustration see Supplementary material file, Fig. S1) while the molecules of **3h** form a chain along the *a* axis (Fig. S2) but using the C2–H $\cdots$ O1 hydrogen bond (Table 6).

The C11 atom in all these crystal structures does not form any C–H $\cdots$ Cl interaction with H $\cdots$ Cl distance shorter than 2.90 Å. In **1h** and **2h** there are two intermolecular contacts with H $\cdots$ Cl distances of 2.95 and 2.94 Å but could not be taken as important since that corresponding bond angles [C5–H5 $\cdots$ Cl1<sup>i</sup> and C23–H23 $\cdots$ Cl1<sup>ii</sup> for **1h** and **2h** respectively; symmetry codes: (i)  $x - 1, y, z - 1$ , (ii)  $x + 1, y, z$ ] are rather small ( $105^\circ$  and  $128^\circ$ ). It is known from the charge density studies [39,40] that sulfur atom is able to act as a good acceptor of C–H groups even at the H $\cdots$ S distance of 3.10 Å. In **1h** and **3h** there are two C–H $\cdots$ S intermolecular interactions, the C16–H $\cdots$ S1 and C10–H $\cdots$ S1 in **1h** and **3h** respectively (Table 6).

Regardless of the lack of classical H-bonds the present crystal structures form numerous C–H $\cdots$  $\pi$  interactions where all  $\pi$  systems, Cp and phenyl rings, act as  $\pi$  acceptors. In **1h** the molecules form a chain along the *a* unit cell axis using the C12–H $\cdots$  $\pi$  intermolecular interaction (Table 6) with  $\pi$  system from unsubstituted Cp ring. Formation of this chain is supplemented by above mentioned the C16–H $\cdots$ S1 interaction (Fig. S3). In **2h** the C14–C19 phenyl ring participates in C4–H $\cdots$  $\pi$  interactions (Table 6, Fig. S4) while in crystal structures of **3h** both Cp rings and both phenyl rings act as  $\pi$  acceptors in the C9–H $\cdots$  $\pi$ , C12–H $\cdots$  $\pi$ , C16–H $\cdots$  $\pi$  and C23–H $\cdots$  $\pi$  intermolecular interactions (Table 6, Fig. S5). The most interesting is that the C–H $\cdots$  $\pi$  interactions form only evident intramolecular interactions in crystal structures of **2h** and **3h**

**Table 6**  
Geometrical parameters for intra- and intermolecular C–H...O, C–H...S and C–H... $\pi$  interactions in crystal structures of **1h**, **2h** and **3h**. (Cg1, Cg2, Cg3 and Cg4 are midpoints of the C6–C10, C14–C19, C20–C25 and C1–C5 rings respectively). Criteria for C–H...O interactions: the H...O distance shorter than 2.65 Å and the C–H...O angle larger than 130°. Criteria for C–H... $\pi$  interactions: perpendicular distance of H atom on the corresponding ring shorter than 3.0 Å and the C–H...Cg angle larger than 130°.

D–H...A	D–H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	D–H...A (°)	Symmetry codes:
<b>1h</b>					
C15–H15...O1	0.93	2.63	3.574(4)	167.3	$-x + 1, y - 2, -z + 1$
C16–H16...S1	0.93	3.08	3.859(7)	157.6	$x - 1, y, z$
C12–H12b...Cg1	0.97	2.85	3.594(3)	133.7	$x - 1, y, z$
<b>2h</b>					
C25–H25...O1	0.93	2.55	3.478(3)	172.0	$x, y + 1, z$
C4–H4...Cg2	0.93	3.09	3.994(2)	165.4	$-x, -y, -z + 1$
C6–H6...Cg3	0.93	3.04	3.890(3)	152.6	$x, y, z$
<b>3h</b>					
C2–H2...O1	0.93	2.50	3.428(2)	173.9	$x - 1, y, z$
C10–H10...S1	0.93	2.99	3.804(2)	146.6	$-x + 1.5, y + 0.5, -z + 1.5$
C7–H7...Cg3	0.93	3.03	3.819(2)	143.5	$x, y, z$
C9–H9...Cg4	0.93	2.92	3.591(2)	130.6	$-x + 0.5, y + 0.5, -z + 1.5$
C12–H12a...Cg3	0.97	3.07	4.150(7)	139.3	$-x + 1, -y, -z + 1$
C23–H23...Cg2	0.93	2.85	3.635(2)	143.2	$-x + 1, -y, -z + 1$

(Fig. S6) and in that way it play certain influence to the present conformation of the molecules. Namely in both molecules the unsubstituted Cp ring act as C–H donor while the C20–C25 phenyl ring participate as  $\pi$  acceptor (Table 6, C6–H... $\pi$  and C7–H... $\pi$  for **2h** and **3h** respectively). Moreover these two rings (Cp and phenyl) form almost ideally the most favorable orthogonal orientation (dihedral angle between mean planes of the C6–C10 and C20–C25 rings is 86.86(9)° and 82.79(5)° for **2h** and **3h** respectively). It is worth mentioning that regardless of this conformational similarity in two molecules, the C20–C25 ring has very different orientation relating to other C14–C19 phenyl ring (dihedral angle between two phenyl rings is 5.47 (11) and 69.10(4)° for **2h** and **3h** respectively).

#### 4. Conclusion

In conclusion, we described herein the thia-Michael reaction of thiophenols with ferrocene containing conjugated enones in the presence of an electrochemically generated zirconium catalyst. It was shown that this procedure represent a versatile method for the synthesis of ferrocene containing 3-arylthiopropan-1-ones, compounds that can serve as good precursors for the synthesis of bidentate ligands, since their carbonyl groups can be transformed in a plethora of other functionalities. 24 ferrocene derivatives were synthesised (16 being new ones) and described by spectral data. Single crystal X-ray analysis revealed that three compounds (**1h**, **2h** and **3h**) although similar in composition exhibit different conformational characteristics. Thus: (i) the O1–C11–C12–C13–S1 aliphatic fragment is the most puckered in the crystal structure of **3h**; (ii) the C13–S1–C14 angle is for about 4° smaller in **2h** than in **1h** and **3h**; (iii) the C13–S1 bond is for about 0.04 Å shorter in **1h** than in **2h** and **3h**; (iv) spatial directionality of the Fc unit and the C14–C19 phenyl ring relating to the aliphatic fragment in **1h** and **2h** is opposite; (v) crystal structures of **2h** and **3h**, dislike to **1h**, form intramolecular C–H... $\pi$  interactions; (vi) dihedral angle between two phenyl rings in **2h** and **3h** is very different (5.5° and 69.1° respectively). However, regardless of quoted structural differences all three compounds form numerous intermolecular C–H... $\pi$  interactions and weak C–H...O interactions while none of them form  $\pi$ ... $\pi$  interactions.

#### Acknowledgement

This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (Grants 172034 and 172014).

#### Appendix A. Supplementary data

CCDC 970342, 970343 and 970344 contain the supplementary crystallographic data for compounds **1h**, **2h** and **3h** respectively. These data can be obtained free of charge via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>, or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336 033; or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk. Additional data concerning single crystal X-ray structural analysis (Figs. S1–S6) are available in the Supplementary material file. Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2013.12.012>.

#### References

- [1] M. Curini, O. Rosati, U. Costantino, *Curr. Org. Chem.* 8 (2004) 591.
- [2] H. Firouzabadi, M.J. Jafarpour, *Chem. Soc. 5* (2008) 159.
- [3] Z.-H. Zhang, T.-S. Li, *Curr. Org. Chem.* 13 (2009) 1.
- [4] H.W. Heine, D.L. Cottle, H.L. van Mater, *J. Am. Chem. Soc.* 68 (1946) 524.
- [5] D.C. Harrowven, R.F. Dainty, *Tetrahedron Lett.* 37 (1996) 7659.
- [6] K. Purushothama Chary, G.H. Mohan, D.S. Iyengar, *Chem. Lett.* (1999) 1339.
- [7] K. Purushothama Chary, S. Raja Ram, D.S. Iyengar, *Synlett* (2000) 683.
- [8] C.V. Reddy, M. Mahesh, P.V.K. Raju, T.R. Babu, V.V.N. Reddy, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 2657.
- [9] A. Kumar, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 8730.
- [10] K. Mantri, K. Komura, Y. Sugi, *Green Chem.* 7 (2005) 677.
- [11] B. Karami, M. Kiani, *Catal. Commun.* 14 (2011) 62.
- [12] Z.-J. Li, H.A. Prescott, J. Deutsch, A. Trunschke, H. Lieske, E. Kemnitz, *Catal. Lett.* 92 (2004) 175.
- [13] G. Smitha, S. Patnaik, C.S. Reddy, *Synthesis* (2005) 711.
- [14] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, A. Ghaderi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 252 (2006) 150.
- [15] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, A. Ghaderi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 253 (2006) 249.
- [16] H.M. Meshram, C. Lakshindra, P.N. Reddy, K. Sadashiv, J.S. Yadav, *Synth. Commun.* 36 (2006) 795.
- [17] B.M. Reddy, M.K. Patil, B.T. Reddy, *Catal. Lett.* 126 (2008) 413.
- [18] M.M. Hashemi, B. Eftekhari-Sis, A. Abdollahifar, B. Khalili, *Tetrahedron* 62 (2006) 672.
- [19] D. Stevanović, A. Pejović, I. Damjanović, M. Vukićević, G.A. Bogdanović, R.D. Vukićević, *Tetrahedron Lett.* 53 (2012) 6257.
- [20] R.D. Vukićević, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 71 (1998) 899.
- [21] R.D. Vukićević, D. Ilić, Z. Ratković, M. Vukićević, *Monatsh. Chem.* 132 (2001) 625.
- [22] M.D. Vukićević, K. Wurst, A.G. Müller, G. Laus, R.D. Vukićević, *Polyhedron* 24 (2005) 533.
- [23] D. Ilić, I. Damjanović, D. Stevanović, M. Vukićević, N. Radulović, V. Kahlenberg, G. Laus, R.D. Vukićević, *Polyhedron* 29 (2010) 1863.
- [24] Z. Ratković, S.B. Novaković, G.A. Bogdanović, D. Šegan, R.D. Vukićević, *Polyhedron* 29 (2010) 2311.
- [25] D. Ilić, I. Damjanović, D. Stevanović, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R.D. Vukićević, *Chem. Biodivers.* 9 (2012) 2236.
- [26] I. Damjanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S.B. Novaković, G.A. Bogdanović, T. Mihajlov-Krstev, N. Radulović, R.D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 3703.

- [27] T.J. Muller, J. Conradie, E. Erasmus, *Polyhedron* 33 (2012) 257.
- [28] Š. Kaluz, Š. Toma, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 51 (1986) 2199.
- [29] A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, D. Ilić, M. Vukičević, G.A. Bogdanović, R.D. Vukičević, *Tetrahedron Lett.* 54 (2013) 4776.
- [30] A. Kumar, S. Srivastava, G. Gupta, P. Kumar, J. Sarkar, *RSC Adv.* 3 (2013) 3548.
- [31] Agilent, *CrysAlis PRO*, Agilent Technologies, Yarnton, Oxfordshire, England, 2013.
- [32] M.C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 1103.
- [33] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* 64 (2008) 112.
- [34] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837.
- [35] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.
- [36] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453.
- [37] A.L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7.
- [38] M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.* 28 (1995) 659.
- [39] B. Novaković, B. Fraise, G.A. Bogdanović, *Cryst. Growth Des.* 7 (2007) 191.
- [40] B.M. Francuski, S.B. Novakovic, G.A. Bogdanovic, *CrystEngComm* 13 (2011) 3580.



## Ferrier rearrangement promoted by an electrochemically generated zirconium catalyst



Dragana Stevanović<sup>a</sup>, Anka Pejović<sup>a</sup>, Ivan Damljanović<sup>a</sup>, Aleksandra Minić<sup>a</sup>, Goran A. Bogdanović<sup>b</sup>, Mirjana Vukićević<sup>c</sup>, Niko S. Radulović<sup>d,\*</sup>, Rastko D. Vukićević<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>b</sup> Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, University of Belgrade, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>c</sup> Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>d</sup> Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 29 December 2014

Received in revised form

26 January 2015

Accepted 5 February 2015

Available online 14 February 2015

#### Keywords:

Peracetylated *D*-glucal

Peracetylated *L*-rhamnol

Thiophenols

Pseudoglycals

Anodic generation of catalyst

Zirconium

### ABSTRACT

In situ generated zirconium catalyst from a sacrificial zirconium anode was successfully applied to promote Ferrier rearrangement of 3,4,5-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal and 6-deoxy-3,4-di-*O*-acetyl-*L*-glucal (3,4-di-*O*-acetyl-*L*-rhamnol) in the presence of three thiols and eleven thiophenols as nucleophiles. A simple constant current electrolysis (20 mA, 0.4 F mol<sup>-1</sup>) of an acetonitrile solution of lithium perchlorate (0.1 M) containing the corresponding glycal and *S*-nucleophiles, using a zirconium anode and a platinum cathode resulted in the successful synthesis of the corresponding 2,3-unsaturated peracetylated thioglycosides (with an average anomer ratio  $\alpha/\beta=4.129$  in the case of peracetylated *D*-glucal and 8.740 in the case of *L*-rhamnol). The same procedure proved to be appropriate in synthesizing dihydropyran derivatives ('*C*-glycosides') using allyltrimethylsilane as the nucleophile (only ' $\alpha$ -anomers' were obtained). All new compounds were fully characterized by spectral data, whereas single-crystal X-ray analysis was performed for two thioglycosides.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Carbohydrates, as the most abundant natural compounds, have a vast number of applications in many fields of chemistry and biochemistry.<sup>1–3</sup> Due to their low costs, availability in large quantities and operational versatility they represent one of the most important classes of enantiomerically pure starting materials in organic synthesis. Consequently, carbohydrates, particularly monosaccharides, have been intensively employed as both the direct source of chiral carbon atoms to be embedded into the target product structure and as powerful tools for stereoselective synthesis (as chiral auxiliaries, as stereoselective reagents, as chiral ligands of enantioselective catalysts and as organo-catalysts).<sup>4–9</sup> Among many carbohydrate derivatives, unsaturated sugars are particularly valuable intermediates in organic synthesis since they

are capable of undergoing different transformations, such as hydroxylation, hydrogenation, epoxidation, aminohydroxylation, ozonolysis, etc.<sup>4,5,10–14</sup> 2,3-Unsaturated sugars (pseudoglycals) represent such a type of chiral synthetic building blocks and an excellent way to synthesize these compounds is an acid catalyzed allylic rearrangement of glycals in the presence of nucleophiles (Ferrier rearrangement or Ferrier I reaction). Although the reaction of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal with 4-nitrophenol, giving the corresponding pseudoglucal, was known since 1962,<sup>15</sup> the reaction currently known as Ferrier rearrangement has been described in 1969.<sup>16</sup> According to this procedure, transformation of glycals into the corresponding 2,3-unsaturated glycosides can be smoothly performed using BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O as a catalyst. Since then a plethora of reports on this reaction has appeared, describing Ferrier rearrangements successfully catalyzed by diverse metallic and non-metallic catalysts, under different reaction conditions; these contributions are well summarized in several excellent review articles.<sup>12,17–20</sup> The reaction proceeds via an allylic oxocarbenium ion (**A**, Fig. 1), the formation of which is initiated by the catalytic action of a Lewis acid (LA), and which undergoes nucleophilic

\* Corresponding authors. Tel.: +381 62 8049210; fax: +381 18 533 014 (N.S.R.); tel.: +381 34 300268; fax: +381 34 335040 (R.D.V.).

E-mail addresses: [nikoradulovic@yahoo.com](mailto:nikoradulovic@yahoo.com) (N.S. Radulović), [vuk@kg.ac.rs](mailto:vuk@kg.ac.rs) (R.D. Vukićević).

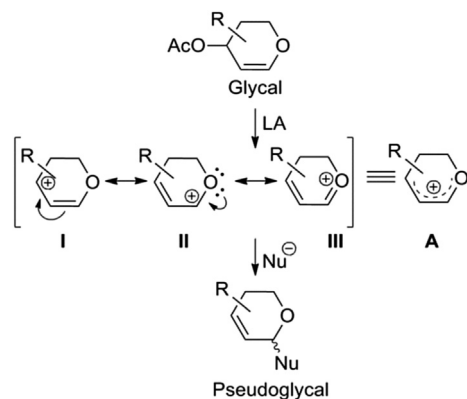
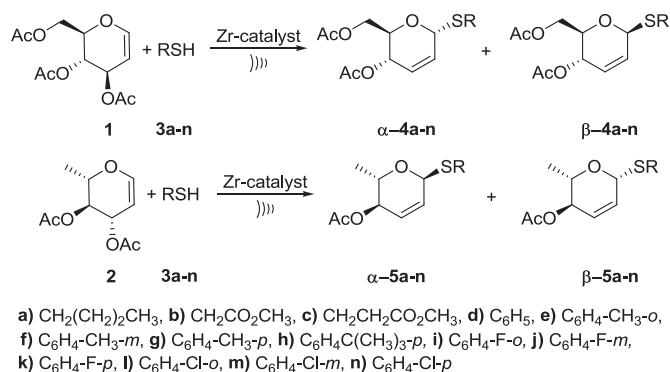


Fig. 1. Ferrier rearrangement.



Scheme 1. Synthesis of 2,3-unsaturated alkylthio- and arylthioglycosides from glycals **1** and **2**.

attack of the suitable reagent. The main driving force of this reaction is the relatively high stability of the formed cation, achieved through the resonance participation of the lone pair electrons of the endocyclic oxygen atom, as depicted in Fig. 1.

The catalytic activity of inorganic zirconium compounds (mainly  $\text{ZrO}_2$ ,  $\text{ZrCl}_4$ , and  $\text{ZrOCl}_2$ ) in many organic reactions has been well recognized by synthetic chemists. As the consequence, an array of publications describing synthetic applications of zirconium catalysts appeared in the literature, which have recently been extensively reviewed.<sup>21–24</sup> In continuation of our investigations into the electrochemical generation of electrophilic reagents capable of reacting with functionalized olefins<sup>25,26</sup> (including glycals<sup>27–30</sup>), and the electrochemical generation of catalysts for so-called C-acylations (from a sacrificial aluminum anode<sup>31,32</sup>), we recently decided to examine whether zirconium species, capable of catalyzing certain reactions, can be generated from a sacrificial zirconium anode. Any success in this regard might overcome the apparent contribution to the improvement of a particular synthetic procedure (Ferrier rearrangement, e.g.), but could be interesting for a wide audience of readers. Namely, anodic dissolution of some metals represents an excellent alternative to gradual dosage of its solid salt to the reaction media (when/where it is necessary), since the rate of electrochemical generation can be perfectly controlled by the simple control of the applied current. Our preliminary results attained through the undertaken investigations have already been reported, and it has been shown that the utilization of this technique allows for the successful synthesis of  $\beta$ -aza- and  $\beta$ -thiaketones (by hetero-Michael addition of the corresponding conjugated carbonyl compounds and N- and S-nucleophiles), as well as 2,3-unsaturated S-glycosides (by Ferrier rearrangement from the corresponding glycals).<sup>33</sup> In the present paper we wish to report on our detailed investigations of the anode generated zirconium catalyst promoted Ferrier rearrangement of two peracetylated glycals—3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (**1**) and 6-deoxy-3,4-di-O-acetyl-L-glucal (3,4-di-O-acetyl-L-rhamnal, **2**) using fourteen S-nucleophiles (**3a–n**) (Scheme 1).

## 2. Results and discussion

### 2.1. Synthesis

At the time we decided to examine the possibility of an anodic generation of zirconium species (of any kind) capable of catalyzing certain organic reactions,<sup>33</sup> there were only two reports on a successful application of  $\text{ZrCl}_4$  in Ferrier rearrangement<sup>34,35</sup> (the third one appeared in 2013<sup>36</sup>). These reports prompted us to include this reaction into our studies. Knowing that most synthetic organic

chemists dislike electrochemical techniques (particularly if the electrochemical method has any alternative among 'classical' procedures), we made efforts to invent straightforward experimental protocols, primarily those requiring only readily available and ease to handle equipment. Thus, the reaction of glycals **1** and **2** with thiophenols **3a–n**, catalyzed by the electrochemically generated zirconium species, was designed as a simple constant current electrolysis (20 mA) of an acetonitrile solution of lithium perchlorate containing these reactants, using an undivided electrolytic cell (a simple round bottom glass tube; see Fig. 2), supplied with a zirconium anode and a platinum cathode, at room temperature. Therefore, the only 'electrochemical' apparatus necessary for these experiments is a simple, inexpensive direct current supply.

When planning experiments for successful generation of a salt from a sacrificial metal anode (to be used as a catalyst in a certain reaction) the following should be carefully considered: (i) the solvent used should be suitable for the envisaged reaction, (ii) the solvent must be able to dissolve an electrolyte in order to provide electroconductivity, (iii) electrolyte ions should be inert to reactants and (iv) both the solvent and the electrolyte (conducting salt) must be less susceptible to oxidation than the given (metal) anode. Very simple electroanalytical measurements can undoubtedly answer the questions concerning the conductivity of the solution and susceptibility of components to oxidation, but the choice of all reaction media components might be done on the basis of a very general chemical knowledge.

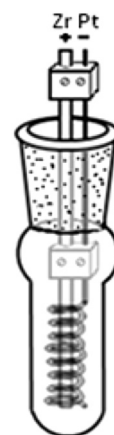


Fig. 2. Electrochemical cell for the generation of a zirconium species catalyst from a sacrificial zirconium anode.

Thus, several organic solvents capable of forming electroconductive solutions are available, and we opted for acetonitrile due to the fact that this solvent has already been used for carrying out Ferrier rearrangement<sup>34,35</sup> and its dielectric constant ( $\epsilon=38$ ) is high enough to enable the preparation of electroconductive solutions (several electrolytes are soluble and undergo electrolytic dissociation in it, even a number of inorganic ones). Acetonitrile is an aprotic solvent, very resistant to oxidation; the anodic limit in acetonitrile is dependent on the nature of the electrolyte anion. The perchlorate anion, in its turn, is surely more resistant to oxidation than any metal, therefore it was the anion of choice (slightly better performances are exerted only by the tetrafluoroborate and hexafluorophosphate anions, but they are considerably more expensive). Since reactions catalyzed by zirconium salts mainly proceed at a 10 mol% load of the catalyst,<sup>35</sup> we decided to perform one mmol scale experiments with a 0.4 F mol<sup>-1</sup> charge consumption (in order to generate 0.1 mmol of zirconium(IV) species). As already reported, our first attempt to perform ‘an electrochemical Ferrier rearrangement’ (using peracetylated glycal **1** and thiol **3a** as reactants, Scheme 1) failed.<sup>33</sup> Namely, an insoluble solid appeared and the electrode voltage increased rapidly, causing an uncontrolled increase of the solution temperature (up to boiling). This phenomenon can be attributed to the so-called anodic passivation, arising from a coating of the zirconium oxidation product(s) at this electrode. To overcome this, the electrolytic cell was placed into an ultrasound bath thus providing an instantaneous removal of the coated species from the electrode surface and moving the suspension into the bulk solution. After the necessary electricity was passed through the solution, the mixture was irradiated for additional 30 min in the same ultrasonic bath, which resulted in the complete consumption of the starting substrate **1**. TLC analysis and <sup>1</sup>H NMR spectra of the mixture indicated the presence of several minor and two dominant products. Separation of the mixture by column chromatography gave anomeric pseudoglycals  $\alpha$ - and  $\beta$ -**4a** (Scheme 1) in a moderate yield (63%). As estimated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, the crude mixture and fractions containing **4a** were found to contain the two anomers in the ratio  $\alpha$ -**4a**/ $\beta$ -**4a**=75:25 (=3.000).<sup>33</sup>

We extended the preliminary research, which showed that the aliphatic esters **3b** and **3c**, thiophenol **3d** and thiocresol **3g** also reacted in a similar way (even giving higher yields of the corresponding pseudoglycals **4b–d, g**),<sup>33</sup> by subjecting additional nine S-nucleophiles to the above described reaction conditions. Thus, thiocresols **3e** and **3f** underwent the same transformations, but, surprisingly, 4-*tert*-butylthiophenol (**3h**) and 2-fluorothiophenol (**3i**) under the same conditions yielded complex mixtures consisting of several products (TLC), mainly those lacking olefinic protons in their <sup>1</sup>H NMR spectra. Apparently, addition processes took place in the two cases. It is known that a zirconium catalyst ( $\alpha$ -zirconium sulfophenylphosphonate–methanephosphonate in the presence of LiBr) promotes addition of some nucleophiles (several alcohols) to the double bond of glycals, giving the corresponding 2-deoxyglycosides.<sup>36</sup> However, in our case, the reaction mixtures were predominantly composed of four different bis-thiophenylated

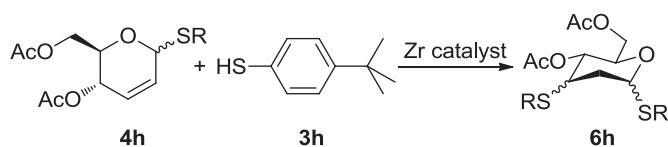
products **6**, as inferred from GC–MS analyses of the mixtures. The molecular ions of **6** (all four isomers, Scheme 2) suggested that an addition of the thiophenols took place following the Ferrier rearrangement. Although we were not able to isolate pure compounds of this type by column chromatography of the reaction mixtures, such bis-thiophenylated products were previously reported to form under the Ferrier reaction.<sup>37</sup> It is thought that minute amounts of water in the media are necessary for this reaction to proceed as the addition of thiophenols is considered to occur via their conjugated (Michael) addition to acyclic unsaturated aldehydes formed by hydrolysis of pseudoglycals. These by-products are largely avoided at 1:1 molar ratios of glycal and thiol.<sup>37</sup>

Based on these considerations, we continued our investigations with a changed reaction stoichiometry. Further investigations showed that this failure in the synthesis of pseudoglycals **4h** and **4i** was in fact a consequence of the applied reaction conditions. Namely, our first attempts in the electrochemical generation of zirconium catalyst species<sup>33</sup> were aimed to promote hetero-Michael addition. It turned out that this reaction could be performed successfully only when using reactants in a molar ratio enone/nucleophile=1:2 and irradiating the mixture after electrolysis for 30 min in an ultrasonic bath. By inertia (and obviously wrongly), Ferrier rearrangement has been conducted under the same conditions and the reaction worked well in several cases.<sup>33</sup> However, the results obtained with **3h** and **3i** forced us to search for reaction conditions, which allowed avoiding the addition of the nucleophile to the initial product. Thus, when glycal **1** reacted with thiophenols **3h** and **3i** in the molar ratio **1/3**=1:1 (with a 5% excess of the nucleophile) and by irradiating the mixture after electrolysis in an ultrasonic bath for only 10 min (instead of 30 min), the corresponding pseudoglycals were obtained in high yields (Table 1, entries 8, and 9). Apparently, the prolonged ultrasonic irradiation and the excess of the nucleophile in some cases lead to the addition of the latter to the double bond of obtained pseudoglycals via the above proposed mechanism. It also prompted us to apply the above conditions (**1/3**=1:1, 10 min ultrasound irradiation) to the reaction of all thiols and thiophenols (**3a–n**). The obtained results are listed in Table 1 and show that this procedure allowed for the synthesis of pseudoglycals **4a–n** in high yields with the marked predomination of  $\alpha$ -anomers (average anomer ratio  $\alpha/\beta$ =4.129).

Our investigations were continued by submitting 6-deoxy-3,4-di-*O*-acetyl-*L*-glucal (3,4-di-*O*-acetyl-*L*-rhamnol, **2**) to the same reaction conditions (Scheme 1). As the data listed in Table 2 show, this glycal readily reacted in the almost same manner as **1**, allowing for the successful synthesis of the corresponding pseudoglycals **5a–n**. However, this substrate underwent Ferrier rearrangement with a distinct higher selectivity (the average anomer ratio  $\alpha/\beta$ =8.740).

Finally, one C-nucleophile—allyltrimethylsilane (**3o**)—was also employed in this reaction. As depicted in Scheme 3, both **1** and **2** gave the corresponding dihydropyran derivatives (so-called ‘C-glycosides’) in high yields, but, surprisingly, as the sole diastereoisomers (‘ $\alpha$ -anomers’: (2*R*,3*S*,6*R*)-2-acetoxymethyl-6-allyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (**4o**) and (2*S*,3*R*,6*S*)-6-allyl-2-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl acetate (**5o**), respectively).

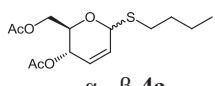
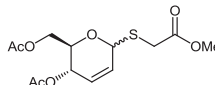
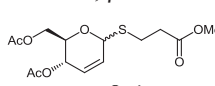
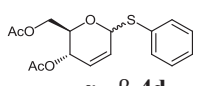
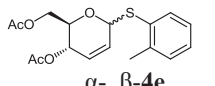
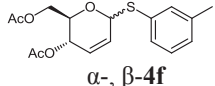
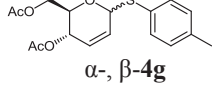
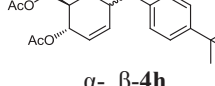
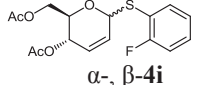
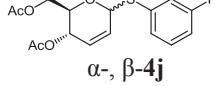
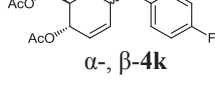
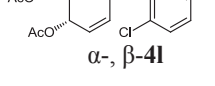
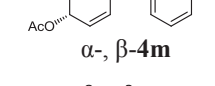
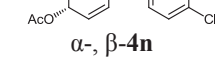
We do not yet know the exact chemical composition of the catalyst, i.e., the species generated at the anode. Since in these experiments the anode potential is not controlled, oxidation of zirconium should take place in a way to give the product containing zirconium in the most stable oxidation state, i.e. the species with tetravalent zirconium. Such species must certainly represent Lewis acids, which, in our opinion, should be either zirconium- or zirconyl perchlorate (Zr(ClO<sub>4</sub>)<sub>4</sub> or ZrO(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, respectively). Zirconyl perchlorate is more likely, since the used acetonitrile was not anhydrous (see Experimental), and it is well known that Zr(IV) salts vigorously react with water giving ZrO<sup>2+</sup> salts.<sup>38,39</sup> Therefore,



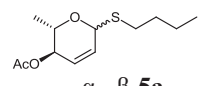
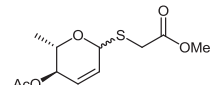
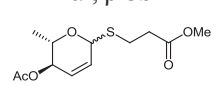
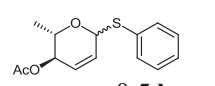
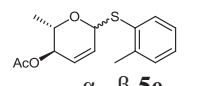
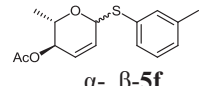
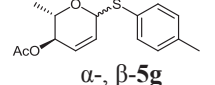
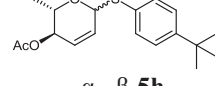
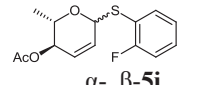
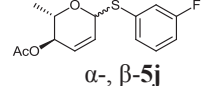
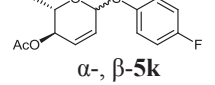
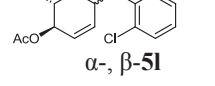
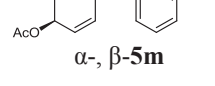
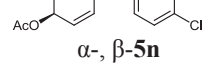
**Scheme 2.** Addition of thiophenol **3h** to pseudoglycals  $\alpha$ - and  $\beta$ -**4h** (mass spectrum of the most abundant stereoisomer of **6h**: EIMS, 70 eV,  $m/z$  (%): 544(0.8) [M]<sup>+</sup>, 379(17) [M-SR]<sup>+</sup>, 213(100) [M-2SR-H]<sup>+</sup>, 319(47) [M-SR-AcOH], 165(15) [SR]<sup>+</sup>, 153(78) [M-2SR-AcOH-H]<sup>+</sup>, 111(95) [M-2SR-2AcO-H]<sup>+</sup>, 57(37) [C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 43(61) [Ac]<sup>+</sup>).



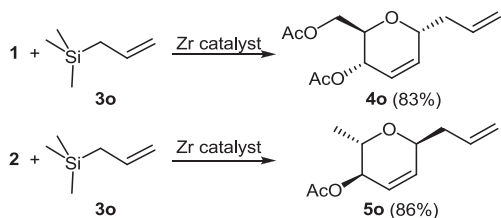
**Table 1**  
Synthesis of pseudoglycals **4a–n**

Entry	Nucleophile	Pseudoglycal	Yield % <sup>a</sup>	Ratio $\alpha$ : $\beta$ <sup>b</sup>
1	<b>3a</b>		70	4.000
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4a</b>		
2	<b>3b</b>		85	3.000
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4b</b>		
3	<b>3c</b>		81	3.000
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4c</b>		
4	<b>3d</b>		89	3.762
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4d</b>		
5	<b>3e</b>		85	4.882
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4e</b>		
6	<b>3f</b>		70	3.762
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4f</b>		
7	<b>3g</b>		70	4.556
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4g</b>		
8	<b>3h</b>		73	3.167
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4h</b>		
9	<b>3i</b>		77	5.250
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4i</b>		
10	<b>3j</b>		70	4.882
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4j</b>		
11	<b>3k</b>		72	3.545
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4k</b>		
12	<b>3l</b>		80	4.882
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4l</b>		
13	<b>3m</b>		78	4.556
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4m</b>		
14	<b>3n</b>		80	4.556
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>4n</b>		

**Table 2**  
Synthesis of pseudoglycals **5a–n**

Entry	Nucleophile	Pseudoglycal	Yield % <sup>a</sup>	Ratio $\alpha$ : $\beta$ <sup>b</sup>
1	<b>3a</b>		77	6.692
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5a</b>		
2	<b>3b</b>		88	6.692
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5b</b>		
3	<b>3c</b>		85	9.000
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5c</b>		
4	<b>3d</b>		78	11.50
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5d</b>		
5	<b>3e</b>		82	13.20
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5e</b>		
6	<b>3f</b>		83	15.67
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5f</b>		
7	<b>3g</b>		91	6.692
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5g</b>		
8	<b>3h</b>		79	11.50
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5h</b>		
9	<b>3i</b>		85	7.333
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5i</b>		
10	<b>3j</b>		85	4.556
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5j</b>		
11	<b>3k</b>		96	5.667
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5k</b>		
12	<b>3l</b>		87	11.50
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5l</b>		
13	<b>3m</b>		96	5.667
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5m</b>		
14	<b>3n</b>		95	6.692
		$\alpha$ -, $\beta$ - <b>5n</b>		

<sup>a</sup> Isolated yield, based on the starting glycal **1**.<sup>b</sup> Estimated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.<sup>a</sup> Isolated yield, based on the starting glycal **2**.<sup>b</sup> Estimated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.



**Scheme 3.** Synthesis of 'C-glycosides' **4o** and **5o**.

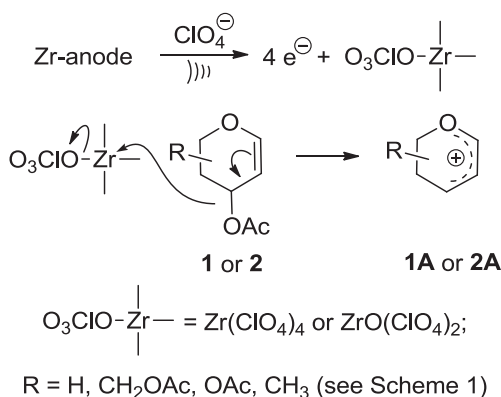
additional investigations (the kind and the scope of which exceeds the scope of this article) are necessary to answer this question exactly. (Electroanalytical measurements aimed to elucidate the electrode processes, as well as examinations of the nature of the catalyst are in progress, and the results will be published elsewhere as a separate communication.)

However, from the synthetics' point of view, the most important characteristic of these species is their catalytic activity, whatever the species are. Having in mind the tendency of both Zr(IV) and  $ZrO^{2+}$  ions to form mixed complexes containing different oxygen ligands (hydroxide and alkoxy ions, water, carboxylates),<sup>39,40</sup> the catalyst action in this reaction most likely effected through its capture of an acetate ligand from the allylic position of the glycal, assisting the formation of oxocarbenium ions **1A** or **2A** (from glycols **1** and **2**, respectively), as depicted in Scheme 4.

The configurations at the anomeric centers of 2,3-unsaturated glycosyl products formed by the reaction under consideration were previously found to depend upon many factors such as the substrate, the leaving group, the nucleophile, the catalyst and the reaction conditions.<sup>18</sup> Since C-glycosides are chemically more stable than S-linked analogs, they are less likely to rearrange under the conditions of their synthesis, and the observed products are therefore more likely to be those formed under kinetic control. Thus, in the case of C-glycosides, the observed diastereoselectivity in favor of the  $\alpha$ -anomers can be ascribed to a kinetic effect, which favors axial attack at the anomeric center. Because of the reversibility of the reactions with thiol/thiophenols under the conditions used, the anomeric  $\alpha/\beta$  ratios for S-glycosides are more likely to represent equilibrium values. Thus, we believe that the  $\alpha$ -anomers form faster and also represent the thermodynamic products.

## 2.2. Structure assignments of the new compounds

Structural assignment of the synthesized pseudoglycals was based on 1D ( $^1H$  and  $^{13}C$ ) and 2D NMR experiments. Detailed analyses of NMR spectra allowed a complete assignment of the chemical shifts for all hydrogen and carbon atoms (experimental



**Scheme 4.** Plausible reaction mechanism.

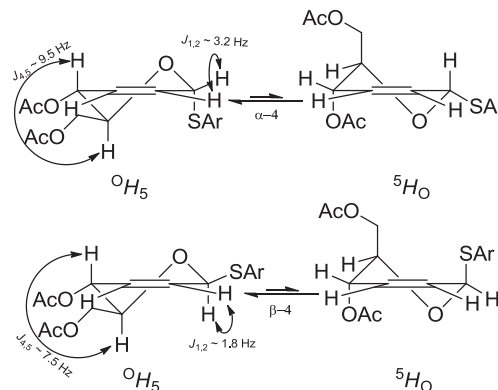
section). The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -anomers was determined from the  $^1H$  NMR spectra of the reaction mixtures. The signals of  $\alpha$ - and  $\beta$ -anomeric H-1 hydrogens (**4a–n** and **5a–n**) appeared at different chemical shifts (at 5.48–5.88 and 5.32–5.76 ppm) as doublets of triplets and doublets of doublets of doublets, respectively. The preferred conformation of the  $\alpha$ -anomers was indicative from the  $J_{1,2}$  value of ca. 3.2 Hz and  $J_{4,5}$  of ca. 9.5 Hz (the latter being possible only if H-4 and H-5 were both pseudo-axial) to be an equilibrating mixture of the predominant  $^0H_5$  conformation with a small contribution of the alternate  $^5H_0$  conformation (Scheme 5), or the solution conformation could be the same as that observed in the crystal structures of  $\alpha$ -**4m** and  $\alpha$ -**4n** (section 2.3). In the case of  $\beta$ -anomers, the value of  $J_{4,5}$  of, on average, 7.5 Hz suggests that there is a larger contribution of  $^5H_0$  in the conformational equilibrium. The chemical shifts for pseudo-equatorial anomeric protons in the  $\alpha$ -anomers were found to be downfield by ca. 0.1 ppm compared to that of pseudo-axial  $\beta$ -anomeric protons (Scheme 5).

Different appearances (as dt and ddd) of these signals originate from the differing values of vicinal, allylic and homoallylic coupling constants of the anomeric protons with H-2-4. The values of vicinal coupling constants  $J_{1,2}$  for the  $\alpha$ -anomers were around 3.2 Hz, while the values of allylic and homoallylic coupling constants ( $J_{1,3}$  and  $J_{1,4}$ ) were lower and mutually similar (~1.7 Hz). On the other hand,  $\beta$ -anomers displayed slightly higher values of both homoallylic and allylic coupling constants ( $J_{1,3}$ ~2.5 Hz and  $J_{1,4}$ ~2.0 Hz) compared to the vicinal one ( $J_{1,2}$ ~1.8 Hz). Due to a relatively small difference in the values of the mentioned coupling constants of H-1 for  $\alpha$ - and  $\beta$ -anomers, the assignment should be primarily relied on chemical shift comparison rather than  $J_{1,2}$ .

A careful analysis of the assigned  $^{13}C$  NMR data (for a systematic comparison of these values see Table 1 in Supplementary data) revealed a general pattern concerning the chemical shifts of C-5 for the corresponding anomers. The shifts of C-5 of the  $\alpha$ -**4a–n** series were found to be invariably shifted upfield by ca. 7.4 ppm compared to the values of this shift in the pseudoglycals of the  $\beta$ -**4a–n** series. Similarly, C-5 of  $\alpha$ -**5a–n** resonated at ca. 7.8 ppm higher field in comparison to C-5 in  $\beta$ -**5a–n**. At this point, it appears that the difference in the shift of C-5 (of more than 7 ppm) could be considered as highly indicative of the stereochemistry at C-1. We would like to propose this to be used as an additional argument for the discernment between the  $\alpha$ - and  $\beta$ -pseudoglycals.

## 2.3. X-ray crystallographic analysis of **4m** and **4n**

The structures of **4m** and **4n** were confirmed by single crystal X-ray diffraction analysis and a perspective ORTEP<sup>41</sup> plot is shown in



**Scheme 5.** Equilibrium between  $^0H_5$  and  $^5H_0$  conformers of  $\alpha$ -**4** and  $\beta$ -**4** pseudoglycals.

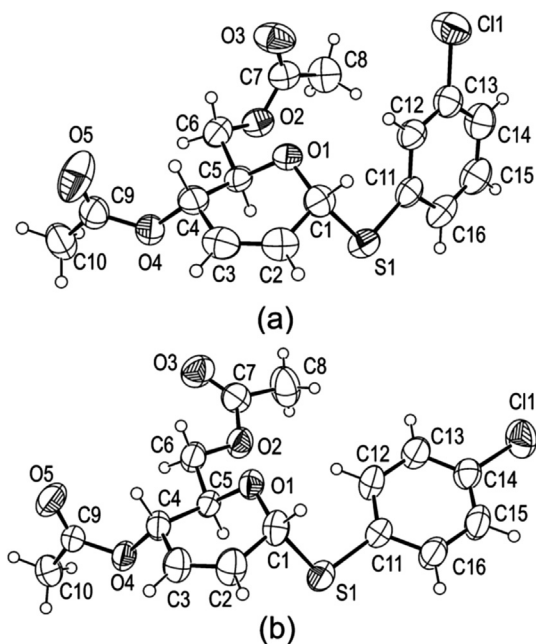


Fig. 3. Molecular structures of  $\alpha$ -**4m** (a) and  $\alpha$ -**4n** (b).

Fig. 3. Both molecules crystallize in non-centrosymmetric space groups and the X-ray data allowed determination of the absolute configuration of both structures [the Flack parameters<sup>42</sup> for **4m** and **4n** are  $-0.09(7)$  and  $0.08(10)$ , respectively]. Both molecules have very similar conformations except for the  $-O2-C7(=O3)-C8$  fragment and the C11–C16 phenyl ring, which have significantly different orientation in regard to the O1 six-membered ring (see Fig. 3). The shortest and the longest C–C bonds in both crystal structures are located within the O1-ring [the C2–C3/C4–C5 bond lengths in **4m** and **4n** are  $1.306(4)/1.510(4)$  and  $1.305(5)/1.534(5)$  Å, respectively].

### 3. Conclusion

In conclusion, we described herein a new, proper and successful method for Ferrier rearrangement of two peracetylated glycals (3,4,5-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal, **1** and 6-deoxy-3,4-di-*O*-acetyl-*L*-glucal, **2**), i.e., a new method for the preparation of the corresponding 2,3-unsaturated thioglucosides, extremely valuable intermediates in the synthesis of both sugar and non-sugar compounds. The synthesis proceeds with moderate stereoselectivity, providing mainly the corresponding  $\alpha$ -anomeric 2,3-unsaturated glycals ( $\alpha/\beta=3.00\text{--}15.67$ ). The described protocol, which includes the electrochemical generation of the catalyst from a sacrificial zirconium anode, is easily performable in any organic laboratory since it does not require complex and expensive equipment.

## 4. Experimental

### 4.1. General remarks

All chemicals were of best commercial quality available and used as received, except that the solvents were purified by distillation. NMR spectra were recorded on a Varian Gemini 200 apparatus (200 MHz) and a Bruker Avance III 400 spectrometer (400 MHz for <sup>1</sup>H, 100 MHz for <sup>13</sup>C), using CDCl<sub>3</sub> as the solvent and TMS as the internal standard. Chemical shifts are expressed in  $\delta$  (ppm). 2D experiments (<sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H COSY, NOESY, HSQC and HMBC

and selective homodecoupling experiments were run on the Bruker Avance III 400 spectrometer with the usual pulse sequences. Microanalyses of carbon, hydrogen and sulfur were carried out with a Carlo Erba 1106 model microanalyzer. The GC/MS analyses were performed on a Hewlett–Packard 6890N gas chromatograph equipped with fused silica capillary column DB-5MS (5% phenylmethylsiloxane, 30 m $\times$ 0.25 mm, film thickness 0.25  $\mu$ m, Agilent Technologies, USA) and coupled with a 5975B mass selective detector from the same company. Silica gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (Merck) was used for TLC, whereas column chromatography was performed on silica gel (0.063–20 mm, Fluka). A bottom round glass tube ( $\phi=30$  mm), supplied with a zirconium anode (a spiral  $\phi=20$  mm, made from a  $\phi=2$  mm wire or a cuboid zirconium stick 5 $\times$ 5 $\times$ 80 mm) and a platinum cathode (a spiral  $\phi=10$  mm, made from a  $\phi=1$  mm wire) was used as the electrolytic cell (see Fig. 2). A Uniwatt, Beha Labor-Netzgerät (NG 394) was used as the direct current supply. As the ultrasound bath an Elmasonic S30 (Elma, Germany) apparatus was used (at a frequency of 37 kHz, with an effective ultrasonic power of 30 W and a peak of 240 W).

### 4.2. General procedure

The electrolytic cell was filled with 10 mL of an acetonitrile solution of LiClO<sub>4</sub> (0.1 M), 1 mmol of glycal **1** or **2** and 1.05 mmol of the corresponding nucleophile **3a–o**. The cell was placed in the ultrasound bath and constant current electrolysis (20 mA) was run 32 min (0.4 F mol<sup>-1</sup>), at room temperature. After the electrolysis was finished, the reaction mixture was left 10 min in the same bath and the solvent subsequently evaporated. The residue was diluted with 20 mL of water, the obtained mixture extracted with three 20 mL portions of ethyl acetate and the collected organic layers dried overnight (anhydrous sodium sulfate). After evaporation of the solvent the crude reaction product was purified by column chromatography to give the corresponding pseudoglycals **4a–o** and **5a–o**, respectively. All predominant diastereoisomers ( $\alpha$ -anomers) were isolated as pure compounds.  $\beta$ -Anomers were isolated in pure form in only five cases ( $\beta$ -**4h**,  $\beta$ -**4i**,  $\beta$ -**4k**,  $\beta$ -**4n**, and  $\beta$ -**5m**). The NMR spectral data for the other  $\beta$ -anomers were estimated from the spectra of anomer mixtures.

### 4.3. Structure assignments of the new compounds

Spectral data of the known compounds were in complete agreement with those published previously (**4a**,<sup>33,43,44</sup> **4d**,<sup>33,43,45</sup> **4g**,<sup>33,43,45</sup> **4o**,<sup>33,44</sup> **5d**<sup>46</sup> and **5o**<sup>47</sup>), whereas the data confirming the structures of the new ones follow.

#### 4.3.1. *o*-Tolyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -**4e**)

Transparent colorless crystals; mp. 51 °C; IR (KBr,  $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 2952, 2927, 1737, 1378, 1238, 1070, 1059, 1038, 786; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.66–7.59 (m, 1H, H-6'), 7.22–7.13 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 6.08 (ddd,  $J=10.1, 3.2, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.87 (dt,  $J=10.1, 1.8$  Hz, 1H, H-3), 5.73 (dt,  $J=3.3, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.38 (dq,  $J=9.4, 2.0$  Hz, 1H, H-4), 4.45 (ddd,  $J=9.4, 5.8, 2.5$  Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd,  $J=12.1, 5.8$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4.18 (dd,  $J=12.1, 2.5$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2.44 (s, 3H, –CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>–CO–O–), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>–CO–OCH<sub>2</sub>–); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170.7 (CH<sub>3</sub>–CO–OCH<sub>2</sub>–), 170.3 (CH<sub>3</sub>–CO–O–), 139.3 (C-2'), 134.2 (C-1'), 132.3 (C-6'), 130.3 (C-3'), 128.9 (C-2), 127.7 (C-4'), 127.5 (C-3), 126.7 (C-5'), 83.3 (C-1), 67.6 (C-5), 65.2 (C-4), 63.1 (C-6), 21.0 (CH<sub>3</sub>–CO–O–), 20.8 (–CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>–CO–OCH<sub>2</sub>–); Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S: C, 60.70; H, 5.99; O, 23.78; S, 9.53%. Found: C, 60.65; H, 6.11; S, 9.48%.

#### 4.3.2. *o*-Tolyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -4e)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65–7.60 (m, 1H, H-6'), 7.20–7.11 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 5.98 (dt,  $J=10.2$ , 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt,  $J=10.2$ , 2.4 Hz, 1H, H-3), 5.63 (ddd,  $J=2.4$ , 2.0, 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.21 (dddd,  $J=7.5$ , 2.4, 2.0, 1.8 Hz, 1H, H-4), 4.29 (dd,  $J=12.0$ , 5.6 Hz, 1H, C-6HaHb), 4.25 (dd,  $J=12.0$ , 4.1 Hz, 1H, C-6HaHb), 3.90 (ddd,  $J=7.5$ , 5.6, 4.1 Hz, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 140.0 (C-2'), 132.9 (C-6'), 131.5 (C-1'), 130.3 (C-3'), 129.9 (C-2), 127.9 (C-4'), 127.2 (C-3), 126.4 (C-5'), 81.4 (C-1), 74.9 (C-5), 64.7 (C-4), 63.3 (C-6), 21.0 ( $-\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ).

#### 4.3.3. *m*-Tolyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -4f)

Colorless oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3054, 3014, 2954, 1739, 1592, 1475, 1369, 1222, 1078, 1047, 789;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.31 (m, 2H, H-2', 6'), 7.20 (pseudo t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5'), 7.09 (pseudo dsxtet,  $J=7.5$ , 0.7 Hz, 1H, H-4'), 6.06 (ddd,  $J=10.1$ , 3.2, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.85 (dt,  $J=10.1$ , 1.7 Hz, 1H, H-3), 5.76 (dt,  $J=3.2$ , 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.38 (dq,  $J=9.4$ , 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.46 (ddd,  $J=9.4$ , 5.5, 2.7 Hz, 1H, H-5), 4.31 (dd,  $J=12.1$ , 5.5 Hz, 1H, C-6HaHb), 4.21 (dd,  $J=12.0$ , 2.7 Hz, 1H, C-6HaHb), 2.34 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 170.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 138.7 (C-3'), 134.5 (C-1'), 132.2, 128.7, 128.7, 128.6, 128.4, 127.5 (C-2', 4', 5', 6' and C-2, 3), 83.7 (C-1), 67.3 (C-5), 65.1 (C-4), 63.0 (C-6), 21.3 ( $-\text{CH}_3$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ : C, 60.70; H, 5.99; O, 23.78; S, 9.53%. Found: C, 60.74; H, 5.91; S, 9.58%.

#### 4.3.4. *m*-Tolyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -4f)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.31 (m, 2H, H-2', 6'), 7.18 (pseudo t,  $J=7.2$  Hz, 1H, H-5'), 7.09 (pseudo dsxtet,  $J=7.5$ , 0.7 Hz, 1H, H-4'), 5.97 (dt,  $J=10.2$ , 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.82 (dt,  $J=10.2$ , 2.4 Hz, 1H, H-3), 5.64 (ddd,  $J=2.4$ , 2.0, 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.21 (dddd,  $J=7.4$ , 2.4, 2.0, 1.7 Hz, 1H, H-4), 4.32 (dd,  $J=12.0$ , 5.2 Hz, 1H, C-6HaHb), 4.24 (dd,  $J=12.0$ , 4.5 Hz, 1H, C-6HaHb), 3.92 (ddd,  $J=7.4$ , 5.2, 4.5 Hz, 1H, H-5), 2.34 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ).

#### 4.3.5. *p*-tert-Butylphenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -4h)

Colorless crystals; mp. 51 °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2961, 2905, 2870, 1740, 1592, 1368, 1223, 1078, 1048, 830, 788;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51–7.45 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.36–7.30 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6.05 (ddd,  $J=10.1$ , 3.2, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.84 (dt,  $J=10.1$ , 1.8 Hz, 1H, H-3), 5.71 (dt,  $J=3.2$ , 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.38 (dq,  $J=9.5$ , 2.0 Hz, 1H, H-4), 4.48 (ddd,  $J=9.5$ , 5.7, 2.6 Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd,  $J=12.1$ , 5.7 Hz, 1H, C-6HaHb), 4.22 (dd,  $J=12.1$ , 2.6 Hz, 1H, C-6HaHb), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 1.31 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 170.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 151.1 (C-4'), 132.0 (C-2'), 131.2 (C-1'), 128.8 (C-2), 127.5 (C-3), 126.0 (C-3'), 84.0 (C-1), 67.4 (C-5), 65.3 (C-4), 63.2 (C-6), 34.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$ : C, 63.47; H, 6.92; O, 21.14; S, 8.47%. Found: C, 63.37; H, 6.97; S, 8.49%.

#### 4.3.6. *p*-tert-Butylphenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -4h)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50–7.43 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.35–7.30 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 5.97 (dt,  $J=10.2$ , 1.8 Hz, 1H, H-2),

5.81 (dt,  $J=10.2$ , 2.5 Hz, 1H, H-3), 5.59 (ddd,  $J=2.5$ , 2.0, 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.18 (dddd,  $J=7.4$ , 2.5, 2.0, 1.8 Hz, 1H, H-4), 4.30 (dd,  $J=11.9$ , 5.7 Hz, 1H, C-6HaHb), 4.26 (dd,  $J=11.9$ , 4.1 Hz, 1H, C-6HaHb), 3.90 (ddd,  $J=7.4$ , 5.7, 4.1 Hz, 1H, H-5), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 1.31 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 151.4 (C-4'), 132.8 (C-2'), 130.0 (C-2), 129.3 (C-1'), 127.1 (C-3), 125.8 (C-3'), 81.8 (C-1), 74.9 (C-5), 64.7 (C-4), 63.4 (C-6), 31.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 29.7 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ).

#### 4.3.7. *o*-Fluorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -4i)

Microcrystalline whitish solid; mp. 82 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2977, 2952, 2920, 2851, 1745, 1645, 1475, 1383, 1242, 1224, 1068, 1043, 783, 764;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (td,  $J_{\text{H-H}}=7.9$ , 1.8 Hz, 1H, H-5'), 7.31 (dddd,  $J_{\text{H-H}}=8.9$ , 7.9, 1.8 Hz,  $J_{\text{H-F}}=5.1$  Hz, 1H, H-4'), 7.17–7.03 (m, 2H, H-3', 6'), 6.09 (ddd,  $J=10.1$ , 3.1, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.90 (dt,  $J=10.1$ , 1.7 Hz, 1H, H-3), 5.78 (dt,  $J=3.1$ , 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.40 (dq,  $J=9.5$ , 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.49 (ddd,  $J=9.5$ , 5.3, 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd,  $J=12.2$ , 5.3 Hz, 1H, C-6HaHb), 4.16 (dd,  $J=12.2$ , 2.5 Hz, 1H, C-6HaHb), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 170.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 162.0 (d,  $^1J_{\text{H-F}}=246.1$  Hz, C-2'), 135.1 (d,  $^4J_{\text{H-F}}=0.8$  Hz, C-5'), 130.1 (d,  $^3J_{\text{H-F}}=8.0$  Hz, C-6'), 128.2, 128.1 (C-2, 3), 124.6 (d,  $^3J_{\text{H-F}}=3.9$  Hz, C-4'), 121.0 (d,  $^2J_{\text{H-F}}=18.2$  Hz, C-1'), 115.8 (d,  $^2J_{\text{H-F}}=23.0$  Hz, C-3'), 82.9 (d,  $^4J_{\text{H-F}}=1.7$  Hz, C-1), 67.4 (C-5), 65.0 (C-4), 62.8 (C-6), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_5\text{S}$ : C, 56.46; H, 5.03; F, 5.58; O, 23.50; S, 9.42%. Found: C, 56.37; H, 4.92; S, 9.37%.

#### 4.3.8. *o*-Fluorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -4i)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (td,  $J=7.6$ , 1.8 Hz, 1H, H-5'), 7.32 (dddd,  $J_{\text{H-H}}=8.1$ , 7.6, 1.8 Hz,  $J_{\text{H-F}}=5.1$  Hz, 1H, H-4'), 7.14–7.05 (m, 2H, H-3', 6'), 6.00 (dt,  $J=10.2$ , 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.82 (dt,  $J=10.2$ , 2.4 Hz, 1H, H-3), 5.65 (ddd,  $J=2.4$ , 2.0, 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.11 (dddd,  $J=7.4$ , 2.4, 2.0, 1.8 Hz, 1H, H-4), 4.34–4.25 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3.89 (pseudo dt,  $J=7.4$ , 4.8 Hz, 1H, H-5), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 162.1 (d,  $^1J_{\text{H-F}}=246.7$  Hz, C-2'), 135.9 (d,  $^4J_{\text{H-F}}=0.5$  Hz, C-5'), 130.5 (d,  $^3J_{\text{H-F}}=8.0$  Hz, C-4'), 129.5 (C-2), 128.2 (d,  $^2J_{\text{H-F}}=10.5$  Hz, C-1'), 127.6 (C-3), 124.3 (d,  $^3J_{\text{H-F}}=3.8$  Hz, C-6'), 115.8 (d,  $^2J_{\text{H-F}}=23.1$  Hz, C-3'), 80.8 (d,  $^4J_{\text{H-F}}=1.7$  Hz, C-1), 74.8 (C-5), 64.3 (C-4), 63.2 (C-6), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ).

#### 4.3.9. *m*-Fluorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -4j)

Microcrystalline whitish solid; mp. 58 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3071, 2995, 2927, 1742, 1597, 1580, 1475, 1371, 1255, 1238, 1219, 1085, 1071, 1034, 881, 786;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.21 (m, 3H, Ar), 7.06–6.91 (m, 1H, Ar), 6.05 (ddd,  $J=10.1$ , 3.1, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.89 (dt,  $J=10.1$ , 1.7 Hz, 1H, H-3), 5.78 (dt,  $J=3.1$ , 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.37 (dq,  $J=9.4$ , 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.46 (ddd,  $J=9.4$ , 5.8, 3.3 Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd,  $J=12.0$ , 5.8 Hz, 1H, C-6HaHb), 4.20 (dd,  $J=12.0$ , 3.3 Hz, 1H, C-6HaHb), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ), 170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 162.5 (d,  $^1J_{\text{H-F}}=248.6$  Hz, C-3'), 136.9 (d,  $^3J_{\text{H-F}}=8.0$  Hz, C-1'), 130.0 (d,  $^3J_{\text{H-F}}=8.5$  Hz, C-5'), 128.1 (C-2), 128.0 (C-3), 126.9 (d,  $^4J_{\text{H-F}}=3.1$  Hz, C-6'), 118.4 (d,  $^2J_{\text{H-F}}=22.6$  Hz, C-2'), 114.5 (d,  $^2J_{\text{H-F}}=21.2$  Hz, C-4'), 83.3 (C-1), 67.4 (C-5), 65.1 (C-4), 63.0 (C-6), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2-$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_5\text{S}$ : C, 56.46; H, 5.03; F, 5.58; O, 23.50; S, 9.42%. Found: C, 56.45; H, 5.03; S, 9.44%.

4.3.10. *m*-Fluorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -**4j**)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.30 (m, 1H, H-2'), 7.30–7.21 (m, 2H, H-5', 6'), 7.03–6.93 (m, 1H, H-4'), 5.96 (dt,  $J=10.2, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.86 (dt,  $J=10.2, 2.4$  Hz, 1H, H-3), 5.67 (ddd,  $J=2.4, 2.0, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.22 (dddd,  $J=7.6, 2.4, 2.0, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 4.34–4.28 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3.95 (pseudo dt,  $J=7.6, 4.8$  Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 162.5 (d,  $^1J_{\text{H-F}}=247.9$  Hz, C-3'), 135.4 (d,  $^3J_{\text{H-F}}=8.0$  Hz, C-1'), 129.9 (d,  $^3J_{\text{H-F}}=8.3$  Hz, C-5'), 129.4 (C-2), 127.7 (C-3), 127.5 (d,  $^4J_{\text{H-F}}=3.1$  Hz, C-6'), 118.8 (d,  $^2J_{\text{H-F}}=22.8$  Hz, C-2'), 114.8 (d,  $^2J_{\text{H-F}}=21.2$  Hz, C-4'), 81.2 (C-1), 74.9 (C-5), 64.4 (C-4), 63.1 (C-6), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ).

4.3.11. *p*-Fluorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -**4k**)

Yellowish oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3096, 3068, 2955, 1738, 1589, 1490, 1369, 1219, 1077, 1046, 1014, 831;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62–7.47 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.12–6.91 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6.05 (ddd,  $J=10.1, 3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.87 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.66 (dt,  $J=3.1, 1.6$  Hz, 1H, H-1), 5.38 (dq,  $J=9.5, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.47 (ddd,  $J=9.5, 4.4, 3.7$  Hz, 1H, H-5), 4.28 (dd,  $J=12.2, 4.4$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4.23 (dd,  $J=12.2, 3.7$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 162.7 (d,  $J=248.2$  Hz, C-4'), 134.5 (d,  $J=8.2$  Hz, C-2'), 129.7 (d,  $J=3.4$  Hz, C-1'), 128.3 (C-2), 127.8 (C-3), 116.0 (d,  $J=21.9$  Hz, C-3'), 84.1 (C-1), 67.3 (C-5), 65.1 (C-4), 63.2 (C-6), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_5\text{S}$ : C, 56.46; H, 5.03; F, 5.58; O, 23.50; S, 9.42%. Found: C, 56.42; H, 5.05; S, 9.44%.

4.3.12. *p*-Fluorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -**4k**)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.59–7.46 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.08–6.93 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 5.93 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.79 (dt,  $J=10.1, 2.2$  Hz, 1H, H-3), 5.55 (ddd,  $J=2.2, 2.1, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.13 (dddd,  $J=7.6, 2.3, 2.2, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 4.27–4.23 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3.88 (pseudo dt,  $J=7.6, 4.6$  Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ).

4.3.13. *o*-Chlorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -**4l**)

Microcrystalline whitish solid; mp. 63 °C. IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2953, 2927, 2852, 1735, 1455, 1384, 1252, 1238, 1222, 1069, 1035, 787, 757;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75–7.64 (m, ABMX, 1H, H-3'), 7.46–7.35 (m, ABMX, 1H, H-6'), 7.31–7.15 (m, ABMX, 2H, H-4', 5'), 6.10 (ddd,  $J=9.9, 3.3, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.91 (dt,  $J=9.9, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.87 (dt,  $J=3.3, 1.6$  Hz, 1H, H-1), 5.41 (dq,  $J=9.4, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.45 (ddd,  $J=9.4, 5.4, 2.4$  Hz, 1H, H-5), 4.31 (dd,  $J=12.1, 5.4$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4.16 (dd,  $J=12.1, 2.4$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 135.3 (C-2'), 133.9 (C-1'), 132.5 (C-3'), 129.7 (C-6'), 128.4 (C-2), 128.3 (C-3), 128.1 (C-5'), 127.3 (C-4'), 82.3 (C-1), 67.7 (C-5), 64.9 (C-4), 62.8 (C-6), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S}$ : C, 53.86; H, 4.80; Cl, 9.94; O, 22.42; S, 8.99%. Found: C, 53.91; H, 4.76; S, 9.07%.

4.3.14. *o*-Chlorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -**4l**)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75–7.69 (m, ABMX, 1H, H-3'), 7.46–7.36 (m, ABMX, 1H, H-6'), 7.24–7.15 (m, ABMX, 2H, H-4', 5'), 6.05 (dt,  $J=10.2, 1.8$  Hz, 1H, H-2), 5.90 (dt,  $J=10.2, 2.5$  Hz, 1H, H-3), 5.76 (ddd,  $J=2.5, 2.2, 1.8$  Hz, 1H, H-1), 5.23 (dddd,  $J=7.1, 2.5, 2.2,$

1.8 Hz, 1H, H-4), 4.34–4.29 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3.97 (pseudo dt,  $J=7.1, 5.2$  Hz, 1H, H-5), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170.2 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 135.2 (C-2'), 132.9 (C-1'), 132.6 (C-3'), 129.7 (C-6'), 129.3 (C-2), 128.5 (C-5'), 127.5 (C-3), 127.1 (C-4'), 80.3 (C-1), 74.7 (C-5), 64.4 (C-4), 63.2 (C-6), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ).

4.3.15. *m*-Chlorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -**4m**)

Colorless crystals; mp. 69 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2991, 2954, 2929, 1742, 1729, 1578, 1403, 1384, 1377, 1228, 1207, 1068, 1048, 1015, 784, 773;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (pseudo td,  $J=1.7, 0.6$  Hz, 1H, H-2'), 7.48–7.36 (m, 1H, Ar), 7.30–7.21 (m, 2H, Ar), 6.05 (ddd,  $J=10.1, 3.1, 1.8$  Hz, 1H, H-2), 5.88 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.77 (dt,  $J=3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-1), 5.36 (dq,  $J=9.4, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.44 (ddd,  $J=9.4, 5.5, 3.4$  Hz, 1H, H-5), 4.29 (dd,  $J=12.1, 5.5$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4.23 (dd,  $J=12.1, 3.4$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 136.8 (C-3'), 134.5 (C-1'), 131.2, 129.9, 129.5, 128.1, 128.0, 127.7 (C-2', 4', 5', 6' and C-2, 3), 83.4 (C-1), 67.5 (C-5), 65.0 (C-4), 63.0 (C-6), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S}$ : C, 53.86; H, 4.80; Cl, 9.94; O, 22.42; S, 8.99%. Found: C, 53.79; H, 4.84; S, 8.95%.

4.3.16. *m*-Chlorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -**4m**)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60–7.56 (m, 1H, Ar), 7.40–7.36 (m, 1H, Ar), 7.25–7.18 (m, 2H, Ar), 5.95 (dt,  $J=10.2, 1.6$  Hz, 1H, H-2), 5.82 (dt,  $J=10.2, 2.2$  Hz, 1H, H-3), 5.67 (ddd,  $J=2.2, 2.0, 1.6$  Hz, 1H, H-1), 5.22 (dddd,  $J=7.5, 2.2, 2.0, 1.6$  Hz, 1H, H-4), 4.31–4.26 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3.95 (pseudo dt,  $J=7.5, 4.8$  Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ).

4.3.17. *p*-Chlorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\alpha$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -**4n**)

Colorless crystals; mp. 71 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2960, 2927, 2903, 1746, 1731, 1478, 1374, 1060, 1043, 1014, 830, 818, 785;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51–7.46 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.31–7.26 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6.04 (ddd,  $J=10.1, 3.2, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.88 (dt,  $J=10.1, 1.8$  Hz, 1H, H-3), 5.71 (dt,  $J=3.2, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.38 (dq,  $J=9.5, 2.0$  Hz, 1H, H-4), 4.44 (ddd,  $J=9.5, 5.6, 2.9$  Hz, 1H, H-5), 4.27 (dd,  $J=12.1, 5.6$  Hz, 1H, C-6HaHb), 4.22 (dd,  $J=12.1, 2.9$  Hz, 1H, C-6HaHb), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170.3 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 134.0 (C-4'), 133.3 (C-1'), 133.1 (C-2'), 129.1 (C-3'), 128.2 (C-2), 128.0 (C-3), 83.7 (C-1), 67.4 (C-5), 65.1 (C-4), 63.1 (C-6), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S}$ : C, 53.86; H, 4.80; Cl, 9.94; O, 22.42; S, 8.99%. Found: C, 53.84; H, 4.78; S, 9.04%.

4.3.18. *p*-Chlorophenyl 4,6-di-*O*-acetyl-2,3-dideoxy-1-thio- $\beta$ -*D*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -**4n**)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50–7.45 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.30–7.25 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 5.93 (dt,  $J=10.2, 1.8$  Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt,  $J=10.2, 2.4$  Hz, 1H, H-3), 5.60 (ddd,  $J=2.4, 2.0, 1.8$  Hz, 1H, H-1), 5.18 (dddd,  $J=7.5, 2.4, 2.0, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 4.31–4.28 (m, ABX, 2H, C-6HaHb), 3.91 (ddd,  $J=7.5, 5.1, 4.4$  Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.7 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ), 170.1 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 134.3 (C-4'), 134.1 (C-2'), 131.1 (C-1'), 129.5 (C-2), 128.9 (C-3'), 127.6 (C-3), 81.3 (C-1), 74.9 (C-5), 64.4 (C-4), 63.2 (C-6), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{-CO-OCH}_2\text{-}$ ).

#### 4.3.19. Butyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5a)

Colorless oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 2931, 2874, 1741, 1372, 1231, 1091, 1060, 1039, 916, 792;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91 (ddd,  $J=10.1, 3.0, 1.8$  Hz, 1H, H-2), 5.73 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.48 (dt,  $J=3.0, 1.8$  Hz, 1H, H-1), 5.11 (dq,  $J=9.0, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.15 (dq,  $J=9.0, 6.3$  Hz, 1H, H-5), 2.81–2.55 (m, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.71–1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.52–1.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.23 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 129.2, 127.1 (C-2, 3), 80.2 (C-1), 70.8 (C-4), 64.9 (C-5), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 13.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ : C, 58.98; H, 8.25; O, 19.64; S, 13.12%. Found: C, 59.07; H, 8.31; S, 13.07%.

#### 4.3.20. Methyl glycolyl (2'-methoxy-2'-oxoethyl) 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5b)

Colorless oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2981, 2953, 2936, 1734, 1436, 1372, 1280, 1231, 1090, 1064, 1039, 917, 782;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.92 (ddd,  $J=10.1, 2.9, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.80 (dt,  $J=10.1, 1.6$  Hz, 1H, H-3), 5.66 (ddd,  $J=2.9, 2.1, 1.6$  Hz, 1H, H-1), 5.12 (dq,  $J=9.0, 1.8$  Hz, 1H, H-4), 4.11 (dq,  $J=9.0, 6.2$  Hz, 1H, H-5), 3.75 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.50 (d,  $J=15.1$  Hz, 1H,  $\text{SCHaHbCO}$ ), 3.29 (d,  $J=15.1$  Hz, 1H,  $\text{SCHaHbCO}$ ), 2.10 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.23 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8 ( $\text{—CO—O—CH}_3$ ), 170.3 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 128.3, 127.9 (C-2, 3), 79.8 (C-1), 70.6 (C-4), 65.2 (C-5), 52.4 ( $\text{—CO—O—CH}_3$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.9 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ : C, 50.75; H, 6.20; O, 30.73; S, 12.32%. Found: C, 50.67; H, 6.11; S, 12.38%.

#### 4.3.21. 3'-Methoxy-3'-oxopropyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5c)

Yellow viscous oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2979, 2953, 2935, 1734, 1436, 1372, 1231, 1148, 1090, 1061, 1039, 916, 785;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.89 (ddd,  $J=10.1, 2.9, 1.8$  Hz, 1H, H-2), 5.75 (dt,  $J=10.2, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.51 (dt,  $J=2.9, 2.1$  Hz, 1H, H-1), 5.11 (dq,  $J=9.0, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.12 (dq,  $J=9.0, 6.3$  Hz, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.04–2.60 (m,  $\text{A}_2\text{B}_2$ , 4H,  $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.24 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2 ( $\text{—CO—O—CH}_3$ ), 170.4 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 128.7, 127.6 (C-2, 3), 80.6 (C-1), 70.7 (C-4), 65.0 (C-5), 51.7 ( $\text{—CO—O—CH}_3$ ), 35.3 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 27.2 ( $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ ), 21.0 ( $\text{O—CO—CH}_3$ ), 17.8 ( $\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ : C, 52.54; H, 6.61; O, 29.16; S, 11.69%. Found: C, 52.48; H, 6.70; S, 11.73%.

#### 4.3.22. o-Tolyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5e)

Microcrystalline colorless solid; mp. 46 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3017, 2978, 2932, 2898, 1738, 1469, 1454, 1375, 1241, 1091, 1057, 1042, 781;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66–7.55 (m, 1H, H-6'), 7.22–7.12 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 6.05 (ddd,  $J=10.1, 3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.69 (dt,  $J=3.2, 1.6$  Hz, 1H, H-1), 5.15 (dq,  $J=9.0, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.27 (dq,  $J=9.0, 6.2$  Hz, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.26 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 139.0 (C-2'), 134.7 (C-1'), 131.7, 130.1, 128.8, 127.9, 127.3, 126.6 (C-3', 4', 5', 6' and C-2, 3), 83.1 (C-1), 70.7 (C-4), 65.6 (C-5), 21.0 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ : C, 64.72; H, 6.52; O, 17.24; S, 11.52%. Found: C, 64.66; H, 6.61; S, 11.47%.

#### 4.3.23. o-Tolyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -5e)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67–7.55 (m, 1H, H-6'), 7.24–7.12 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 5.95 (dt,  $J=10.2, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.80 (dt,  $J=10.2, 2.2$  Hz, 1H, H-3), 5.61 (ddd,  $J=2.5, 2.2, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.04

(ddd,  $J=7.4, 2.5, 2.2, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 3.78 (dq,  $J=7.4, 6.3$  Hz, 1H, H-5), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.33 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### 4.3.24. m-Tolyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5f)

Colorless oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052, 2979, 2932, 1743, 1592, 1475, 1372, 1235, 1092, 1063, 1041, 787;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.29 (m, 2H, H-2', 6'), 7.20 (pseudo t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5'), 7.07 (pseudo dsextet,  $J=7.5, 0.7$  Hz, 1H, 4'), 6.02 (ddd,  $J=10.1, 3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.82 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.71 (dt,  $J=3.1, 1.6$  Hz, 1H, H-1), 5.15 (dq,  $J=9.1, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.27 (dq,  $J=9.1, 6.2$  Hz, 1H, H-5), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.28 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 138.7 (C-3'), 135.1 (C-1'), 132.0, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0 (C-2', 4', 5', 6' and C-2, 3), 83.6 (C-1), 70.7 (C-4), 65.4 (C-5), 21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ : C, 64.72; H, 6.52; O, 17.24; S, 11.52%. Found: C, 64.74; H, 6.50; S, 11.51%.

#### 4.3.25. m-Tolyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -5f)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36–7.29 (m, 2H, H-2', 6'), 7.20 (pseudo t,  $J=7.8$  Hz, 1H, H-5'), 7.07 (pseudo dsextet,  $J=7.5, 0.7$  Hz, 1H, H-4'), 5.93 (dt,  $J=10.2, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.77 (dt,  $J=10.2, 2.4$  Hz, 1H, H-3), 5.60 (ddd,  $J=2.4, 2.0, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.02 (dddd,  $J=7.9, 2.4, 2.0, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 3.78 (dq,  $J=7.9, 6.4$  Hz, 1H, H-5), 2.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.34 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### 4.3.26. p-Tolyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5g)

Whitish microcrystalline solid; mp. 77 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2982, 2970, 2929, 2874, 1728, 1494, 1396, 1373, 1237, 1096, 1071, 1042, 805, 779;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45–7.37 (m,  $\text{AA}'\text{MM}'$ , 2H, H-2'), 7.12 (m,  $\text{AA}'\text{MM}'$ , 2H, H-3'), 6.02 (ddd,  $J=10.1, 3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.81 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.64 (dt,  $J=3.1, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.14 (dq,  $J=9.1, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.28 (dq,  $J=9.1, 6.3$  Hz, 1H, H-5), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.27 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 137.5 (C-4'), 132.0 (C-2'), 131.6 (C-1'), 129.7 (C-3'), 128.6, 127.9 (C-2, 3), 84.0 (C-1), 70.7 (C-4), 65.3 (C-5), 21.1 (2C,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCOCH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ : C, 64.72; H, 6.52; O, 17.24; S, 11.52%. Found: C, 64.81; H, 6.50; S, 11.57%.

#### 4.3.27. p-Tolyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -5g)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45–7.37 (m,  $\text{AA}'\text{MM}'$ , 2H, H-2'), 7.16–7.08 (m,  $\text{AA}'\text{MM}'$ , 2H, H-3'), 5.90 (dt,  $J=10.2, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.74 (dt,  $J=10.2, 2.2$  Hz, 1H, H-3), 5.53 (ddd,  $J=2.5, 2.2, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 4.99 (dddd,  $J=7.7, 2.5, 2.2, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 3.73 (dq,  $J=7.7, 6.3$  Hz, 1H, H-5), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.32 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### 4.3.28. p-tert-Butylphenyl 4-O-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5h)

Colorless oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2963, 2904, 2870, 1741, 1489, 1372, 1231, 1090, 1061, 1039, 916, 783;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49–7.42 (m,  $\text{AA}'\text{MM}'$ , 2H, H-2'), 7.37–7.29 (m,  $\text{AA}'\text{MM}'$ , 2H, H-3'), 6.02 (ddd,  $J=10.1, 3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.81 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.67 (dt,  $J=3.1, 1.6$  Hz, 1H, H-1), 5.15 (dq,  $J=9.1, 1.9$  Hz, 1H, H-4), 4.29 (dq,  $J=9.1, 6.3$  Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.31 (s, 9H,  $3\times\text{CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.4 ( $\text{CH}_3\text{—CO—O—}$ ), 150.6 (C-4'), 131.8 (C-1'), 131.5 (C-2'), 128.7, 127.9 (C-2, 3), 126.0 (C-3'), 83.9 (C-1), 70.7 (C-4), 65.4 (C-5), 34.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.1 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); Anal.

Calcd for  $C_{18}H_{24}O_3S$ : C, 67.47; H, 7.55; O, 14.98; S, 10.01%. Found: C, 67.41; H, 7.48; S, 9.93%.

4.3.29. *p*-tert-Butylphenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -5h)

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.49–7.42 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.39–7.29 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 5.93 (dt,  $J=10.2$ , 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.77 (dt,  $J=10.2$ , 2.3 Hz, 1H, H-3), 5.56 (ddd,  $J=2.5$ , 2.3, 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.02 (dddd,  $J=7.6$ , 2.5, 2.3, 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.75 (dq,  $J=7.6$ , 6.4 Hz, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.34 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H,  $CH_3$ ), 1.28 (s, 9H,  $3 \times CH_3$ ,  $C(CH_3)_3$ ).

4.3.30. *o*-Fluorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5i)

Whitish microcrystalline solid; mp. 74 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2978, 2933, 2893, 1734, 1571, 1474, 1383, 1238, 1093, 1042, 919, 779, 751;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.59 (td,  $J=7.8$ , 2.0 Hz, 1H, H-5'), 7.36–7.23 (m, 1H, H-4'), 7.16–7.03 (m, 2H, H-3', H-6'), 6.05 (ddd,  $J=10.1$ , 3.0, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.86 (dt,  $J=10.1$ , 1.6 Hz, 1H, H-3), 5.72 (dt,  $J=3.0$ , 1.6 Hz, 1H, H-1), 5.15 (dq,  $J=9.1$ , 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.31 (dq,  $J=9.1$ , 6.2 Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.24 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.4 ( $CH_3-CO-O-$ ), 161.9 (d,  $^3J_{H-F}=245.9$  Hz, C-2'), 134.7 (d,  $^4J_{H-F}=1.1$  Hz, C-5'), 129.8 (d,  $^3J_{H-F}=8.0$  Hz, C-6'), 128.6, 128.2 (C-2, 3), 124.6 (d,  $^3J_{H-F}=3.8$  Hz, C-4'), 121.7 (d,  $^2J_{H-F}=18.1$  Hz, C-1'), 115.7 (d,  $^2J_{H-F}=23.0$  Hz, C-3'), 82.9 (d,  $^4J_{H-F}=1.6$  Hz, C-1), 70.6 (C-4), 65.6 (C-5), 21.0 ( $OCOCH_3$ ), 17.8 ( $CH_3$ ); Anal. Calcd for  $C_{14}H_{15}FO_3S$ : C, 59.56; H, 5.36; F, 6.73; O, 17.00; S, 11.36%. Found: C, 59.48; H, 5.43; S, 11.41%.

4.3.31. *o*-Fluorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -5i)

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.67–7.57 (m, 1H, H-5'), 7.36–7.27 (m, 1H, H-4'), 7.16–7.02 (m, 2H, H-3', 6'), 5.97 (dt,  $J=10.2$ , 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.78 (dt,  $J=10.2$ , 2.3 Hz, 1H, H-3), 5.62 (ddd,  $J=2.3$ , 2.0, 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.92 (dddd,  $J=7.4$ , 2.3, 2.0, 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.76 (dq,  $J=7.4$ , 6.4 Hz, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.32 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H,  $CH_3$ ).

4.3.32. *m*-Fluorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5j)

Yellowish oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3069, 2980, 2935, 2891, 1740, 1599, 1578, 1474, 1372, 1230, 1091, 1059, 1039, 879, 781;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.34–7.19 (m, 3H, Ar), 7.03–6.88 (m, 1H, Ar), 6.01 (ddd,  $J=10.0$ , 2.9, 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.85 (dt,  $J=10.1$ , 1.7 Hz, 1H, H-3), 5.75 (dt,  $J=3.1$ , 2.1 Hz, 1H, H-1), 5.16 (dq,  $J=9.1$ , 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.23 (dq,  $J=9.1$ , 6.2 Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.28 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.4 ( $CH_3-CO-O-$ ), 162.7 (d,  $^1J_{H-F}=248.4$  Hz, C-3'), 137.9 (d,  $^3J_{H-F}=7.9$  Hz, C-1'), 130.1 (d,  $^3J_{H-F}=8.5$  Hz, C-5'), 128.6, 128.1 (C-2, 3), 126.3 (d,  $^4J_{H-F}=3.0$  Hz, C-6'), 117.6 (d,  $^2J_{H-F}=22.8$  Hz, C-2'), 114.1 (d,  $^2J_{H-F}=21.2$  Hz, C-4'), 83.3 (C-1), 70.6 (C-4), 65.7 (C-5), 21.0 ( $OCOCH_3$ ), 18.0 ( $CH_3$ ); Anal. Calcd for  $C_{14}H_{15}FO_3S$ : C, 59.56; H, 5.36; F, 6.73; O, 17.00; S, 11.36%. Found: C, 59.64; H, 5.32; S, 11.43%.

4.3.33. *m*-Fluorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -5j)

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.30–7.24 (m, 3H, Ar), 7.01–6.94 (m, 1H, H-4'), 5.92 (dt,  $J=10.2$ , 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt,  $J=10.2$ , 2.3 Hz, 1H, H-3), 5.65 (ddd,  $J=2.5$ , 2.3, 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.04 (dddd,  $J=7.4$ , 2.5, 2.3, 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.80 (dq,  $J=7.4$ , 6.4 Hz, 1H, H-5), 2.08 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.35 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.4 ( $CH_3-CO-O-$ ), 162.5 (d,  $^1J_{H-F}=248.4$  Hz, C-3'), 135.7 (d,  $^3J_{H-F}=8.0$  Hz, C-1'), 130.0 (d,  $^3J_{H-F}=8.4$  Hz, C-5'), 129.4 (C-2), 128.3 (C-3), 127.4 (d,  $^4J_{H-F}=3.0$  Hz, C-6'), 118.6 (d,  $^2J_{H-F}=22.7$  Hz, C-2'), 114.6 (d,  $^2J_{H-F}=21.2$  Hz, C-4'), 81.3 (C-1), 73.5 (C-5), 69.6 (C-4), 21.1 ( $OCOCH_3$ ), 18.5 ( $CH_3$ ).

4.3.34. *p*-Fluorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5k)

Colorless oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3052, 2979, 2934, 2893, 1739, 1589, 1489, 1371, 1228, 1087, 1062, 1039, 830, 780;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.57–7.43 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.10–6.94 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6.01 (ddd,  $J=10.1$ , 3.0, 1.9 Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt,  $J=10.1$ , 1.6 Hz, 1H, H-3), 5.61 (dt,  $J=3.0$ , 2.1 Hz, 1H, H-1), 5.15 (dq,  $J=9.1$ , 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.27 (dq,  $J=9.1$ , 6.3 Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.28 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.4 ( $CH_3-CO-O-$ ), 162.6 (d,  $^1J_{H-F}=247.7$  Hz, C-4'), 134.2 (d,  $^3J_{H-F}=8.2$  Hz, C-2'), 130.3 (d,  $^4J_{H-F}=3.4$  Hz, C-1'), 128.3, 128.2 (C-2, 3), 116.0 (d,  $^2J_{H-F}=21.9$  Hz, C-3'), 84.2 (C-1), 70.6 (C-4), 65.4 (C-5), 21.1 ( $OCOCH_3$ ), 18.0 ( $CH_3$ ); Anal. Calcd for  $C_{14}H_{15}FO_3S$ : C, 59.56; H, 5.36; F, 6.73; O, 17.00; S, 11.36%. Found: C, 59.50; H, 5.33; S, 11.34%.

4.3.35. *p*-Fluorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -5k)

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.56–7.44 (m, 2H), 7.08–6.94 (m, 2H), 5.88 (dt,  $J=10.2$ , 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.75 (dt,  $J=10.2$ , 2.2 Hz, 1H, H-3), 5.51 (ddd,  $J=2.3$ , 2.2, 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.95 (dddd,  $J=7.8$ , 2.3, 2.2, 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.73 (dq,  $J=7.8$ , 6.3 Hz, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.31 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $CH_3$ ).

4.3.36. *o*-Chlorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5l)

White microcrystalline solid; mp. 64 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 2978, 2962, 2931, 2851, 1738, 1454, 1375, 1237, 1090, 1035, 916, 786, 745.  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.71–7.65 (m, ABMX, 1H, H-3'), 7.43–7.37 (m, ABMX, 1H, H-6'), 7.30–7.14 (m, ABMX, 2H, H-4', 5'), 6.06 (ddd,  $J=10.0$ , 3.1, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.88 (dt,  $J=10.0$ , 1.7 Hz, 1H, H-3), 5.82 (dt,  $J=3.1$ , 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.16 (dq,  $J=9.0$ , 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.27 (dq,  $J=9.0$ , 6.2 Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.25 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.4 ( $CH_3-CO-O-$ ), 135.1 (C-2'), 134.7 (C-1'), 132.1 (C-6'), 132.0, 129.7, 128.8, 128.1, 127.3 (C-3', 4', 5', 6' and C-2, 3), 82.4 (C-1), 70.6 (C-4), 65.9 (C-5), 21.0 ( $OCOCH_3$ ), 18.0 ( $CH_3$ ); Anal. Calcd for  $C_{14}H_{15}ClO_3S$ : C, 56.28; H, 5.06; Cl, 11.87; O, 16.06; S, 10.73%. Found: C, 56.19; H, 4.96; S, 10.63%.

4.3.37. *m*-Chlorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -5m)

Colorless viscous oil; IR (neat,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3057, 2980, 2934, 2891, 1740, 1576, 1462, 1372, 1230, 1090, 1062, 1038, 772;  $^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53–7.50 (m, 1H, H-2'), 7.44–7.34 (m, 1H, Ar), 7.28–7.21 (m, 2H, Ar), 6.01 (ddd,  $J=10.1$ , 3.0, 1.8 Hz, 1H, H-2), 5.85 (dt,  $J=10.1$ , 1.6 Hz, 1H, H-3), 5.74 (dt,  $J=3.0$ , 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.16 (dq,  $J=9.1$ , 1.9 Hz, 1H, H-4), 4.23 (dq,  $J=9.1$ , 6.2 Hz, 1H, H-5), 2.12 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.29 (d,  $J=6.2$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.4 ( $CH_3-CO-O-$ ), 137.5 (C-3'), 134.6 (C-1'), 130.7, 129.9, 129.0, 128.6, 128.1, 127.4 (C-2', 4', 5', 6' and C-2, 3), 83.4 (C-1), 70.6 (C-4), 65.7 (C-5), 21.0 ( $OCOCH_3$ ), 18.0 ( $CH_3$ ); Anal. Calcd for  $C_{14}H_{15}ClO_3S$ : C, 56.28; H, 5.06; Cl, 11.87; O, 16.06; S, 10.73%. Found: C, 56.27; H, 5.13; S, 10.79%.

4.3.38. *m*-Chlorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -*L*-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -5m)

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.56–7.51 (m, 1H, H-2'), 7.43–7.37 (m, 1H, Ar), 7.28–7.20 (m, 2H, Ar), 5.92 (dt,  $J=10.2$ , 1.7 Hz, 1H, H-2), 5.83 (dt,  $J=10.2$ , 2.3 Hz, 1H, H-3), 5.63 (ddd,  $J=2.4$ , 2.3, 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.02 (dddd,  $J=7.4$ , 2.4, 2.3, 1.7 Hz, 1H, H-4), 3.80 (dq,  $J=7.4$ , 6.4 Hz, 1H, H-5), 2.08 (s, 3H,  $OCOCH_3$ ), 1.35 (d,  $J=6.4$  Hz, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  170.3 ( $CH_3-CO-O-$ ), 135.1 (C-3'), 133.5 (C-1'), 131.6 (C-2'), 130.0 (C-Ar), 129.8 (C-Ar), 129.4 (C-2), 128.2 (C-3), 127.8 (C-Ar), 81.3 (C-1), 73.5 (C-5), 69.5 (C-4), 21.1 ( $OCOCH_3$ ), 18.5 ( $CH_3$ ).

#### 4.3.39. *p*-Chlorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\alpha$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\alpha$ -**5n**)

White microcrystalline solid; mp. 78 °C; IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2982, 2969, 2931, 2874, 1732, 1479, 1371, 1230, 1092, 1072, 1043, 815, 782.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.47–7.42 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.30–7.26 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 6.00 (ddd,  $J=10.1, 3.1, 1.9$  Hz, 1H, H-2), 5.84 (dt,  $J=10.1, 1.7$  Hz, 1H, H-3), 5.67 (dt,  $J=3.1, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 5.15 (dq,  $J=9.1, 2.0$  Hz, 1H, H-4), 4.24 (dq,  $J=9.1, 6.3$  Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.27 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5 ( $\text{CH}_3\text{-CO-O-}$ ), 133.9 (C-4'), 133.6 (C-1'), 132.7 (C-2'), 129.1 (C-3'), 128.4 (C-3), 128.2 (C-2), 83.7 (C-1), 70.6 (C-4), 65.6 (C-5), 21.1 ( $\text{OCOCH}_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_3$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$ : C, 56.28; H, 5.06; Cl, 11.87; O, 16.06; S, 10.73%. Found: C, 56.21; H, 5.11; S, 10.68%.

#### 4.3.40. *p*-Chlorophenyl 4-*O*-acetyl-1-thio-2,4,6-tridideoxy- $\beta$ -L-erythro-hex-2-enopyranoside ( $\beta$ -**5n**)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49–7.40 (m, AA'MM', 2H, H-2'), 7.32–7.23 (m, AA'MM', 2H, H-3'), 5.89 (dt,  $J=10.2, 1.7$  Hz, 1H, H-2), 5.79 (dt,  $J=10.2, 2.3$  Hz, 1H, H-3), 5.56 (ddd,  $J=2.5, 2.3, 1.7$  Hz, 1H, H-1), 4.99 (dddd,  $J=7.6, 2.5, 2.3, 1.7$  Hz, 1H, H-4), 3.75 (dq,  $J=7.6, 6.3$  Hz, 1H, H-5), 2.06 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 1.32 (d,  $J=6.3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### 4.4. X-ray crystallographic analysis of **4m** and **4n**

Single-crystal X-ray diffraction data for **4m** and **4n** were collected at room temperature on an Agilent Gemini S diffractometer equipped with Mo  $K\alpha$  radiation ( $\lambda=0.71073$  Å). Data reduction and empirical absorption corrections were performed with CrysalisPro.<sup>48</sup> Crystal structure was solved by direct methods, using SIR2002<sup>49</sup> and refined using SHELXL-97 program<sup>50</sup> by full-matrix least-squares on  $F^2$ .

In both crystal structures all H-atoms bound with aromatic C-atoms as well as H-atoms attached to the C2 and C3 were placed geometrically and refined using a riding model with C–H=0.93 Å and  $U_{\text{iso}}(\text{H})=1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$ . The hydrogen atoms from methine, methylene and methyl groups were placed at geometrically idealized positions with C–H distances fixed to 0.98, 0.97 and 0.96 Å respectively. Their isotropic displacement parameters were set equal to  $1.2U_{\text{eq}}$  and  $1.5U_{\text{eq}}$  of the parent C atoms.

Selected crystallographic data for **4m**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_6\text{S}$ ,  $M=356.81$ , colorless prismatic crystals,  $D_{\text{calcd}}=1.387$   $\text{Mg m}^{-3}$ , triclinic crystal system, space group P1,  $Z=1$ , final R indicates  $R_1/wR_2$  ( $I \geq 2\sigma_I$ ) = 0.0456/0.1027 (210 parameters and 3810 independent reflections), GOF=1.055. Selected crystallographic data for **4n**:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClO}_6\text{S}$ ,  $M=356.81$ , colorless prismatic crystals,  $D_{\text{calcd}}=1.360$   $\text{Mg m}^{-3}$ , monoclinic crystal system, space group P2<sub>1</sub>,  $Z=2$ , final R indicates  $R_1/wR_2$  ( $I \geq 2\sigma_I$ ) = 0.0492/0.0943 (210 parameters and 3046 independent reflections), GOF=1.049.

#### Acknowledgments

Financial support from the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia (Grant No. 172034) is gratefully acknowledged.

#### Supplementary data

Comparative tables of the assigned  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data for **4a–n** and **5a–n**. Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC Nos. 1012695 and 1012696 for compounds **4m** and **4n**, respectively. These data can be obtained free of charge via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif). Supplementary data related

to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2015.02.001>.

#### References

- Stick RV, Williams SJ, editors. *Carbohydrates: the essential molecules of life*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2009.
- Sinnott ML. *Carbohydrate chemistry and biochemistry: structure and mechanism*. 2nd ed. Cambridge, U.K.: Royal Society of Chemistry; 2013.
- Levy DE, Fügedi P, editors. *The organic chemistry of sugars*. Boca Raton: CRC Press; 2006.
- Hanesian S. The total synthesis of natural products: the 'Chiron' approach. In: Baldwin JE, editor. *Organic chemistry series*, vol. 3. Oxford: Pergamon Press; 1983.
- Boons G-J, Hale KJ. *Organic synthesis with carbohydrates*. Sheffield: Sheffield Academic Press Ltd.; 2000.
- El Ashry ESH, Nemr AE. *Synthesis of naturally occurring nitrogen heterocycles from carbohydrates*. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
- El Ashry ESH. Heterocycles from carbohydrate precursors. In: Gupta RR, editor. *Topics in heterocyclic chemistry*. Berlin Heidelberg: Springer; 2007.
- Wong C-H, editor. *Carbohydrate-based drug discovery*. Weinheim: Wiley-VCH; 2003.
- Boysen MMK, editor. *Carbohydrates – tools for stereoselective synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH; 2013.
- Ferrier RJ. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 1969;**24**:199–266.
- Danishesky SJ, Bilodeau MT. *Angew Chem Int Ed Engl* 1996;**35**:1380–419.
- Ferrier RJ, Hoberg JO. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 2003;**58**:55–120.
- Hotha S, Tripathi A. *J Comb Chem* 2005;**7**:968–76.
- Tolstikov AG, Tolstikov GA. *Rus J Bioorg Chem* 2007;**33**:3–23.
- Ferrier RJ, Overend WG, Ryan AE. *J Chem Soc C* 1962:3667–70.
- Ferrier RJ, Prasad N. *J Chem Soc C* 1969:570–5.
- Ferrier RJ. *Top Curr Chem* 2001;**215**:153–75.
- Ferrier RJ, Zubkov OA. *Org React* 2003;**62**:569–736.
- Ansari AA, Lahiri R, Vankar YD. *ARKIVOC* 2013;(ii):316–62.
- Gómez AM, Lobo F, Uriel C, López JC. *Eur J Org Chem* 2013:7221–62.
- Curini M, Rosati O, Costantino U. *Curr Org Chem* 2004;**8**:591–606.
- Firouzabadi H, Jafarpour M. *J Iran Chem Soc* 2008;**5**:159–83.
- Zhang Z-H, Li T-S. *Curr Org Chem* 2009;**13**:1–30.
- Smitha G, Chandrasekhar S, Reddy SS. *Synthesis* 2009:829–55.
- Vukićević RD, Konstantinović S, Mihailović M Lj. *Tetrahedron* 1991;**47**:859–65.
- Stevanović D, Pejović A, Damljanović I, Vukićević M, Dobrikov G, Dimitrov V, et al. *Helv Chim Acta* 2013;**96**:1103–10.
- Predojević J, Vukićević MD, Wurst K, Ongania K-H, Laus G, Vukićević RD. *Carbohydr Res* 2004;**339**:37–41.
- Colović M, Vukićević MD, Segan D, Manojlović D, Sojic N, Somsák L, et al. *Adv Synth Catal* 2008;**350**:29–34.
- Damljanović I, Vukićević MD, Manojlović D, Sojic N, Buriez O, Vukićević RD. *Electrochim Acta* 2010;**55**:965–9.
- Damljanović I, Stevanović D, Vukićević, Vukićević RD. *Carbohydr Res* 2011;**346**:2683–7.
- Vukićević RD, Konstantinović S, Mihailović M Lj, Joksović Lj, Marković Z. *Bull Chem Soc Jpn* 1998;**71**:899–904.
- Vukićević MD, Ratković ZR, Teodorović AV, Stojanović GS, Vukićević RD. *Tetrahedron* 2002;**58**:9001–6.
- Stevanović D, Pejović A, Damljanović I, Vukićević M, Bogdanović GA, Vukićević RD. *Tetrahedron Lett* 2012;**53**:6257–60.
- Swamy NR, Srinivasulu M, Reddy TS, Goud TV, Venkateswarlu Y. *J Carb Chem* 2004;**23**:435–41.
- Smitha G, Reddy CS. *Synthesis* 2004:834–6.
- Rosati O, Curini M, Messina F, Marcotullio MC, Cravotto G. *Catal Lett* 2013;**143**:169–75.
- Blattner R, Ferrier RJ, Furneaux RH. *Tetrahedron Asymmetry* 2000;**11**:379–83.
- Clark RJH, Bradley DC, Thornton P. The chemistry of titanium, zirconium and hafnium. In: Bailar Jr JC, Emelius HJ, Nyholm R, Trotman-Dickenson AF, editors. *Comprehensive inorganic chemistry*. Oxford: Pergamon Press; 1975. p. 434. Chapters 32–33.
- Babaeva VN, Rosolovskii V Ya. *Izv Akad Nauk SSSR Ser Khim* 1977:495–9.
- Chaudhry SC, Verma C, Bhatt SS, Sharma N. *Synth React Inorganic Met Org Chem* 2007;**37**:249–53.
- Farrugia LJ. *J Appl Crystallogr* 2012;**45**:849–54.
- Flack HD. *Acta Crystallogr* 1983;**A39**:876–81.
- Reddy BVS, Divyavani Ch, Yadav JS. *Synthesis* 2010:1617–20.
- Balamurugan R, Koppolu SR. *Tetrahedron* 2009;**65**:8139–42.
- Yadav JS, Reddy BVS, Geetha V. *Synth Commun* 2003;**33**:717–22.
- Wittman MD, Halcomb RL, Danishesky SJ. *J Org Chem* 1990;**55**:1979–81.
- Ghosh R, De D, Shown B, Moiti SB. *Carbohydr Res* 1999;**321**:1–3.
- Agilent. *Crysalis PRO*. Yarnton, Oxfordshire, England: Agilent Technologies; 2013.
- Burla MC, Camalli M, Carrozzini B, Cascarano GL, Giacovazzo C, Polidori G, et al. *J Appl Crystallogr* 2003;**36**:1103.
- Sheldrick GM. *Acta Crystallogr* 2008;**A64**:112–22.



ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Драгана Стевановић  
број уписа 16/08

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Примена анодне оксидације хлорида бромида и  
цирковијума у органској синтези

- 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 аутора

У Крагујевцу, 03.03.2015.

Драгана Стевановић

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Драгана Стевановић  
Број уписа 16/08  
Студијски програм Докторске академске студије  
Наслов рада Примена енодне оксидације хлорида, бромида и цијанидура у органској синтези  
Ментор др Растко Д. Вукићевић

Потписани Драгана Стевановић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

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 Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 03.03.2015.

Драгана Стевановић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Примена знодне оксидације хлорида, бромида и циркоњума  
у органској синтези  
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 Крагујевцу 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, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 03.03.2015.

*Драгана Сосвањковић*