



Универзитет у Крагујевцу  
Природно-математички факултет

Иван Дамљановић

# Електрохемијско брмовање естрогена и заштићених гликала

Докторска дисертација

Крагујевац, 2012.

*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 и руководио његовом израдом. Овим путем му се захваљујем на великој и несебичној помоћи и подршци коју је ми је пружио у свим фазама израде ове дисертације.*

*Захвалност дугујем и др Драгану Манојловићу, ванредном професору Хемијског факултета у Београду, др Нику Радуловићу, доценту Природно-математичког факултета у Нишу и др Александру Теодоровићу, редовном професору Природно-математичког факултета у Крагујевцу за корисне савете и сугестије током писања ове дисертације.*

*Посебно се захваљујем колегама из лабораторије, др Мирјани Вукићевић, ванредном професору Медицинског факултета у Крагујевцу, мр Данијели Илић-Коматини, асистенту Факултета техничких наука у Косовској Митровици и Драгани Стевановић и Анки Пејовић, истраживачима у Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Захвалан сам и свим запосленима у Институту за хемију, Природно-математичког факултета у Крагујевцу који су на било који начин допринели изради овог рада.*

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

*Највећу захвалност дугујем својој породици која је имала стрпљења и разумевања за све моје време потрошено на израду и писање, која ми је увек пружала безусловну помоћ, подршку и била огроман мотив за „корак даље“.*

# Садржај

Увод	1
<b>Општи део</b>	<b>3</b>
<b>1 Циклична волтаметрија</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Једноставне реакције трансфера електрона</b>	<b>6</b>
1.1.1 Реверзибилни трансфер електрона	9
1.1.2 Квази-реверзибилни трансфер електрона	12
1.1.3 Иреверзибилни трансфер електрона	13
<b>1.2 Трансфери електрона праћени хемијским реакцијама</b>	<b>15</b>
1.2.1 Трансфер електрона праћен иреверзибилном реакцијом	16
1.2.1.1 Кинетичка класификација простих иреверзибилних пратећих реакција	17
1.2.1.2 Иреверзибилне пратеће реакције - мешовита дифузиона и кинетичка контрола (циклична волтаметрија, и деривативна циклична волтаметрија)	20
1.2.1.3 Иреверзибилне пратеће реакције, чисто кинетичка контрола (волтаметрија са линеарном променом потенцијала)	26
1.2.2 Трансфер електрона праћен реверзибилном хемијском реакцијом	30
1.2.3 Трансфер електрона праћен иреверзибилном хемијском реакцијом, предпик метод	38
1.2.4 Трансфер електрона праћен иреверзибилне хемијском реакцијом, редокс катализа	39
<b>Наши радови</b>	<b>44</b>
<b>2 Електрохемијско бромовање естрогена и заштићених гликала</b>	<b>45</b>
2.1 Електрохемијско бромовање естрогена	47

2.1.1	Електрохемијско бромовање естрона (1)	51
2.1.2	Електрохемијско бромовање естрадиола (2)	55
2.1.3	Механизам електрохемијског бромовања естрогена	58
2.2	Електрохемијско халогеновање заштићених гликала	63
2.2.1	Електрохемијско бромовање 3,4,6-три- <i>O</i> -ацетил- <i>D</i> -глукала (9) у диметил-сулфоксиду	66
2.2.1.1	Циклична волтаметрија раствора гликала 9 и бромида у диметилсулфоксиду	67
2.2.1.2	Препаративна електролиза гликала 9 и бромида у диметилсулфоксиду	69
2.2.1.3	Механизам електрохемијског бромовања 3,4,6-три- <i>O</i> -ацетил- <i>D</i> -глукала (9) у диметил-сулфоксиду	74
2.2.2	Електрохемијско бромохлоровање заштићених гликала	80
2.2.2.1	Цикловолтаметријска мерења	81
2.2.2.2	Препаративно електрохемијско бромохлоровање гликала 9, 10 и 11	84
2.2.2.3	Механизам електрохемијског бромохлоровања гликала 9, 10 и 11	86
	<b>Експериментални део</b>	90
3.1	Опште напомене	91
3.2.1	Општи пропис за електрохемијско бромовање естрогена 1 и 2	92
3.2.2	Општи пропис за хемијско бромовање естрона (1)	92
3.2.3	Бромовање естрона (1)	93
3.2.3.1	Електрохемијско монобромовање у сирћетној киселини	93
3.2.3.2	Електрохемијско монобромовање у смеси воде и сирћетне киселине	94
3.2.3.3	Електрохемијско монобромовање у смеси ацетанхидрида и сирћетне киселине	94
3.2.3.4	Електрохемијско дибромовање у сирћетној киселини	95
3.2.3.5	Електрохемијско монобромовање у дихлорметану	95

3.2.3.6	Електрохемијско дибромавање у дихлорметану	96
3.2.3.7	Електрохемијско монобромавање у диметилсулфоксиду	96
3.2.3.8	Електрохемијско дибромавање у диметилсулфоксиду	96
3.2.3.9	Хемијско бромавање у сирћетној киселини	97
3.2.3.10	Хемијско бромавање у сирћетној киселини у присуству тетраетиламонијум-бромида	97
3.2.3.11	Хемијско бромавање у дихлорметану	97
3.2.3.12	Хемијско бромавање у дихлорметану у присуству тетраетиламонијум-бромида	97
3.2.3.13	Хемијско бромавање у диметилсулфоксиду	98
3.2.3.14	Хемијско бромавање у дихлорметану у присуству тетраетиламонијум-бромида	98
3.2.4	Бромавање естрадиола (2)	98
3.2.4.1	Електрохемијско монобромавање у сирћетној киселини	99
3.2.4.2	Електрохемијско дибромавање у сирћетној киселини	99
3.2.4.3	Електрохемијско монобромавање у дихлорметану	99
3.2.4.4	Електрохемијско дибромавање у дихлорметану	99
3.2.4.5	Електрохемијско монобромавање у диметилсулфоксиду	100
3.2.4.6	Електрохемијско дибромавање у диметилсулфоксиду	100
3.2.4.7	Ацетиловање сирове смеше 2- и 4-броместрадиола	100
3.2.4.8	Хидролиза 2-броместрадиол-диацетата 8a	101
3.2.4.9	Хидролиза 4-броместрадиол-диацетата 8a	101
3.3	Електрохемијско бромавање 3,4,6-три- <i>O</i> -ацетил- <i>D</i> -глукала (9) у диметилсулфоксиду	102
3.3.1	Општи пропис за електролизу на константном потенцијалу	102
3.3.1.1	Електролиза у неподељеној ћелији на потенцијалу O1 (0,634 V)	103
3.3.1.2	Електролиза у подељеној ћелији на потенцијалу O1 (0,634 V)	103

3.3.1.3 Електролиза у неподељеној ћелији на потенцијалу O <sub>2</sub> (1,066 V)	103
3.3.1.4 Електролиза у подељеној ћелији на потенцијалу O <sub>2</sub> (1,066 V)	103
<b>3.4 Електрохемијско бромохлоровање заштићених гликала</b>	104
3.4.1 Општи пропис – метод А	104
3.4.2 Општи пропис – метод Б	104
3.4.3 Бромохлоровање 3,4,6-три- <i>O</i> -ацетил- <i>D</i> -глукала (9)	105
3.4.3.1 Метод А	105
3.4.3.2 Метод Б	105
3.4.4 Бромохлоровање 3,4,6-три- <i>O</i> -ацетил- <i>D</i> -галактала (10)	106
3.4.4.1 Метод А	106
3.4.4.2 Метод Б	107
3.4.5 Бромохлоровање 3,4-ди- <i>O</i> -ацетил-6-дезокси- <i>L</i> -глукала (11)	107
3.4.5.1 Метод А	107
3.4.5.2 Метод Б	107
Извод	109
Abstract	112
Литература	114
Биографија	123
Списак радова	125
<b>Прилог</b>	128

## Увод

Биомолекули представљају један од ослонаца данашње органске хемије, а број молекулских врста изолованих из природног материјала велики је и расте из дана у дан. Међутим, за многе хемичаре нису интересантна само ова једињења, бар не као крајњи циљ синтезе. Њихова пажња често је заокупљена једињењима која у својој структури садрже фрагмент неког природног производа, тј. реакцијама у којима се као супстрати користе поменута једињења. Показало се у много случајева да су модификовани молекули активнији од својих перкурсора. Процес трансформације понекад захтева више синтетичких корака, а да би се обезбедио високи принос, при одабиру синтетичког пута мора се обратити пажња на стабилност и реактивност интермедијерних производа. Производи халогеновања природних молекула, који се добијају на релативно једноставан начин, цењени су синтетички интермедијери у том погледу. Иако је реакција трговачки доступних елементарних халогена са супстратима најчешћи начин халогеновања, познат је велики број поступака у којима се халогени генеришу *in situ*, дејством оксидационих средстава на халогениде. Већ неко време у нашим лабораторијама темељно се изучава електрохемијско генерисање халогена, како у циљу халогеновања природних производа и њихових деривата, тако и као „медијатора“ у неким другим реакцијама. Заправо, та истраживања су и започета анодном оксидацијом халогенида до халогена којима су генерисане електрофилне честице  $\text{PhSe}^+$  и  $\text{PhS}^+$  из дифенил-диселенида и дифенил-дисулфида за реакцију са незасићеним алкохолима и киселинама која као производе даје цикличне етре, односно лактоне [1]. Касније је анодна оксидација халогенида коришћења за халогеновање неких холест-5-ена (деривата холестерола) [2], а овај рад представља наставак тих истраживања.

Тема овога рада јесте електрохемијска оксидација бромида и примена генерисаног брома у органској синтези за бромовање супстрата различите структуре. Пошто начин увођења брома у органске молекуле зависи од структуре тих молекула, одабране су две групе супстрата за ова истраживања - естрогени (естрон и естрадиол) и неки перацетиловани гликали. Разуме се да тај избор није насумичан. О посебном значају бромовања баш ових супстрата говориће се опширније у поглављу Наши радови, а овде рецимо само то да је прва група одабрана да би се са њом испитала могућност халогеновања ароматичних једињења електрохемијски генерисаним

бромом, тј, електрофилна супституција. С друге стране, незасићени деривати шећера – гликали – одабрани су, поред осталог, да се изучи електрофилна адиција брома на двогубу везу незасићених једињења. Да би се тај циљ остварио, предвиђено је спровођење следећих истраживања:

- Испитивање услова генерисања брома на аноди у растворима естрогена и тетраетиламонијум-бромида у (i) сирћетној киселини, (ii) дихлорметану и (iii) диметилсулфоксиду (изоловање и спектроскопска карактеризација производа, као и утицај растварача на региохемију реакције и укупан принос производа).
- Цикловолтаметријска испитивања анодне оксидације бромида у диметилсулфоксиду без присуства и у присуству 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**9**).
- Препаративно електрохемијско бромовање 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**9**) у диметилсулфоксиду (изоловање и спектроскопска карактеризација производа; регио- и стереохемија реакције).
- Цикловолтаметријска испитивања анодне оксидације бромида у дихлорметану без присуства и у присуству 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**9**) и хлорида.
- Препаративно халогеновање 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**9**), 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-галактала (**10**) и 6-деокси-3,4-ди-*O*-ацетил-*L*-глукала (**11**) анодном оксидацијом бромида у дихлорметану у присуству вишка хлорида (изоловање и спектроскопска карактеризација производа; хемоселективност, регио- и стереохемија реакције).

Како су бромовање и аромата и незасићених једињења (као што су гликали) веома познате и у литератури детаљно описане реакције, чинило се кориснијим да се у уводном дели овог рада опише примена електроаналитичких метода (циклична волтаметрија, волтаметрија са линеарном променом потенцијала (*linear sweep voltammetry*, LSV) и сличне технике) у електроорганској хемији.



О п ш т и д е о

# 1 Циклична волтаметрија

Истраживања у области органске електрохемије (електроорганске хемије) започета су 1834. године радовима Фарадеја (Faraday), који је извршио прву електролизу једног органског једињења. За та истраживања (електролиза ацетата алкалних метала) он је изгубио интересовање, али их је наставио Колбе (Colbe). Он је испитивања проширио и на друге карбоксилате и идентификовао гасове (алкане) који настају тим процесом, па ту реакцију сада знамо под његовим именом. Данас Колбеова реакција обухвата читав низ метода у којима је њена основна идеја модификована на различите начине, па се веома успешно користи за синтезу широког спектра органских једињења. У раним годинама развоја електроорганска хемија углавном се ослањала на електролизу ограниченог броја органских супстанци у воденим растворима и идентификацију производа који том реакцијом настају. Тек после другог светског рата, конструкцијом апарата који су омогућили коришћење неводених растварача у електрохемији – растварача у којима се може остварити далеко нижа електрична проводљивост од оне у воденим растворима, али у којима се раствара далеко већи број органских једињења - долази до усмерења пажње хемичара и на другу врсту података (осим врсте и приноса производа) који се могу добити електрохемијским методама. Оно што је најважније - примена неводених раствора омогућила је детекцију интермедијера и проучавање њихових реакција, што је обезбеђивало бољи увид у механизам и кинетику електродних и других процеса током једне електроорганске синтезе. Током шездесетих и седамдесетих година двадесетог века развијене су бројне технике испитивања ових процеса, а једна од најпознатијих јесте циклична волтаметрија.

Волтаметрија са линеарном променом потенцијала (LSV од енглеског Linear Sweep Voltammetry) и циклична волтаметрија, које су без сумње проистекле директно из поларографије, врло су сличне, па се најчешће њихова примена и особине представљају истовремено. Допринос цикличне волтаметрије и волтаметрије са линеарном променом потенцијала у проучавању реакционих механизма изузетно је велики, а кад се узме у обзир и то да је из њих развијено још неколико нових метода, попут „Square Wave“ волтаметрије (волтаметрије правоугаоним таласима) и деривативне поларографије, није чудо што многи ову област електрохемије називају електрохемијска спектроскопија (*спектроелектрохемија*).

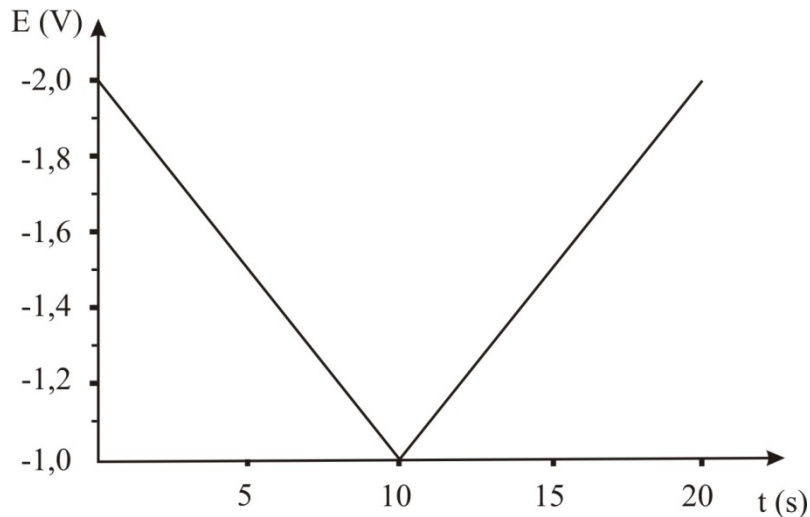
Циклична волтаметрија (свакако најчешће коришћене технике испитивања кинетике електроорганичних реакција), LSV и друге волтаметријске технике, у ствари, за предмет истраживања имају централни догађај сваке електродне реакције - пренос електрона. Како је тај процес често праћен хемијским реакцијама, постоји могућност изучавања механизма не само електродних, већ и тих хемијских реакција. То ове методе чини јединственим, пошто електроде служе и као средство за генерисање интермедијера (као што су радикал-катјони или радикал-анјони, нпр.) и као средство за проматрање (праћење) њихове реакције до настајања производа. Поред тога цикличном волтаметријом могу се прибавити важни подаци о растворима (па, према томе, и о растварачима), као што је дифузиони коефицијент и др.

Пренос електрона је хетероген процес, а његова последица јесте проток електричне струје. Ова струја назива се фарадејска струја и њена вредност је најважнија величина која описује пренос електрона. Пошто према Фарадејевом закону јачина струје представља количину протеклог електрицитета у јединици времена, јасно је да њу при електрохемијском експерименту директно одређује брзина преноса електрона. Волтаметријске методе заснивају се на праћењу зависности јачине струје од потенцијала, кад се овај на неки утврђени начин мења. Потенцијал се може мењати линеарно у одабраној области у којој се одиграва пренос наелектрисања, нпр. од  $E_1$  до  $E_2$ , или циклично, тј. од од  $E_1$  до  $E_2$  и назад до  $E_1$ . У првом случају реч је о волтаметрији са линеарном променом потенцијала (LSV), а вредност потенцијала након протеклог времена  $t$  математички може да се представи на следећи начин:

$$E = E_1 + vt \quad (1)$$

где је  $E_1$  полазни потенцијал а  $v$  брзина промене потенцијала (брзина скенирања). У другом случају ради се о цикличној волтаметрији, а током цикловолтаметријског експеримента брзина скенирања иста је и у директном и у повратном смеру. Треба нагласити да је брзина скенирања константа која игра важну улогу у електрохемијским испитивањима, јер се помоћу ње може контролисати утицај дифузије на јачину струје. График зависности потенцијала од времена при цикловолтаметријском експерименту приказан је на сл. 1.

Основни начин представљања цикловолтаметријских резултата је *волтамограм*, који представља график зависности јачине струје од потенцијала. Узмимо неку област



Сл. 1. Зависност потенцијала од времена у неком експерименту цикличне волтаметрије потенцијала где се одиграва једноелектронска електродна реакција:

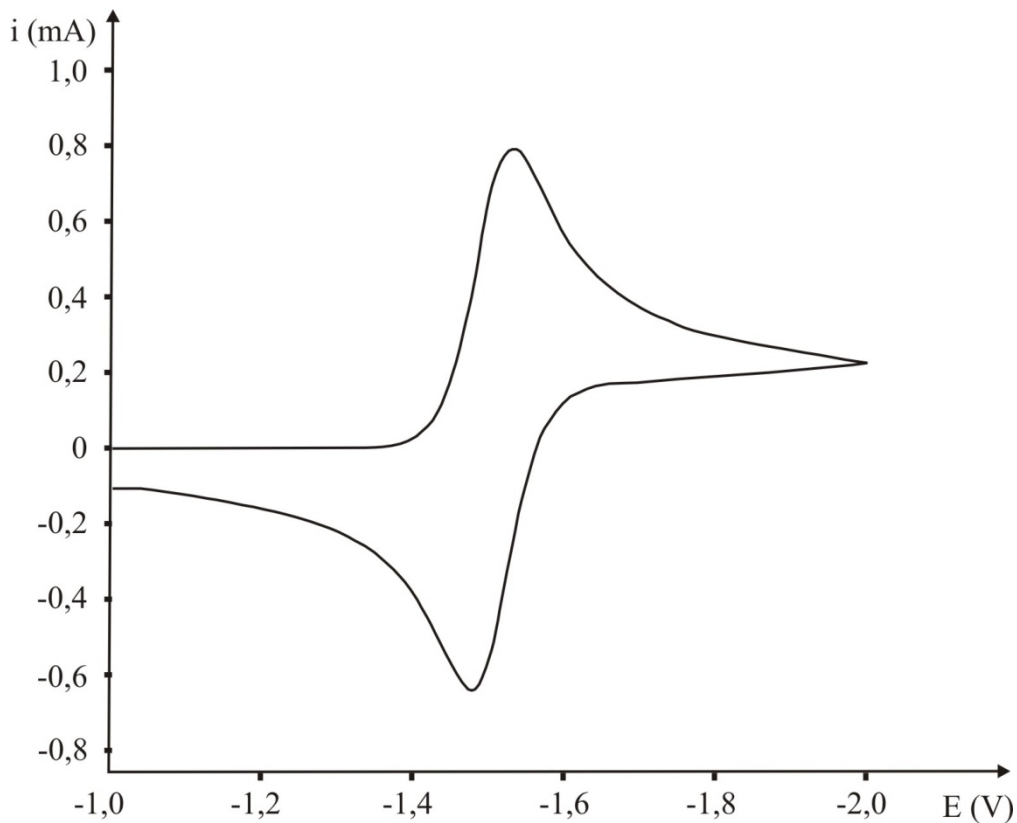


Типичан волтамограм за једну овакву реакцију изгледао би као на сл. 2, уколико је у питању *реверзибилан* процес који се у потпуности може описати наведеном хемијском једначином. Поред тога, облик волтамограма у великој мери зависи од реверзибилности процеса који се одиграва на електродама. Тако ћемо у случају иреверзибилног и квазиреверзибилног процеса имати потпуно другачије волтамограме (видети одељке 2.1.2 и 2.1.3).

Свака анализа експерименталних података добијених цикличном волтаметријом почиње проучавањем трансфера електрона, који може бити реверзибилан, квази-реверзибилан или иреверзибилан. У реалним ситуацијама обично је присутан и хемијски процес, па се на основу праћења електрохемијских карактеристика може доћи до важних података и о хемијској реакцији.

## 1.1 Једноставне реакције трансфера електрона

Размотримо прво најједноставнији случај - реакцију у којој се одвија само пренос електрона, а стабилна честица која се тим процесом добија не подлеже некој хемијској реакцији (једначина 3).



Сл. 2. Циклични волтамограм реверзибилног електрохемијског процеса



Трансфер електрона је процес који се термодинамички карактерише помоћу стандардног потенцијала  $E^0$ , који је једнак потенцијалу на ком су активитети оксидованог и редукованог облика редокс пара једнаки. Према Нернстовој једначини за процес приказан једначином (3) потенцијал се може представити на следећи начин:

$$E = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_A}{a_B} = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{f_A c_A}{f_B c_B} \quad (4)$$

У овој једначини  $R$  је универзална гасна константа,  $T$  - температура у К,  $n$  - број размењених електрона,  $F$  - Фарадејева константа,  $a_A$  и  $a_B$  - активитети, а  $c_A$  и  $c_B$  - концентрације оксидованог и редукованог облика редокс пара А/В и  $f_A$ ,  $f_B$  - коефицијенти активитета (бездимензионе величине чија је максимална вредност (при бесконачном разблажењу) једнака јединици).

Стандардни потенцијал се не може одредити директним мерењем; оно што се може директно мерити јесте формални потенцијал, који се обележава са  $E^{0'}$ . Он представља *потенцијал редокс пара при једнаким концентрацијама оксидованог и редукованог облика*.

$$E = E^{0'} + \frac{RT}{nF} \ln \frac{f_{A} c_A}{f_{B} c_B} \quad (5)$$

Из једначина (4) и (5) следи да је

$$E^{0'} = E^0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{f_A}{f_B} \quad (6)$$

Како се у пракси за термодинамичка изучавања најчешће третирају системи у којима су коефицијенти активности блиски јединици (као што је случај са овим текстом), може се узети да је  $E^{0'} = E^0$ .

Кинетика трансфера електрона описује се помоћу константи брзине реакције трансфера електрона ( $k_{s,f}$  и  $k_{s,b}$ ). Пренос електрона је хетероген процес, пошто се одвија на додирним површинама две фазе (електрода и раствор; отуда  $s$  у ознакама за константе преноса електрона). Константе  $k_{s,f}$  и  $k_{s,b}$  су експоненцијалне функције потенцијала и њихове вредности су дате једначинама (7) и (8), где је  $k^0$  стандардна константа хетерогеног трансфера електрона, а  $\alpha$  електрохемијски коефицијент трансфера [3]. Као што се може видети из једначина (7) и (8) за вредност потенцијала  $E = E^0$ , важи да је  $k_{s,f} = k_{s,b} = k^0$ . Веза између  $k_{s,f}$  и  $k_{s,b}$  дата је Батлер-Волмеровом једначином (једначина (9)), где је  $i$  јачина струје,  $A$  површина електроде изражена у  $\text{cm}^2$ , а  $c_{s,A}$  и  $c_{s,B}$  концентрације врсте А односно В на површини електроде.

$$k_{s,f} = k^0 e^{-\frac{\alpha n F (E - E^0)}{RT}} \quad (7)$$

$$k_{s,b} = k^0 e^{-\frac{(1-\alpha) n F (E - E^0)}{RT}} \quad (8)$$

$$i = nFA(k_{s,f}c_{s,A} - k_{s,b}c_{s,B}) = nFA \left( c_{s,A} e^{-\frac{\alpha n F (E - E^0)}{RT}} - c_{s,B} e^{-\frac{(1-\alpha) n F (E - E^0)}{RT}} \right) \quad (9)$$

Као што је већ поменуто, у електрохемији се трансфери електрона класификују као реверзибилни, квази-реверзибилни и иреверзибилни, у зависности од способности система да одговори на промену потенцијала. Као релевантни кинетички параметри у

волтаметрији се узимају  $k^0$ ,  $\alpha$  и  $\nu$ . Заједнички утицај  $k^0$  и  $\nu$  обухваћен је вредношћу бездимензионог параметра  $\Lambda$ , датог једначином (10) [4]:

$$\Lambda = \frac{k^{\circ} \left(\frac{D_A}{D_B}\right)^{\frac{\alpha}{2}}}{\left(\frac{D_A \nu n F}{RT}\right)^{\frac{1}{2}}} \quad (10)$$

где су  $D_A$  и  $D_B$  дифузиони коефицијенти врсте А, односно В. Обично су њихове вредности једнаке,  $D_A = D_B = D$ , па се израз за  $\Lambda$  може упростити (једначина (11)).

$$\Lambda = \frac{k^{\circ}}{\left(\frac{D \nu n F}{RT}\right)^{\frac{1}{2}}} \quad (11)$$

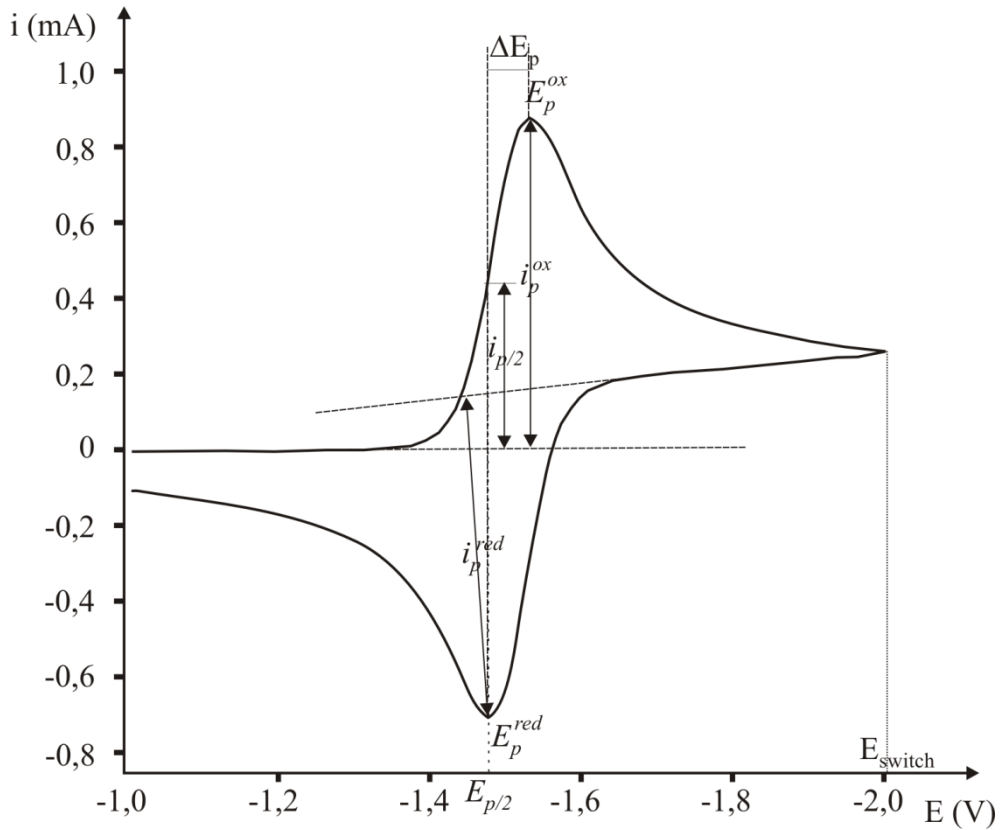
### 1.1.1 Реверзibilни трансфер електрона

Прецизно говорећи, реверзibilни пренос електрона је гранични случај када су А и В у термодинамичкој равнотежи, тј, када реакција преноса електрона тренутно одговара на бесконачно малу промену потенцијала  $E$ . На тај начин, однос концентрација А и В на површини електроде зависи само од разлике потенцијала,  $E - E^0$ , па се коришћењем Нернстовог израза добија једначина:

$$\frac{c_{s,A}}{c_{s,B}} = e^{\frac{nF(E-E^0)}{RT}} \quad (12)$$

Равнотежни услови истовремено подразумевају и бесконачно високу вредност  $\Lambda$ , што може бити последица бесконачно високе вредности  $k^0$  и/или бесконачно мале вредности  $\nu$ .

У пракси, трансфер електрона се назива реверзibilним ако су одступања од граничног случаја толико мала да се не могу експериментално детектовати. То се најчешће догађа када је вредност  $\Lambda$  већа од 12. Из претходно изложених теза следи да облик и положај волтамограма, који је дефинисан вредностима  $E_p$ ,  $E_p - E_{p/2}$  и  $i_p$ , не зависе од кинетичких параметара  $k^0$  и  $\alpha$ . (видети сл. 3)



Сл. 3. Циклични волтамограм реверзибилног електрохемијског процеса

У идеалним случајевима волтамограм реверзибилног процеса мора да задовољава следећа три критеријума [4] (све вредности су дате у mV на температури 298 K):

1. Вредност  $E_p - E^0$  је дата једначином (13) и не зависи од  $v$ . Овај услов се обично изражава једначином (14).

$$E_p - E^0 = -1,11 \frac{RT}{nF} V = -\frac{28,5}{n} \text{ mV} \quad (13)$$

$$\frac{dE_p}{d(\log v)} = 0 \quad (14)$$

2. Вредност  $E_p - E_{p/2}$  дата је једначином (15):

$$E_p - E_{p/2} = -2,20 \frac{RT}{nF} V = -\frac{56,5}{n} \text{ mV} \quad (15)$$

3. Вредност  $i_p$  је дата једначином (16). Као што се може видети  $i_p$  расте линеарно са  $v^{1/2}$ .

$$i_p = 0,4463 n F A C_A^* D_A^{1/2} v^{1/2} \left( \frac{nF}{RT} \right)^{1/2} \quad (16)$$



Такође, за сваки цикловолтамограм реверзбилног трансфера електрона важи и следеће:

1. Однос струја пикова,  $-i_p^{ox}/i_p^{red}$ , јесте 1 и не зависи од  $v$ . За једноставан трансфер електрона, мерење односа струја пикова служи као потврда стабилности врсте В у раствору током експеримента.

2. Растојање између пикова,  $\Delta E_p = E_p^{ox} - E_p^{red}$  је приближно 57 mV, уз чињеницу да та разлика зависи од потенцијала на којем се мења смер скенирања,  $E_{switch}$ . Једначина (17) односи се на гранични случај  $E^0 - E_{switch} = \infty$ , где је вредност  $\Delta E_p$  два пута већа од  $E_p - E^0$ .

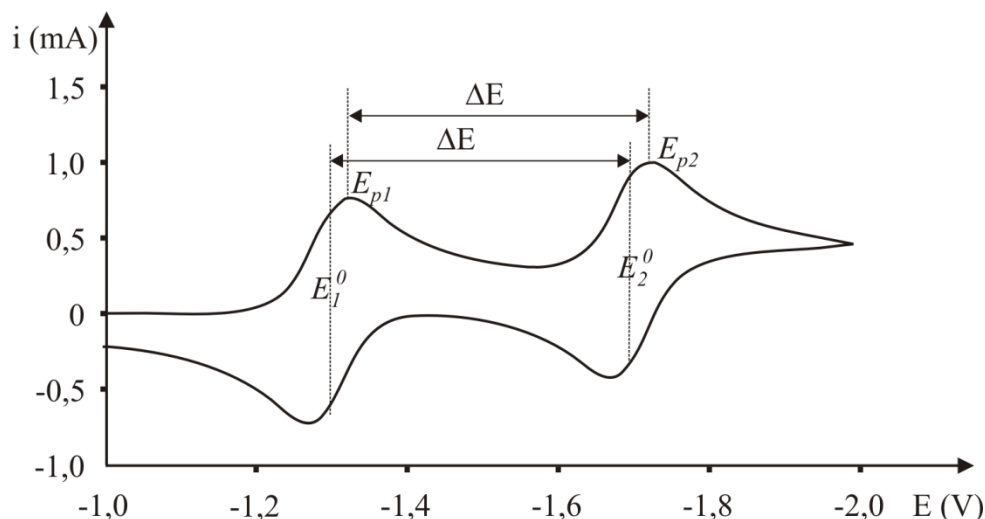
$$\Delta E_p = E_p^{ox} - E_p^{red} = 2 \times 1,11 \frac{RT}{nF} V = \frac{57,0}{n} mV \quad (17)$$

3.  $E^0$  се може одредити и као средња вредност  $E_p^{ox}$  и  $E_p^{red}$  (једначина (18)). Због тога се обично назива и *средњи потенцијал*. Овде поново важи правило да једначина искључиво важи када је  $E^0 - E_{switch} = \infty$ , тако да је, на пример, грешка безначајна при већини практичних мерења у случају када је  $E^0 - E_{switch} = 0,3 V$ .

$$E^0 = \frac{E_p^{ox} - E_p^{red}}{2} \quad (18)$$

Тешкоће настају при одређивању односа  $-i_p^{ox}/i_p^{red}$ , пре свега зато што одређивање базне линије за  $i_p^{ox}$  није једнозначно. Чињеница је да су ови проблеми последице реалних експерименталних услова, па се експериментални волтамограми често знатно разликују од оних које дају програми за симулирање цикличне волтаметрије.

Често се у одабраном прозору потенцијала може уочити и други трансфер електрона, а одговарајући волтамограм садржи два таласа, као што је приказано на сл. 4. Ако су два преноса електрона довољно раздвојена, као што је случај са примером датим на сл. 4, онда се као добра апроксимација за разлику стандардних потенцијала два процеса ( $E_2^0 - E_1^0$ ) може узети разлика два пик-потенцијала.



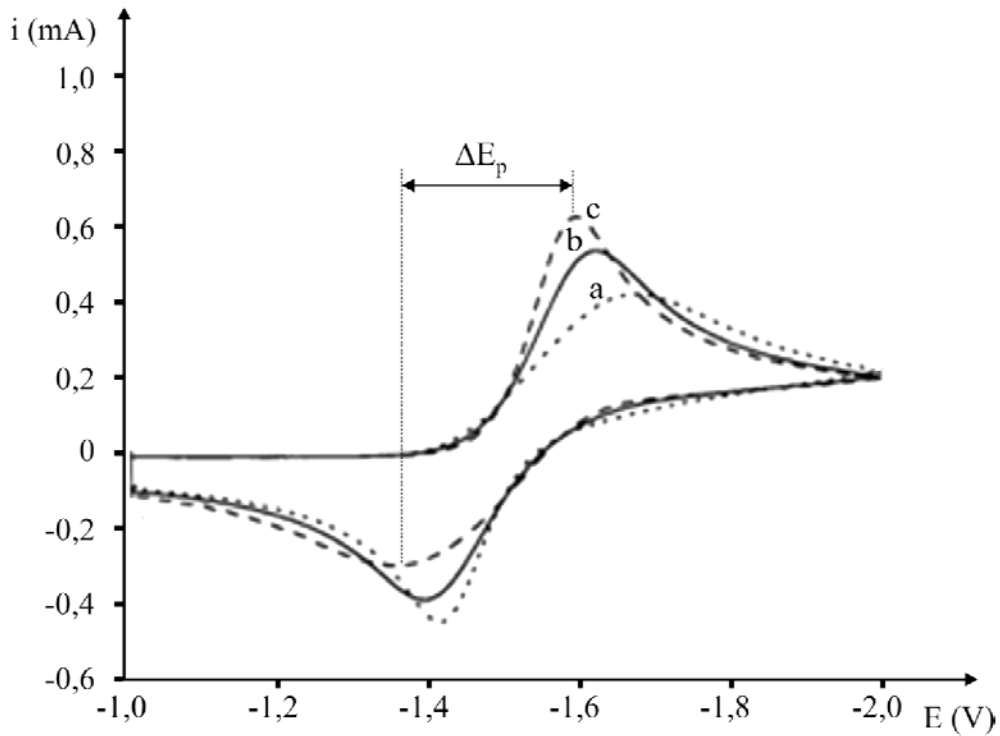
Сл. 4. Циклични волтамограм-два трансфера електрона

### 1.1.2 Квази-реверзибилни трансфер електрона

Квази-реверзибилни трансфер електрона је процес код кога нема тренутног одговора на бесконачно малу промену потенцијала саопштеног електродама. Другим речима концентрације А и В на површини електроде нису одређене само вредношћу  $E - E^{\circ}$  већ и величинама  $k^0$  и  $\alpha$ , преко једначинама (7) и (8).

Типичан волтамограм квази-реверзибилног трансфера електрона приказан је на сл. 5. У поређењу са волтамограмом за реверзибилни процес, код овог трансфера електрона редукциони пик је померен у негативном, а оксидациони у позитивном смеру, тако да је разлика између њих,  $\Delta E_p$ , већа од 57 mV. Такође се из једначина (4) и (5) може видети да опадање вредности  $\alpha$  узрокује смањење  $k_{s,f}$  и повећање  $k_{s,b}$ , а као последица тога долази до померања  $E_p^{\text{red}}$  и  $E_p^{\text{ox}}$  ка позитивнијим вредностима. Насупрот томе пораст  $\alpha$  доводи до померања потенцијала у позитивном смеру (сл. 5).

Као крајњи закључак може се рећи да је утицај  $\alpha$  на  $\Delta E_p$  веома мали и то све док  $\alpha$  не одступа много од вредности 0,5 [5, 6]. У том случају  $k^0$  се може лако одредити из вредности  $\Delta E_p$  одређиваних на различитим брзинама скенирања,  $v$ . Важно је напоменути да у случајевима у којима је  $\Delta E_p$  веће од 57 mV, не постоји довољан критеријум за сврставање процеса међу квази-реверзибилне трансфере електрона. Још неколико фактора може бити одговорно за растојање пикова веће од 57 mV, попут феномена адсорпције, недовољне електронске компензације пада потенцијала, који је последица отпорности раствора.



Сл. 5. Циклични волтамограм квази-реверзибилних процеса: *a*)  $\alpha=0,3$ ; *b*)  $\alpha=0,5$ ; *c*)  $\alpha=0,7$

Изрази за  $E_p - E^0$ ,  $E_p - E_{p/2}$  и  $i_p$  код квази-реверзибилног процеса су дати једначинама (19)-(21) где су  $\Xi(\Lambda, \alpha)$ ,  $\Delta(\Lambda, \alpha)$  и  $K(\Lambda, \alpha)$  нелинеарне функције  $\Lambda$  и  $\alpha$ .

$$E_p - E^0 = -\Xi(\Lambda, \alpha) \frac{RT}{nF} \quad (19)$$

$$E_p - E_{p/2} = -\Delta(\Lambda, \alpha) \frac{RT}{nF} \quad (20)$$

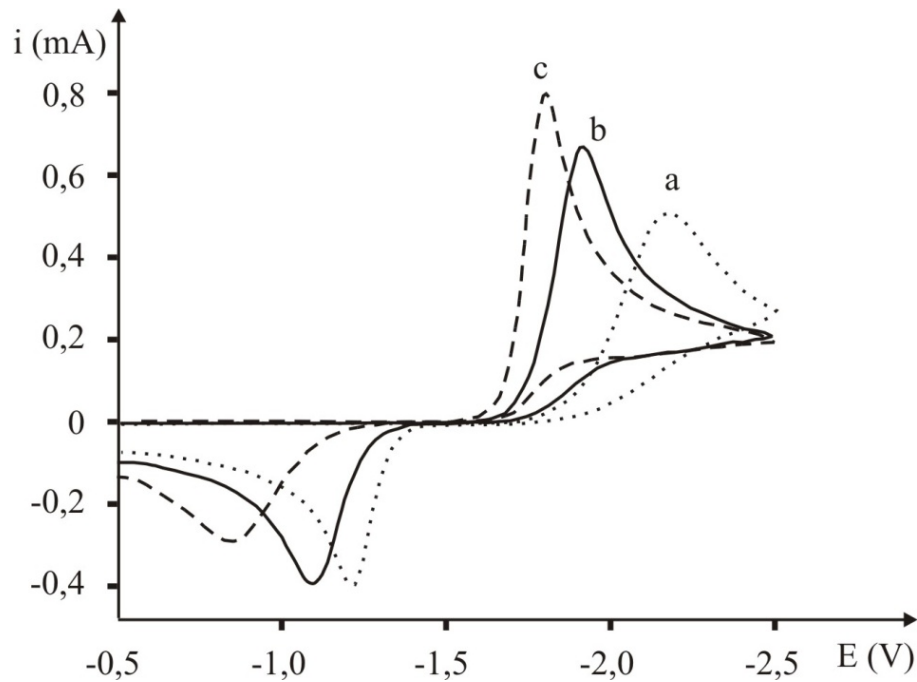
$$i_p = 0,4463K(\Lambda, \alpha)nFAc_A^*D_A^{\frac{1}{2}}v^{\frac{1}{2}}\left(\frac{nF}{RT}\right)^{1/2} \quad (21)$$

### 1.1.3 Иреверзибилни трансфер електрона

Када се  $\Lambda$  нагло смањује, изглед волтамограма наставља да се мења. Гледано из експерименталног угла, волтамограм добија свој коначни облик кад је  $\Lambda < 0,2$ . Пик потенцијала који се односи на повратно скенирање толико је мали да се његова вредност може занемарити, тј. овај трансфер електрона је иреверзибилан.

Типичан волтамограм за иреверзибилан трансфер електрона је дат на сл. 6. При поређењу са волтамограмом квази-реверзибилног трансфера, може се запазити да је редукциони пик померен ка негативнијим, а оксидациони ка позитивнијим вредностима. Такође се може запазити да постоји област између два пика у којој нема

протока струје. Ширина ове области директно зависи од вредности  $\Lambda$ . Сем тога и утицај  $\alpha$  је израженији него у случају квази-реверзибилног трансфера електрона.



Сл. 6. Циклични волтамограм квази-реверзибилних процеса: **a)**  $\alpha=0,3$ ; **b)**  $\alpha=0,5$ ; **c)**  $\alpha=0,7$

У идеалном случају волтамограм задовољава три критеријума [4], где се вредности дате у mV односе на температуру  $T = 298$  K:

1. Вредност  $E_p - E^0$  је дата једначином (22) и она зависи од  $\alpha$ ,  $k^0$ ,  $D_A$  и  $\nu$ . На основу претходно изложеног следи да се промене  $E_p$  са брзином скенирања,  $\nu$ , могу описати једначином (23):

$$E_p - E^0 = \left( -0,783 + \ln \frac{k^0}{D_A^{1/2}} - \frac{1}{2} \ln \frac{\alpha \nu n F}{RT} \right) \frac{RT}{\alpha n F} \quad (22)$$

$$\frac{dE_p}{d(\log \nu)} = -\frac{1}{2} \frac{RT}{\alpha n F} \ln 10 = -\frac{29,6}{\alpha n} \text{ mV} \quad (23)$$

2. Вредност  $E_p - E_{p/2}$  је дата једначином (24), у којој се за вредност  $\alpha = 0,5$  добија да је  $E_p - E_{p/2} = -95,4$  mV

$$E_p - E_{p/2} = -1,857 \frac{RT}{\alpha n F} \ln 10 = -\frac{47,7}{\alpha n} \text{ mV} \quad (24)$$

3. Вредност  $i_p$  дата је једначином (25) одакле се види да  $i_p$  расте линеарно са  $\sqrt{v}$ . Поређењем једначина (16) и (25) може се уочити да је јачина струје иреверзибилног процеса ( $i_{p(i)}$ )  $1,11\alpha^{1/2}$  пута већа него јачина струје реверзибилног  $i_{p(r)}$ .

$$i_p = 0,4958nFAc_A^*D_A^{1/2}v^{1/2}\left(\frac{\alpha nF}{RT}\right)^{1/2} \quad (25)$$

Границе између реверзибилног, квазиреверзибилног и иреверзибилног понашања поставили су Мацуда и Ајабе [4] на основу математичких расуђивања. У пракси је важније дефинисати границе између два крајња случаја - реверзибилног и иреверзибилног. Оне се могу експериментално одредити. Користећи процену да је грешка одређивања пика потенцијала  $\pm 2$  mV, Савиан [7] је дошао до ових граница и оне су дате једначинама (23)-(25). Ови изрази важе када је  $\alpha = 0,5$ . Поред ових једначина у даљем тексту су дати и изрази за  $k^0$ . Наведене једначине су изведене за вредности  $n = 1$ ,  $T = 298$  K и  $D = 1 \times 10^{-5}$  cm<sup>2</sup> s<sup>-1</sup>. Главна променљива која у њима фигурише је брзина скенирања,  $v$ , у Vs<sup>-1</sup>.

Реверзибилан трансфер:  $\Lambda \geq 11,5$  или  $k^0 \geq 0,23v^{1/2}$  cm s<sup>-1</sup> (26)

Квази-реверзибилан трансфер:  $11,5 \geq \Lambda \geq 0,2$  или  $0,23v^{1/2}$  cm s<sup>-1</sup>  $\geq k^0 \geq 0,004v^{1/2}$  cm s<sup>-1</sup> (27)

Иреверзибилан трансфер:  $\Lambda < 0,2$  или  $k^0 < 0,004v^{1/2}$  cm s<sup>-1</sup> (28)

Из претходене дискусије може се закључити да трансфер електрона, који се на једној брзини скенирања јавља као реверзибилан, повећањем брзине скенирања се може трансформисати у квази- или чак иреверзибилан процес. На овај податак треба обратити пажњу будући да се у кинетичким испитивањима изводе серије волтаметријских мерења при различитим брзинама скенирања.

## 1.2 Трансфери електрона праћени хемијским реакцијама

Циклична волтаметрија и волтаметрија са линеарном променом потенцијала су методе које се користе у испитивањима кинетике и механизма реакција интермедијера насталих електроодним процесима. Обично се реакциона схема, која описује процес трансформације супстрата у производ, састоји од једног или два једноелектронска

електрохемијска процеса и једне или две хемијске реакције. Временом је усвојено обележавање природе тих процеса, које су иначе увели Теста (Testa) и Рајнмут (Reinmuth) [8]. Према њиховом систему сваки трансфер електрона се обележава словом „e“ (од од енглеског *electron transfer*), а хемијски процес са „c“ (од енглеског *chemical reaction*). Такође је усвојено да се за означавање брзог и реверзибилног процеса користи мало слово, док се ступањ који одређује крајњу брзину реакције обележава великим словом. Овај начин обележавања ће се примењивати и у даљем тексту где ће појединачно бити описани сви типови преноса електрона, који су праћени неком хемијском реакцијом.

### 1.2.1 Трансфер електрона праћен реверзибилном реакцијом

Ови процеси су првог реда, а њихов механизам се може представити општом схемом 1. У експериментима се обично срећу два реакциона пута. Према првом интермедијер В, настао електрохемијским процесом, трансформише се директно у производ С, док је други пут хемијска реакција насталог интермедијера В са реагентом Х (ii). Уобичајени експериментални поступак, који се користи код друге врсте процеса ослања се на коришћење великог вишка реагенса Х ( $c_X^*/c_A^* \gg 1$ ), чиме ступањ (ii) постаје реакција псеудо првог реда. Производ С се обично може лакше редукovati него А [9], услед чега долази до још једног трансфера електрона. Други трансфер електрона се може одвијати на електроди (iii) или у раствору (iv) [10]. Од његове природе обично зависи тип механизма укупног процеса. У пракси се јављају два типа механизма, eCe и eCe<sub>h</sub>, где h у индексу означава хомогени трансфер електрона. Као

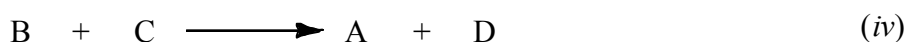
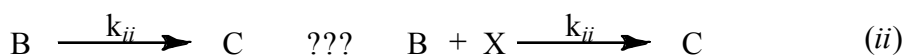


Схема 1

засебан случај може се издвојити ситуација у којој је реакција (ii) директна конверзија В у С, а други трансфер електрона се одвија у раствору (iv). Реакција (iv) се тада може посматрати као диспропорција, па се овај механизам обично обележава као DISP1. Последњи ступањ механизма је процес (v), који представља реакцију интермедијера D са реагенсом X. У том ступњу настаје крајњи производ процеса, једињење E.

Понекад је електрохемијска трансформација супстрата праћена реакцијом иреверзибилне димеризације. У том случају схема механизма је нешто измењена (схема 2). Ако С настаје купловањем два радикала, или јон-радикала (тзв. RR процес), онда се ради о радикалским реакцијама (ii). Други пут представља реакцију између радикала (В) и супстрата (тзв. RS процес), дајући интермедијер I који се, даље, помоћу В редукује до С (iii). Редукција I до С на електроди обично је без значаја. Последња реакција у механизму се одвија између интермедијера С и реагенса X, при чему се добија крајњи производ димеризације D.

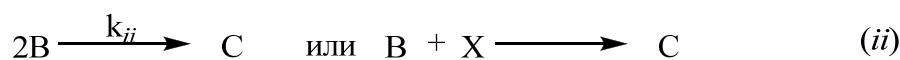


Схема 2

### 1.2.1.1 Кинетичка класификација простих иреверзибилних пратећих реакција

Ова класификација је резултат детаљних разматрања реверзибилног процеса једноелектронске редукције, која је праћена иреверзибилном хемијском реакцијом. Претпоставимо да се ради о еС механизму, који је окарактерисан константом брзине k. Уколико се покуша пројектовање овог процеса на схему 1, лако се може уочити да је константа k еквивалентна  $k_{ii}$ . На сл. 7 су дате волтаметријске криве за различите вредности константе k.

Као што се може видети, облик и положај волтамограма за одређену вредност брзине скенирања v, у великој мери зависе од вредности константе k. Насупрот томе, за

дату вредност константе  $k$ , утицај хемијске реакције ће постепено слабити са порастом брзине скенирања  $v$ . У крајњем случају брзина скенирања је толико велика, да је временски интервал сувише кратак да би се хемијска реакција уопште и одиграла. Због тога волтамограм граничног случаја приказује искључиво један ступањ комплетног процеса односно само трансфер електрона, који се одиграва у тако кратком временском интервалу.

Утицај константе  $k$  и брзине скенирања ( $v$ ) на положај и облик волтамограма обично се посматра и дискутује кроз вредност бездимензионог параметра  $\lambda$ . Овај параметар је дат једначином (29) за процесе првог реда, а ако механизам следи кинетику другог реда, вредност  $\lambda$  се може изразити једначином (30).

$$\lambda = \frac{kRT}{vnF} \text{ (процес првог реда)} \quad (29)$$

$$\lambda = \frac{kc_A^*RT}{vnF} \text{ (процес другог реда)} \quad (30)$$

Згодно је класификовати хемијске реакције и на основу особина њихових волтамограма. Из једначина (29) и (30) види се да за одређену вредност брзине скенирања ( $v$ ) са повећањем  $k$  расте и вредност параметра  $\lambda$ . Почевши од  $\lambda=0$ , свако повећање овог параметра директно је везано за ниво реоксидације супстанце В. Оксидација постепено слаби при повратном скенирању, што је и приказано на сл. 7. Вредности  $\lambda$  између два гранична случаја (случај када је ефекат хемијске реакције експериментално одредив и случај у ком је струја оксидације В једнака нули) дате су једначином (31) за еС механизам и изразом (32) за механизам димеризације [7]. У овој области укупну брзину процеса контролишу и дифузија и брзина хемијске реакције. У литератури се могу наћи граничне вредности  $\lambda$  за многе механизме, укључујући еСе и еСе<sub>h</sub>, али и за знатно сложеније реакционе путеве [7, 11, 12].

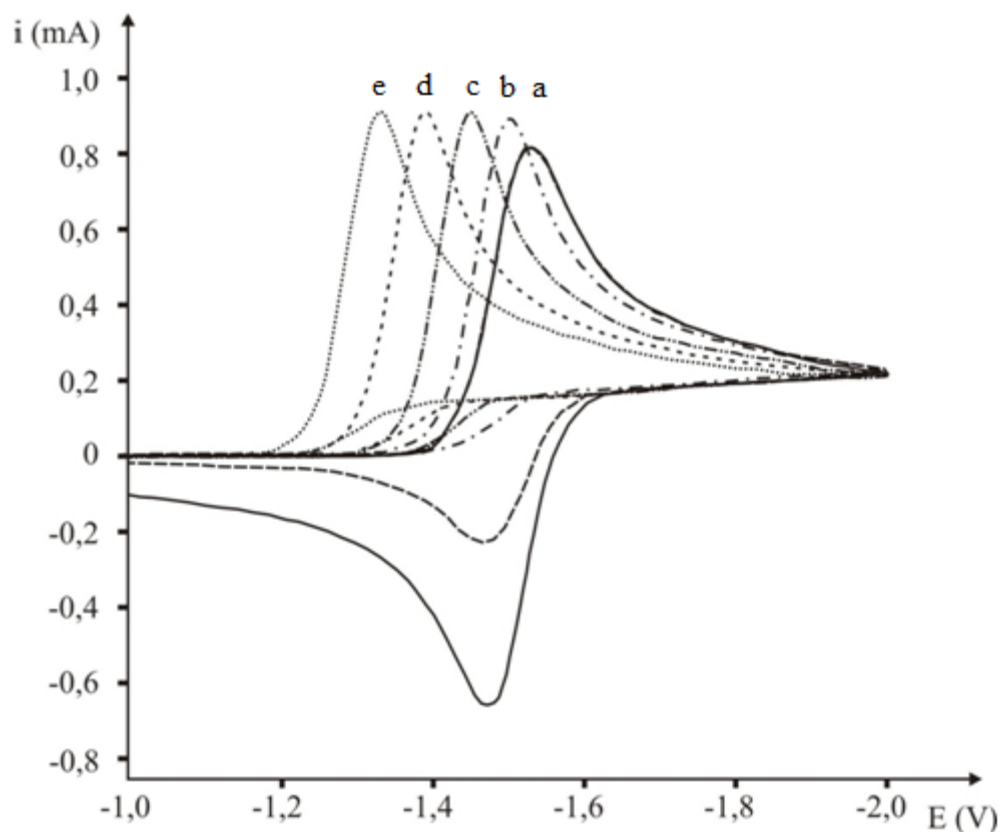
еС механизам:

$$0,11 < \lambda < 1,89 \text{ или } 4,3v \text{ s}^{-1} < k < 73,5v \text{ s}^{-1} \quad (31)$$

RR димеризација:

$$0,37 < \lambda < 1,35 \text{ или } 14,5v \text{ s}^{-1} < kc_A^* < 52,5v \text{ s}^{-1} \quad (32)$$



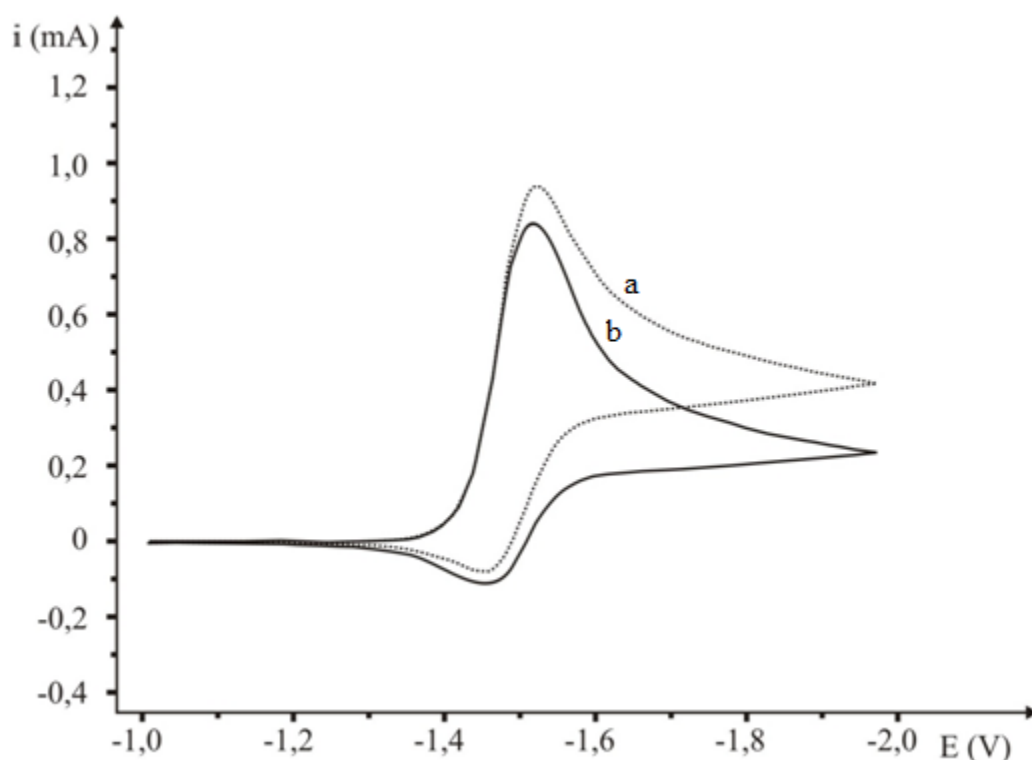


Сл. 7. Симулирани цикловолтамограми на брзини  $v = 1 \text{ Vs}^{-1}$  за еС механизам ( $E^0 = -1,5 \text{ V}$  и  $k = 2 \text{ s}^{-1}$  (a),  $10^2 \text{ s}^{-1}$  (b),  $10^4 \text{ s}^{-1}$  (c),  $10^6 \text{ s}^{-1}$  (d),  $10^8 \text{ s}^{-1}$  (e) што одговара  $\lambda = 0,0513$ ;  $2,57$ ;  $2,57 \times 10^2$ ;  $2,57 \times 10^4$ ;  $2,57 \times 10^6$ . Пуна линија одговара једноставном трансферу електрона приказаном на сл. 3.

За вредности  $\lambda$  које се налазе изнад горњих граница датих једначинама (28) и (29), облик волтамограма не зависи од овог параметра. Са његовим порастом долази само до померања волтамограма ка позитивнијим вредностима, што је илустровано серијом волтамограма за различите вредности константе  $k$  ( $k = 10^4$ ,  $10^6$  и  $10^8 \text{ s}^{-1}$ ), који су приказани на сл. 7. Ови случајеви подразумевају успостављање стационарног стања у раствору, које се остварује интерференцијом хемијске реакције једињења В и дифузионог процеса. За један овакав систем каже се да је под чисто кинетичком контролом.

### 1.2.1.2 Иреверзибилне пратеће реакције - мешовита дифузиона и кинетичка контрола (циклична волтаметрија, и деривативна циклична волтаметрија)

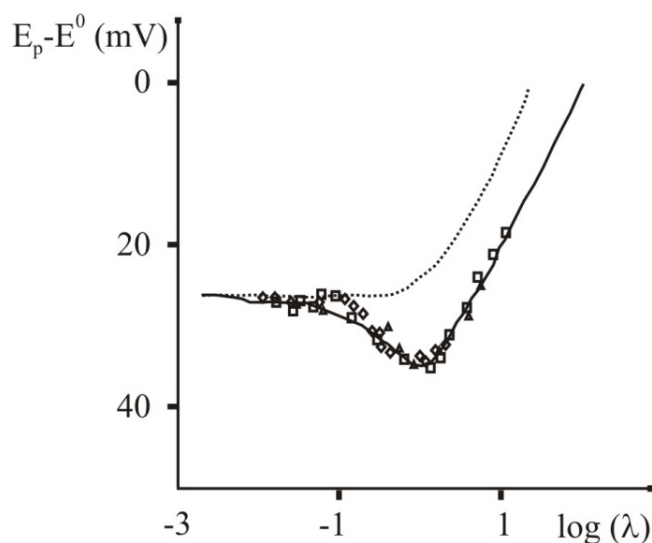
Овај тип процеса окарактерисан је потенцијалом пика,  $E_p$ , чија је вредност блиска потенцијалу трансфера електрона који би се одвијао без постојања пратеће хемијске реакције. У оваквим случајевима однос струја оксидационог и редукионог пика,  $-i_p^{ox}/i_p^{red}$ , варира од нуле до вредности веома блиских јединици. Нарочито пажњу треба усмерити на вредност оксидационе струје повратног скенирања, која указује на низак степен конверзије супстанце В. Поређењем волтамограма  $eC$  и  $eCe_h$  механизма, приказаних на сл. 8, лако се може уочити да други трансфер електрона код  $eCe_h$  механизма даје веома мали допринос струји комплетног процеса. Управо та мала вредност струје указује на поменути низак степен конверзије интермедијера В у једињење С.



Сл. 8. Симулирани цикловолтамограм за  $eC$  (a) и  $eCe_h$  (b) механизам на  $v = 1 \text{ Vs}^{-1}$ ,  $E^0 = 1,5 \text{ V}$ ,  $k = 4 \text{ s}^{-1}$  ( $\lambda = 0,103$ )

Иако вредност  $E_p$  у овој кинетичкој области слабо зависи од  $\lambda$ , пажљиво испитивање зависности  $E_p$  од брзине скенирања ипак може имати дијагностичку

вредност. На пример, ово истраживање може указати на разлике између димеризационих механизма RR и RS. Пример одређивања типа механизма приказан је на сл. 9. Ова слика приказује теоретске криве, такозване радне криве, конструисане на основу теоријских израчунавања вредности  $E_p - E^0$  за два претходно поменута механизма. Поред њих дати су експериментални подаци добијени за димеризацију 7,12-дифенилбензо[к]флуорантен катјон-радикала [13]. Очигледно је да се ова реакција одвија по RR механизму.

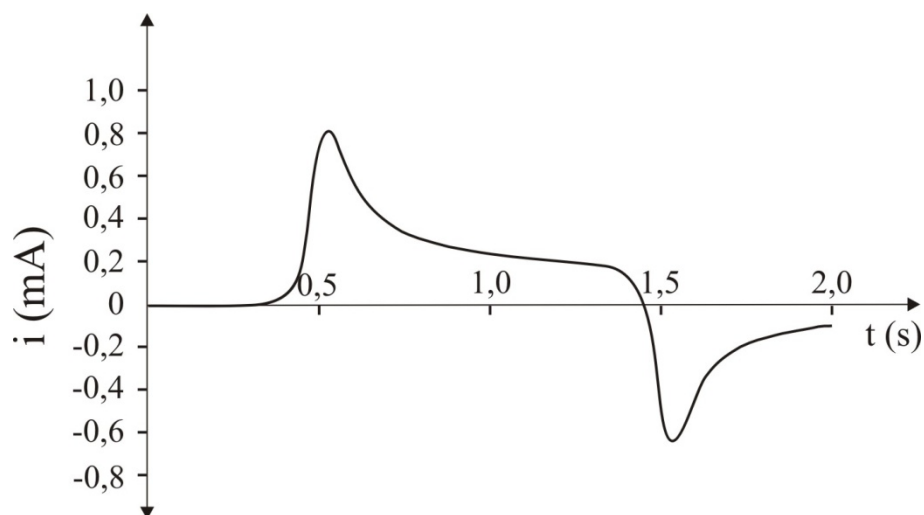


Сл. 9. Крива RR (пуна линија) и RS (испрекидана) механизма и експериментални подаци добијени за димеризацију 7,12-дифенил-бензо[к]флуорантен катјон-радикала

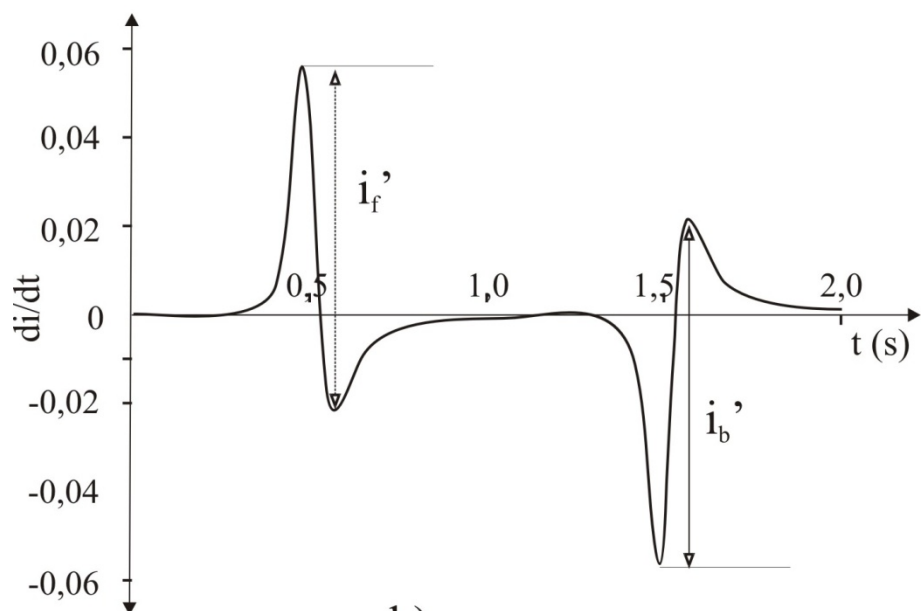
Једноставна процедура испитивања кинетике пратећих реакција цикличном волтаметријом своди се на поређење вредности односа  $-i_p^{ox}/i_p^{red}$ , сниманих на различитим брзинама скенирања [14]. Међутим, проблем код овог приступа представља одређивање базне линије при повратном скенирању. Зато се циклична волтаметрија сматра непоузданом методом при квантитативном раду. Развој деривативне цикличне волтаметрије (DCV) је дефинитивно променио ову ситуацију [15–17].

Прву примену извода у цикличној волтаметрији извели су Парон (Perone) и сарадници током 1960. [18, 19]. Он је, упркос тешкоћама у раду са аналогном опремом, извршио диференцирање измерених вредности потенцијала. Пример графика зависности јачине струје и њеног извода по времену у временском интервалу  $t$

приказан је на сл. 10. Овај дијаграм се односи на исти процес реверзибилног преноса електрона који је већ дискутован (сл. 3). Проблем се појављује, као и код уобичајеног начина представљања резултата (струја у функцији потенцијала), при одређивању положаја базне линије. Самим тим доста потешкоћа задаје и одређивање тачне вредности јачине струје  $i_p^{ox}$ . Проблем може постати још озбиљнији када се вредности потенцијала  $E_{switch}$  и  $E^0$  међусобно приближе.



a)



b)

Сл. 10. Циклични волтамограми са сл. 3 представљени као зависност  $i$  од  $t$  (a) и  $di/dt$  од  $t$  (b).

Диференцирана крива зависности  $di/dt$  са  $t$ , је приказана на сл. 10b. Пикови обележени као  $i_f'$  и  $i_b'$  одговарају максималном нагибу волтамограма. Они истовремено представљају релативну висину цикловолтаметријских пикова и њихова величина се мери у односу на осу. Приметна је различита референтна тачка у односу на коју се мери висина максимума графика. Као што је већ наведено у деривативној цикличној волтаметрији висина таласа се мери у односу на апсцису, док се одређивање јачине струје пика код класичног цикловолтаметријског таласа врши у односу на базну линију. Будући да се нагиб базне линије одређује посматрајући продужетак редукционог таласа, у овој области вредност извода јачине струје ће бити блиска нули. Одатле следи да вредност  $i_b'$  неће битно зависити од положаја базне линије. Уз све ово диференцирање сигнала у потпуности елиминише ефекат капацитативне и струја насталих електролизом основног електролита и нечистоћа.

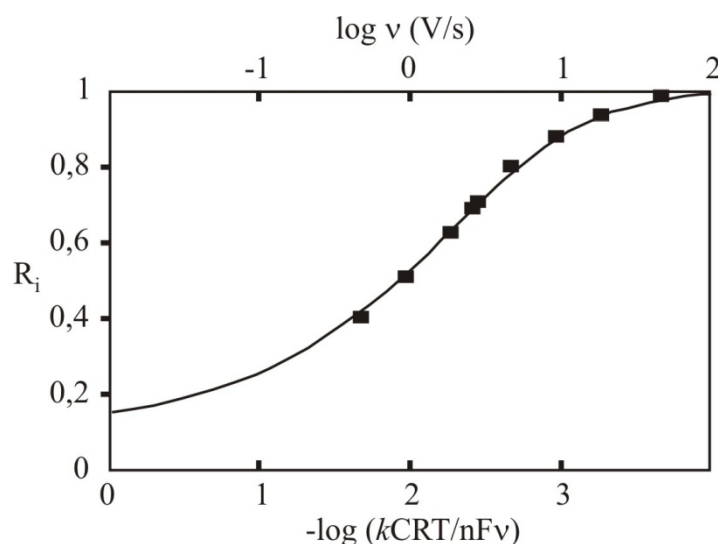
Однос  $R_i' = i_b'/i_f'$  у деривативној цикличној волтаметрији има исту улогу као и  $-i_p^{ox}/i_p^{red}$  у цикличној волтаметрији. Потребно је нагласити да  $-i_b'/i_f'$  насупротив  $-i_p^{ox}/i_p^{red}$ , не тежи нули за растуће вредности  $\lambda$ , већ се овај однос константно приближава вредности 0,1. Ова ситуација је последица изгледа диференцијалне криве, која током повратног скенирања нигде не досеже нулу. Чак и када струја која потиче од реоксидације В комплетно ишчезне - деривативна крива не сече апсцису.

Кинетичка анализа пратеће реакције помоћу деривативне цикличне волтаметрије заснива се на посматрању односа  $R_i'$  на различитим брзинама скенирања  $v$ . Брзина реакције  $k$  (или  $k_{obs}$ ) се добија прилагођавањем експерименталне радне криве погодном закону брзине. У пракси се обично конструише график зависности  $R_i'$  од  $\lambda$ , који се упоређује са теоријским вредностима ових параметара. Пример једне анализе механизма реакције је приказан на сл. 11, где су упоређене теоријска крива RR димеризационог механизма и експериментални подаци добијени за димеризацију анјон-радикала насталог из (-)-борнил-динамата [20]. У представљеном случају константа брзине реакције је добијена упоређивањем две скале вредности и износи  $k = 5,6 \times 10^2 M^{-1}s^{-1}$ .

Овај начин проучавања кинетике реакција функционише подједнако добро и код реакција које се одвијају после другог трансфера електрона односно у дикатјонском [21] или дианјонском [22] оксидационом стању.

Механистичка анализа процеса често подразумева сугерисање пута при чему је за исправну конструкцију механизма неопходно познавање константе брзине и реда

реакције. Ова константа се обично одређује коришћењем деривативне цикличне волтаметрије. Поступак одређивања реда реакције заснива се на тражењу брзине скенирања при којој је вредност константе конверзије једињења В функција  $c_A^*$  или  $c_X^*$ .



Сл. 11. Деривативни цикловолтамограм за RR димеризациони механизам заједно са експерименталним подацима за димеризацију (-)-борнил-цинамат анјон- радикала

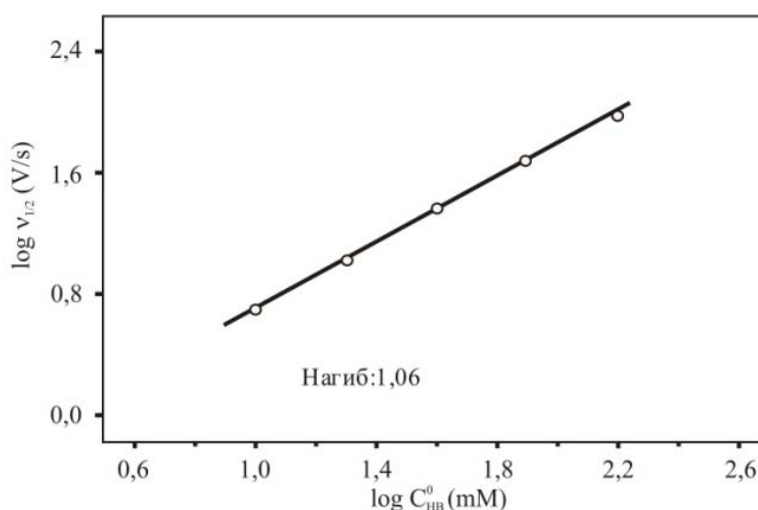
Уобичајени поступак обухвата одређивање брзине скенирања на којој је  $R_i' = 0,5$ . Та вредност брзине се означава као  $v_{1/2}$  или  $v_{0,5}$  и њена реципрочна вредност,  $1/v_{1/2}$ , је концептуално слична времену полуживота  $t_{1/2}$ , које се користи у конвенционалној кинетици. Уопштени закон брзине хемијске реакције се може представити једначином (33), где је дефинисаност  $k_{obs}$  преузета из схема 1 и 2. Веза између  $v_{1/2}$  и реда реакције је дата једначинама (34) и (35), у којима је  $R_{A/B}$  једнако  $a+b$  и  $R_X$  једнако  $x$ . Очигледно је да се  $R_A (= a)$  и  $R_B (= b)$  не могу засебно одредити, што је уобичајено код повратних техника код којих се на површини електроде једињења А и В налазе у термодинамичкој равнотежи.

$$\text{брзина} = k_{obs} c_A^a c_B^b c_X^x \quad (33)$$

$$R_{A/B} = 1 + \frac{d(\log v_{1/2})}{d(\log c_A^*)} \quad (34)$$

$$R_X = 1 + \frac{d(\log v_{1/2})}{d(\log c_X^*)} \quad (35)$$

Обрада експерименталних података укључује цртање графика зависности  $\log v_{1/2}$  од  $c_A^*$  или  $c_X^*$ . Код једноставних реакција, чији је израз за брзину дат једначином (33), график зависности има облик праве линије са нагибом  $R_{A/B}-1$  или  $R_X$ . Као пример се може навести реакција протоновања антраценског анјон-радикала фенолом у диметил-сулфоксиду (DMSO) [23]. Подаци добијени проучавањем ове реакције приказани су на сл. 12. Нагиб регресионе линије у овом случају је 1,06, што значи да је испитивана хемијска реакција првог реда.



Сл. 12. Подаци за  $\log v_{1/2}$  као функција  $\log(C_{HB}^0/mM)$  добијени деривативном цикличном волтаметријом за протоновање антраценског анјон-радикала

Када је ред хемијске реакције познат,  $k$  се може добити директно из вредности  $v_{1/2}$  користећи једначину (36) за еС тип механизма односно (37) за RR димеризацију. У оба случаја је коришћено да је  $E^0 - E_{switch} = 0,3 V$  [88].

еС механизам:

$$k = 0,078 \frac{v_{1/2} n F}{RT} s^{-1} \quad (36)$$

RR димеризација:

$$k = 0,117 \frac{v_{1/2} n F}{c_A^* RT} M^{-1} s^{-1} \quad (37)$$

Углавном се препоручује посматрање целе радне криве за одређивање брзине реакције имајући у виду да је тада укључен већи број тачака. Овај приступ такође нуди

додатну корист јер се њим тестира ваљаност претпостављеног механизма. Упоредивањем сваког експерименталног податка са теоријском вредношћу и посматрањем слагања ових вредности може се дати суд о претпостављеном механизму. Ово је у пракси важно у случајевима где промене у реакционој схеми или експерименталним условима могу довести до промене механизма или, за комплексније реакционе схеме, промене ступња који одређује брзину реакције.

Кинетички прозор, у ком се могу користити циклична волтаметрија и деривативна циклична волтаметрија, се може извести из граничних вредности  $\lambda$ , датих једначинама (31) и (32). Уз претпоставку да је примењиви опсег употребљивих вредности  $v$  између 0,1 и  $500 \text{ Vs}^{-1}$ , ове се границе приближавају вредностима које су приказане једначинама (38) и (39).

eC механизам:

$$0,4 \text{ s}^{-1} < k < 4 \times 10^4 \text{ s}^{-1} \quad (38)$$

RR димеризација:

$$1,5 \text{ s}^{-1} < kc_A^* < 3 \times 10^4 \text{ s}^{-1} \quad (39)$$

Типичан пример примене деривативне цикличне волтаметрије у кинетичким и механистичким студијама је испитивање цепања везе угљеник-халоген у анјон-радикалима ароматичних халогенида [24]. Поред овог примера деривативна циклична волтаметрија је коришћена и за проучавања протоновања анјон-радикала [23, 25–27] и димеризације јон-радикала [20].

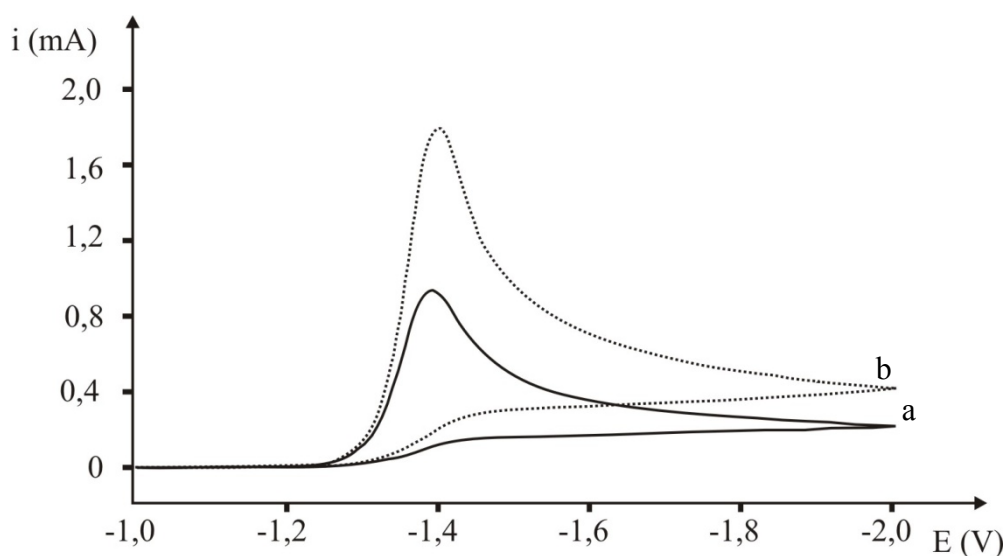
### 1.2.1.3 Иреверзибилне пратеће реакције, чисто кинетичка контрола (волтаметрија са линеарном променом потенцијала)

Карактеристична особина волтамограма код овог типа процеса је одсуство пика током повратног скенирања, тако да сви аналитички подаци које он нуди овде изостају. Стога су примене две технике, цикличне волтаметрије и волтаметрије са линеарном променом потенцијала (LSV), у студијама ових реакција потпуно еквивалентне. Положај волтамограма и вредност  $E_p$  је померена у позитивном смеру у односу на ситуацију када трансфер електрона није праћен било каквим хемијским процесом. Потенцијал пика у великој мери зависи од вредности  $\lambda$ . Насупрот њему, облик



волтамограма, изражен кроз разлику потенцијала  $E_p - E_{p/2}$ , скоро је константан и потпуно независан од  $\lambda$ . Поменути разлика потенцијала,  $E_p - E_{p/2}$ , зависи од механизма процеса, па се користи за његово одређивање. Згодно је поменути да процес се који припада овом типу реакција обично означава као иреверзибилни. Међутим, ово обележавање процеса може бити збуњујуће, будући да термин иреверзибилан у овом случају означава утицај иреверзибилне реакције на комплетан процес, а не подразумева иреверзибилан трансфер електрона. Уобичајено за ова два типа иреверзибилних процеса је, дакле, одсуство оксидационог пика који потиче од супстанце В у области потенцијала у којој долази до редукције А.

Нестанак оксидационог пика који потиче од В указује и на високу конверзију материјала, што се такође може приметити поређењем волтамограма  $eC_e$  и  $eC_{e_h}$  механизма датих на сл. 13. Насупрот волтамограмима са сл. 8, види се да је јачина струје пика,  $i_p$ , за  $eC_{e_h}$  механизам скоро два пута већа него код  $eC$  механизма. Управо та разлика вредности јачина струја последица је високог степена поменуте конверзије.



Сл. 13. Симулирани цикловолтаграм за  $eC$  (a) и  $eC_{e_h}$  (b) механизам на  $v = 1 \text{ Vs}^{-1}$ ,  $E^0 = 1,5 \text{ V}$ ,  $k = 10^6 \text{ s}^{-1}$  ( $\lambda = 2,57 \times 10^4$ )

Волтаметрија са линеарном променом потенцијала представља моћно оруђе при испитивању процеса који се одвијају под чисто кинетичком контролом. Извођене су теоријске анализе података добијених овом техником за различите механизме [7, 11, 12, 14, 28–36] и читаве серије радова су посвећене уобличавању теоријских резултата тако да буду корисни експериментаторима [17, 37–39]. Према изразу за брзину реакције (једначина (33)), графици зависности  $E_p$  од  $\log v$ ,  $\log c_A^*$  и  $\log c_X^*$  су праве са

нагибом, који је дат једначинама (40)-(42). У овим једначинама фигуришу параметри су  $a$ ,  $b$  и  $x$ , који представљају ред одговарајуће реакције. Увођењем реакционих редова у изразе који важе код еС механизма, у условима псеудо-првог реда ( $a=0$ ,  $b=1$  и  $x=1$ ), добија се да је:  $\frac{dE_p}{d(\log v)} = -29,6 \text{ mV}$ ,  $\frac{dE_p}{d(\log c_A^*)} = 0 \text{ mV}$  и  $\frac{dE_p}{d(\log c_X^*)} = -29,6 \text{ mV}$  на температури  $T=298 \text{ K}$  и при чему је  $n=1$ .

$$\frac{dE_p}{d(\log v)} = -\frac{1}{b+1} \frac{RT}{nF} \ln 10 \quad (40)$$

$$\frac{dE_p}{d(\log c_A^*)} = -\frac{a+b-1}{b+1} \frac{RT}{nF} \ln 10 \quad (41)$$

$$\frac{dE_p}{d(\log c_X^*)} = -\frac{x}{b+1} \frac{RT}{nF} \ln 10 \quad (42)$$

Важне информације се могу прикупити из облика волтамограма, представљеног у облику зависности јачине струје од разлике потенцијала  $E_p - E_{p/2}$ . Граничне вредности ових графика за еС и RR димеризационе механизме су дате једначинама (43) и (44). Ови изрази важе на температури  $T=298 \text{ K}$ . У новијој литератури данас се могу наћи вредности  $E_p - E_{p/2}$  и за друге механизме [7, 11, 12].

еС механизам:

$$E_p - E_{p/2} = -1,86 \frac{RT}{nF} V = -\frac{47,8}{n} \text{ mV} \quad (43)$$

RR димеризација:

$$E_p - E_{p/2} = -1,51 \frac{RT}{nF} V = -\frac{38,8}{n} \text{ mV} \quad (44)$$

У случајевима када је потенцијал иницијалног трансфера електрона ( $E^0$ ) познат, мерење  $E_p$  омогућава директно одређивање константе брзине,  $k$ . Примери повезаности  $E_p - E^0$  и  $k$  су дати једначинама (45) и (46) [7], где једначина (46) представља израз за брзину реакције, ( $v_i$ ), (схема 2), код које није укључен стехиометријски коефицијент чија је вредност 2.

eC механизам:

$$E_p - E^0 = \left( -0,738 + \frac{1}{2} \ln \frac{kRT}{vnF} \right) \times \left( \frac{RT}{nF} \right) \text{ V} \quad (45)$$

RR димеризација:

$$E_p - E^0 = \left( -0,902 + \frac{1}{3} \ln \frac{4kc_A^*RT}{3vnF} \right) \times \left( \frac{RT}{nF} \right) \text{ V} \quad (46)$$

Лако се може видети да примена једначина као што су (45) и (46) при израчунавању  $E_p - E^0$  захтева податке високе прецизности. На пример, код RR димеризационог механизма десетострука промена  $k$  одговара промени потенцијала,  $E_p$ , од само 19,7 mV (на  $T=298$  K). Узимајући у обзир да и прецизност литературних вредности за  $E^0$  не може бити боља од  $\pm 10$  mV, строго се препоручује истовремено мерење вредности  $E^0$  и  $E_p$ . Вредности  $\lambda$ , које су користећи дефиницију овог параметра добијене из једначина (45) и (46), прилично су високе. Отуда је потребно примењивати велике брзине скенирања како би се надмашила брзина хемијске реакције. То се обично постиже коришћењем ултрамикро-електрода при мерењу [40, 41]. Поуздана  $E^0$  вредност се може такође предвидети из података добијених NMR спектроскопијом [42].

Иако је волтаметрија са линеарном променом потенцијала једноставна техника, мора се изводити обазриво. Важно је да се поуздано зна да је пренос електрона реверзибилан и да је процес у области  $v$  и концентрација које су примењене под чисто кинетичком контролом. Ако растуће брзине скенирања померају трансфер електрона у квази-реверзибилну област, вредности  $dE_p/d(\log v)$  ће бити више од предвиђених за реверзибилни случај [7, 43]. Такође, важи да уколико је пратећа реакција у области мешовите кинетичке и дифузионе контроле,  $dE_p/d(\log v)$  ће имати нижу вредност од предвиђене [7, 44]. Оваква ситуација може довести до погрешног означавања механизма. У оба случаја разлика потенцијала  $E_p - E_{p/2}$  ће бити виша него што би се очекивало, тако да ова разлика може послужити као изврсно дијагностичко средство за утврђивање да ли је реакција која се испитује ограничена чисто кинетичким условима на начин како је то раније дефинисано.

Проблем може настати при проучавању процеса у ком В реагује са додатим реагентом X. У том случају, кинетичка мерења изводе се под условима псеудо-првог реда – ( $c_X^*/c_A^* \gg 1$ ), па су вредности  $dE_p/d(\log c_X^*)$  добијене мерењима вредности  $E_p$  за

растуће вредности  $c_X^*$ . Ако однос  $c_X^*/c_A^*$  на најнижим концентрацијама реагенса X ( $c_X^*$ ) није довољно велики, трошење X се не може занемарити, па ће брзина хемијске реакције бити исувише мала. Овај проблем постепено нестаје повећавањем вредности  $c_X^*$  услед чега расте укупна брзина реакције. Међутим, овде долази до огромног повећања односа  $dE_p/d(\log c_X^*)$  [44]. Таква ситуација може довести до погрешне интерпретације, којом би ред реакције у којој учествује реагенс X био већи од један.

Као илустрацију примене волтаметрије са линеарном променом потенцијала за проучавање реакција под чисто кинетичком контролом може се навести оксидација 9-супституисаних флуоренидних јона [45] и редукција 2,6-дифенилпириријум јона [46]. У оба случаја полазни неутрални радикал се димеризује по механизму R-R типа реакције. Поред ових, као примери употребе ове технике у кинетичким испитивањима могу се споменути оксидације 1,4-дитафулвена у тетратафулвалене [47], оксидативно отварање арил-циклопропана [48], редукција флуороалкоксиарена у течном амонијаку [49] и конкуренција између протоновања и димеризације током редукције естара циметне киселине у метанолу [50].

### 1.2.2 Трансфер електрона праћен реверзibilном хемијском реакцијом

Ова ситуација подразумева испитивање реверзibilног трансфера електрона, који је праћен реверзibilном хемијском реакцијом. Општи пример овог типа процеса је приказан схемом 3. Као што се може видети са схеме, хемијски процес, који се одвија по иницијалном трансферу електрона, може бити реакција једињења В са р еквивалената реагенса X (*ii*) или реверзibilна димеризација, (*iii*).

У општем случају сваки хемијски процес, описан константом равотеже K, који тренутно реагује на промене концентрације једињења се сматра реверзibilним. Ова дефиниција се може применити и на реакцију (*ii*), па се сходно томе може закључити да је са термодинамичке стране хемијска реакција (*ii*) окарактерисана константом равотеже  $K_{ii}$ . Типичан волтамограм за један овакав процес је приказан на сл. 14 (а). Представљени волтамограм симулира услове у којима је  $p=1$  и  $c_X^*/c_A^* = 100$ . Важно је приметити да волтамограм са сл. 3 и овај имају исти облик, али су вредности потенцијала померене у складу са једначином (47). Очигледно је да, у случајевима када је  $K \gg 1$ , са повећањем потенцијала,  $E_p$ , за 59,1 mV (на  $T=298$  K) десетоструко расте вредност константе K. Комбиновањем једначина (47) и (13) добија се израз (48), којим

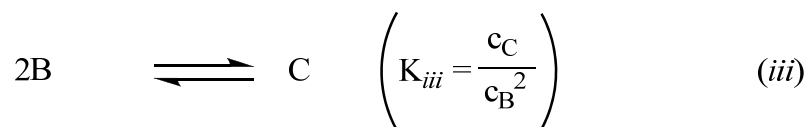
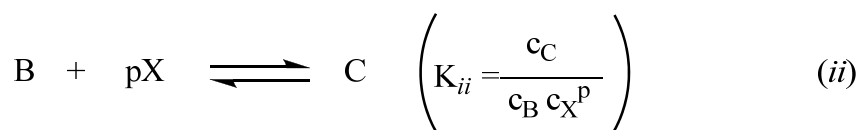


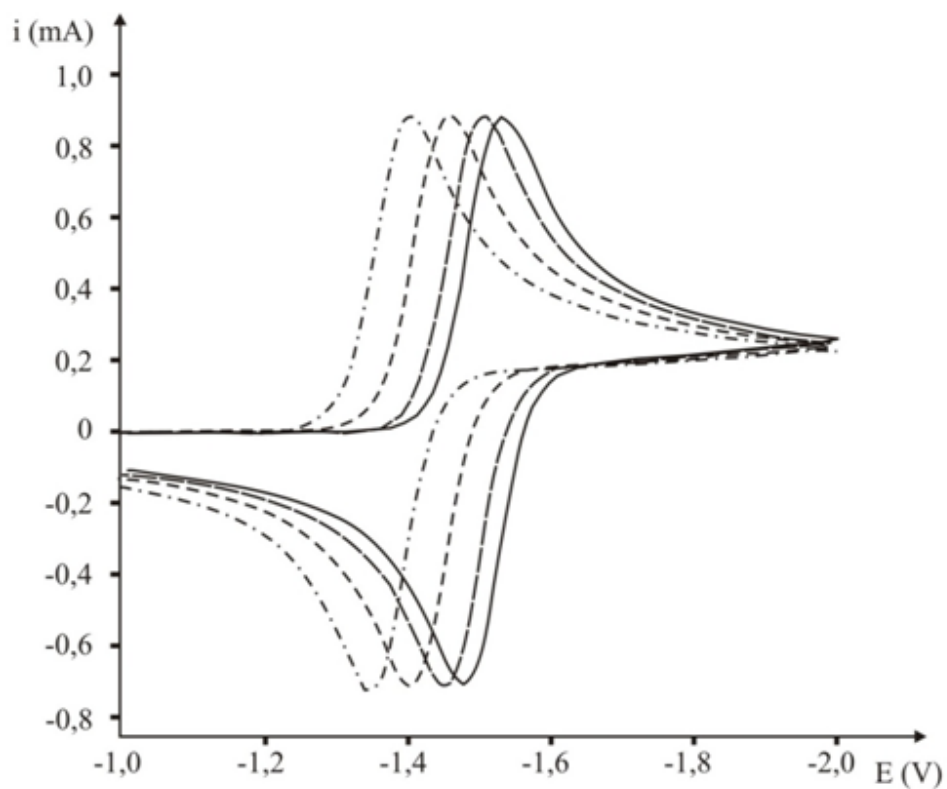
Схема 3

се може израчунати разлика потенцијала пикова,  $\Delta E_p$ , трансфера електрона који је праћен хемијским процесом и истог који тече без пратеће реакције [51]. Веза између разлике потенцијала,  $E_p - E^0$ , и  $K_{iii}$  у димеризационој реакцији, (iii), је знатно сложенија због присуства ступња другог реда, тако да ће у изразу за  $K_{iii}$  фигурирати квадрат концентрације једињења В ( $(c_B)^2$ ). У овом случају оригинална литература нуди далеко више података [52].

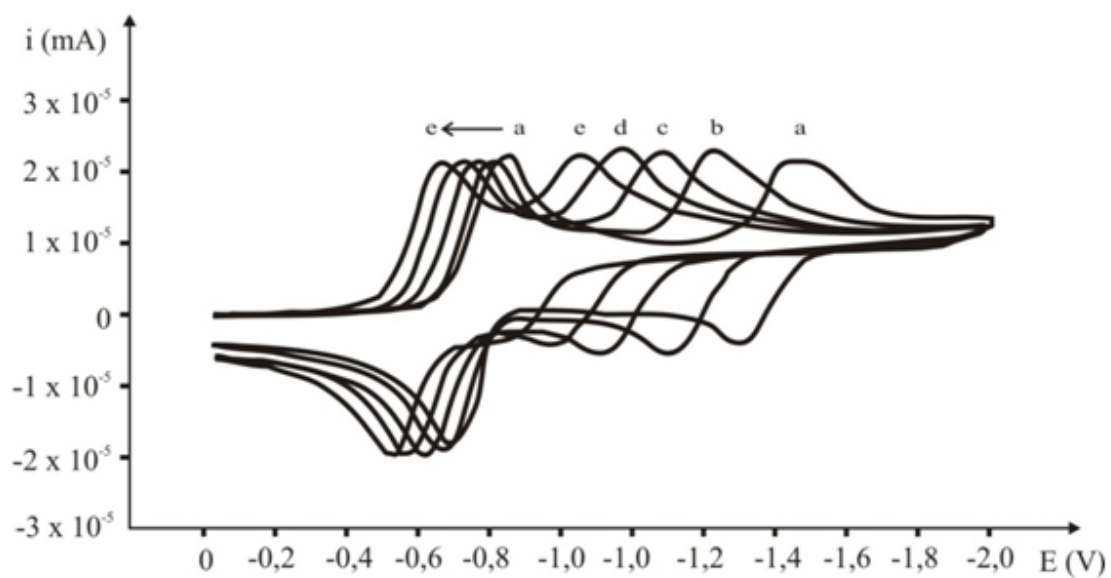
$$E_p - E^0 = -1,11 \frac{RT}{nF} + \frac{RT}{nF} \ln[1 + K(c_X^*)^p] \quad (47)$$

$$\Delta E_p = \frac{RT}{nF} \ln[1 + K(c_X^*)^p] \quad (48)$$

Реверзibilне реакције типа (ii) се јављају код радикал-анјона, код којих је честица X уствари катјон тако да у реакцији долази до формирања јонских парова [53]. Међутим, X може бити и хидроксилно једињење попут воде или алкохола, па ће се у том случају грађењем водоничне везе формирати комплекс [53, 54]. Волтамограми једног таквог процеса приказани су на сл. 14b, где је такође приказан (већи) утицај исте реакције на други трансфер електрона. Обично, производ  $K(c_X^*)^p$  је много већи од јединице и график зависности  $E_p$  од  $K(c_X^*)^p$  је права линија из чијег нагиба се може добити  $p$ . Девијације линеарне зависности  $E_p$  од  $\log c_X^*$  су откривене у неким случајевима при високим концентрацијама X и сматра се да су оне последица асоцијација честица у раствору. У том погледу, вредна је пажње серија чланака у којима су дискутовани редукциони процеси, укључујући и реакције реверзibilног трансфера протона (схема 4) [55].



а)



б)

Сл. 14. а) Симулирани циклични волтамограми за трансфер електрона праћен реверзибилном хемијском реакцијом б) реални цикловолтамограми редукције 2,5-диметокси-1,4-бензохинона



Схема 4

Реверзибилне димеризације често су недовољно брзе, услед чега не долази до успостављања термодинамичке равнотеже. Због тога су ове реакције знатно ређе испитиване. У литератури се могу срести примери димеризација радикал-катјона тиаантрена [56] и тиофенских деривата [57].

Детаљно разматрање димеризационог процеса приказаног схемом 2 даје веома интересантне резултате. Ступњеви који одређују брзину реакције, (ii) и (iii), у тој схеми су означени као реверзибилни процеси. Међутим то обележавање не значи да су димеризација интермедијера В или купловање једињења А и В по природи иреверзибилни процеси. У суштини, једини добро документовани пример иреверзибилног процеса овог типа је реакција (ii), у којој је В неутралан слободни радикал. Много чешћи су примери у којима је интермедијер В јон-радикал, док су хемијске реакције (ii) и (iii), у којима настају интермедијери С и I, реверзибилни процеси. У овим примерима пронађена иреверзибилност је кинетички феномен узрокован даљим реакцијама једињења С и I. Отуда, прикладнија полазна тачка за дискусију је општа ситуација у којој се обе реакције (и директна и повратна) посматрају у свим ступњевима изузев последњег. Механизам процеса је приказан на схеми 5.

Далеко је лакше да се укратко опише RS димеризациони механизам. Код оваквих случајева интермедијер I обично се лакше редукује него А (или оксидује када је интермедијер В радикал-катјон), што значи да константа равнотеже хомогеног трансфера електрона (iv),  $K_{iv}$  има високу вредност. Дакле, константа брзине овог типа процеса је обично велика. У оваквим условима је дозвољена примена апроксимације динамичке равнотеже, па је симулирано да је  $d c_I / dt = 0$ . Општи закон брзине, изведен за В може се трансформисати у један од два гранична случаја у зависности од величине  $k_{-iii}$  и  $k_{iv}c_B$ . Када је  $k_{iv}c_B \gg k_{-iii}$  интермедијер I реагује скоро искључиво по реакцији (iv) и директна реакција (iii) постаје ступањ који контролише брзину целокупног процеса. Резултујући израз за брзину реакције, (viii), постаје исти као једначина (vii) из схеме 2. Са друге стране, када је  $k_{-iii} \gg k_{iv}c_B$ , реакција (iii) постаје термодинамичка равнотежа уз чињеницу да применом закона о дејству маса на ступањ, (iv), добија се израз за брзину реакције (ix). Види се да под условима под којима је примењен израз

(vii) ред реакције  $R_{A/B}$  има вредност 2, док изразу (ix) одговара ред реакције  $R_{A/B}=3$ . Стога, идеално се могу издвојити два гранична случаја на којима се на већ описани начин уз помоћ деривативне цикличне волтаметрије може извршити анализа реда реакције.



	претпоставка	израз за брзину реакције	$k_{obs}$	
RR	$k_v[X] \gg k_{-ii}$	$-d c_B/dt = k_{obs} c_B^2$	$k_{ii}$	(vi)
RR	$k_{-ii} \gg k_v[X]$	$-d c_B/dt = k_{obs} c_B^2 c_X$	$2K_{ii}k_v$	(vii)
RS	$k_{iv}[B] \gg k_{-iii}$	$-d c_B/dt = k_{obs} c_A c_B$	$2k_{iii}$	(viii)
RS	$k_{-iii} \gg k_{iv}[B]$	$-d c_B/dt = k_{obs} c_A c_B^2$	$2K_{iii}k_{iv}$	(ix)

Схема 5

Наредни пример примене волтаметријског испитивања ће бити случај у ком се јавља реверзибилна RR димеризација (ii), чији главни продукт је димер C. Овај молекул је обично стабилан током извођења волтаметријског експеримента. Пример волтамограма, који се у идеалној ситуацији може добити спровођењем различитих кинетичких режима је представљен на сл. 15а. При ниским брзинама скенирања (пуна линија), реакција (ii) постаје термодинамичка равнотежа и одговор система у том случају је сличан волтамограмима са сл. 14а. На средњим брзинама скенирања дисоцијација једињења C је преспора да би дозволила испитивање оксидације, која потиче од интермедијера B и последња област су велике брзине скенирања којима је

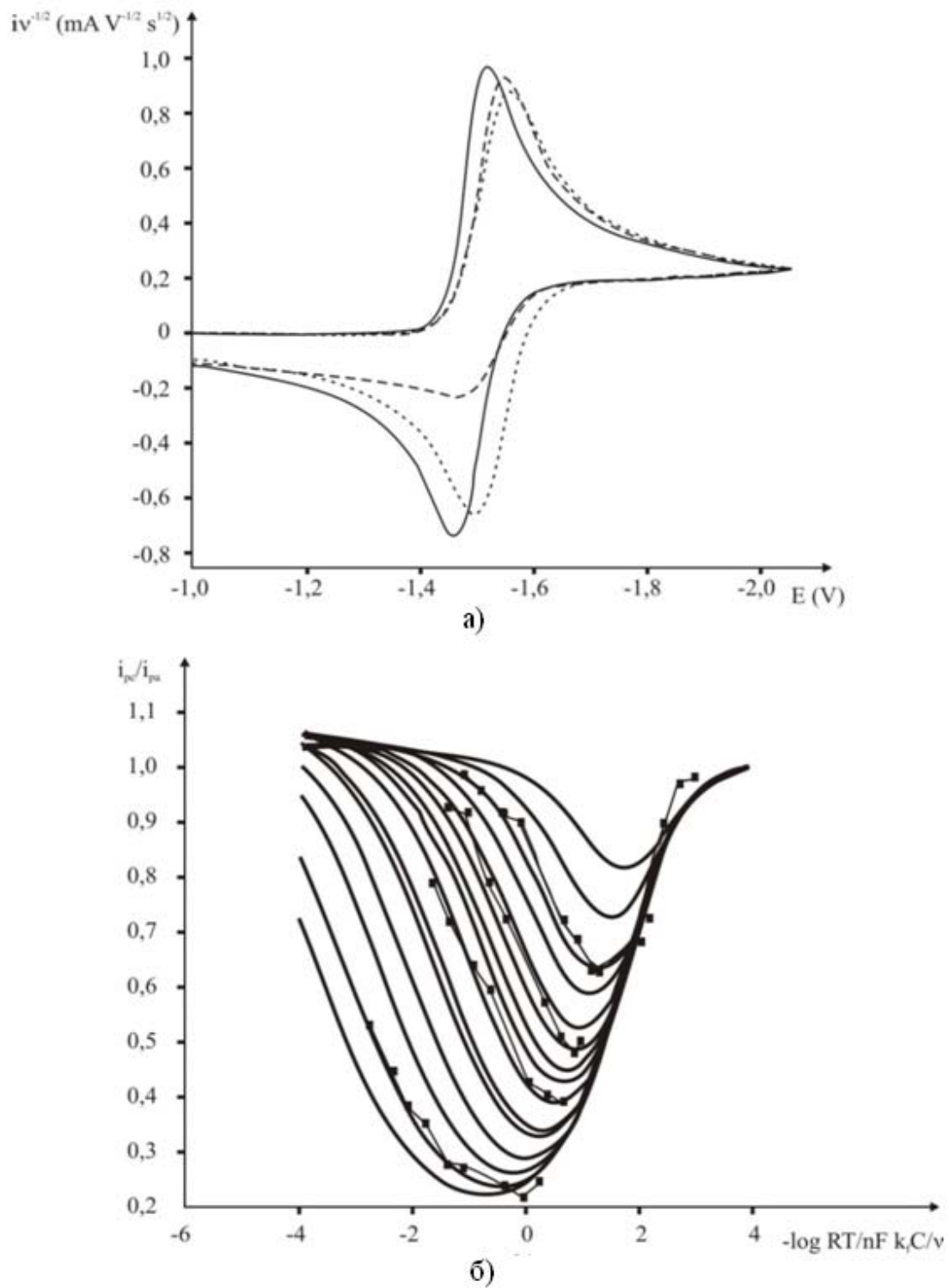


могуће предухитрити директну реакцију (ii) што се манифестује истим одговором система као и код реверзибилног трансфера електрона.

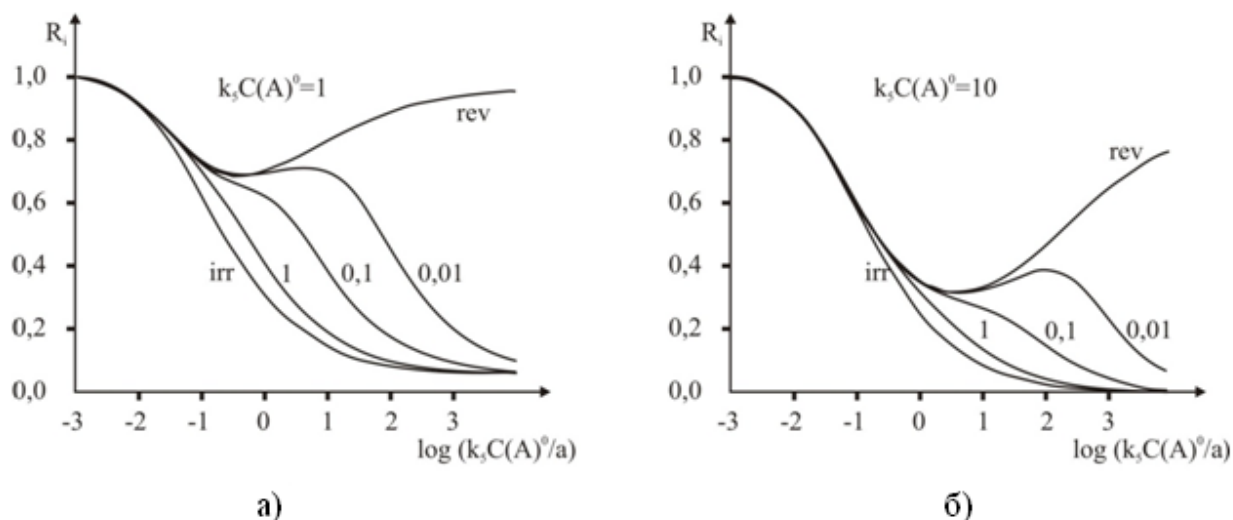
Код радикал-катјона ове ситуација је обично испитивана при спором депротонавању димерног дикатјона, док су реакције радикал-анјона проучаване под условима у којима нема електрофила, на пример, киселина, које би у супротном реаговале са димерним дианјоном. Најчешће је овај тип процеса испитиван код радикал-анјона добијених из ароматичних угљоводоника који садрже јаке електрон-привлачне супституенте. Међу њима су најпознатији и најбоље описани 9-супституисани антрацени [58, 59]. Као примери се могу навести још димеризације 1,5-дитаациклооктанских катјона [60] као и исте врсте реакција које се јављају код радикал-катјона добијених из бројних коњугованих полиена [61, 62].

Кинетика ( $k_{ii}$  и  $k_{.iii}$ ) и термодинамика ( $K_{ii}$ ) таквих реакција устаљено се одређују помоћу цикличне волтаметрије или деривативне цикличне волтаметрије. Цикловолтамограми, за различите вредности  $K_{ii}$  заједно са експерименталним тачкама добијеним за оксидацију коњугованих полиена као што је све-*транс*-1,10-дифенил-3,8-диметил-декапентаен, су приказани на сл. 15b [61]. Идући са десна на лево, што одговара растућим вредностима  $\lambda$ , види се да вредност  $-i_p^{ox}/i_p^{red}$  на почетку опада све док не достигне минимум. У овој кинетчкој области реакција је у основи контролисана брзином димеризације. Растући део радне криве који се појављује у области иза минимума илуструје растућу кинетичку важност дисоцијације димера С до једињења В. На граници  $\lambda = \infty$ , што одговара бесконачно великој вредности  $k_{ii}$  и/или бесконачно малој вредности  $v$ , хемијска реакција се понаша као термодинамичка равнотежа.

Још један пример биће наведен – случај када димер С подлеже засебној хемијској реакцији, (v). Одговарајуће радне криве, у овом случају деривативни цикловолтамограми, су приказани на сл. 16 за две вредности  $K_{ii}c_A^*$  (1 и 10) и за различите вредности  $k_v c_X^*/k_{-ii}$ . Као што се и може очекивати, утицај вредности  $k_v c_X^*/k_{-ii}$  рефлектује се директно на механизам процеса. Тако ће растуће вредности горе наведеног производа трансформисати реверзибилан процес (означен са rev на сл. 16) у тотално иреверзибилан (означен са irr). Другим речима, реакција С постепено се мења од дисоцијације до иреверзибилне конверзије у D. Крајња ситуација одговара граничном случају у ком је димеризација кинетички иреверзибилна, што је описано изразом (vi) у схеми 5



Сл. 15. а) Симулирани цикловолтамограми за једноелектронску редукцију праћену реверзибилном RR димеризацијом б) радне криве заједно са експерименталним подацима



Сл. 16. Деривативни цикловолатмограми за реверзибилну димеризацију праћену иреверзибилном реакцијом а)  $K_{ii}c_A^* = 1$  и б)  $K_{ii}c_A^* = 10$  ( $K_{ii}c_A^* = K_5c(A)^0$ )

На основу једначине (34) различити облици кривих могу се искористити за израчунавање вредности  $R_{A/B}$ . Међутим овај параметар није повезан са изразом за брзину реакције (30) и из тог разлога се не може употребити за одређивање механизма. Пример који ће у даљем тексту бити наведен служи као илустрација претходно изнетих тврдњи. Нека је реакција која се проучава описана помоћу израза  $k_{ii}c_A^* = 1$  и  $k_v c_X^*/k_{-ii} = 0,1$ , што одговара радној кривој означеној као 0,1 на сл. 16а. Одатле се види да је за  $R_i' = 0,5$  потребно да  $\log[k_{ii}c_A^*RT/(vnF)]$  износи око -0,8. Вредност  $d(\log v_{1/2})/d(\log c_A^*)$  је израчуната користећи једначину (34) и на основу ових података она износи 2,0, одакле је  $R_{A/B}$  је 3,0. Ово се изгледа добро слаже са изразом за брзину (ix), који важи код RS механизма са трансфером електрона (iv), који контролише брзину процеса. Истовремено ова вредност се не слаже са механизмом RR иреверзибилне димеризације (ii), код које је  $R_{A/B}$  једнако 2. Главно порекло проблема је неслагање израза за брзину будући да  $R_i' = 0,5$  при ниским концентрацијама (сл. 16а), одговара делу радне криве који је у основи дефинисан изразом (vii). Са друге стране  $R_i' = 0,5$  при високим концентрацијама (сл. 16б) одговара делу криве, који је дефинисан изразом (vi). Исти начин анализе је примењиван за  $k_v c_X^*/k_{-ii} = 0,01$  и 1 одакле је добијено да је  $R_{A/B} = 4,1$  односно 2,2. Лако се може приметити да  $R_{A/B}$  расте са опадајућим вредностима  $k_v c_X^*/k_{-ii}$  и зато било која вредност већа од 2 може дати неки резултат када је анализа заснована на једначини (31). Проблеме ове врсте често је тешко детектовати експериментално. На пример, за реакцију чије се понашање може окарактерисати кривом 0,1, види се да је облик радне криве на ниској концентрацији

(сл. 16a) сличан облику за  $i_{\text{тг}}$  криву и то све док је  $R'_f$  мање од 0,7. Такође, имамо идентичну ситуацију на високим концентрацијама (сл. 16b) све док је  $R'_f$  веће од 0,4. Мада, ако су подаци за  $R'_f$ , који су снимани током прелиминарних испитивања деривативном цикличном волтаметријом, били између 0,4 и 0,7 резултати би требали да покажу да ће кинетика бити адекватно описана једноставним изразом попут једначине (33). Једино решење проблема ове врсте је снимање целе радне криве у свим случајевима, како би се подаци добијени деривативном цикличном волтаметријом допунили информацијама добијеним волтаметријом са линеарном променом потенцијала. Као пример последњег приступа може се узети димеризација радикал-катјона добијених из серије 2,5-диарил-1,4-дитиина [63].

### 1.2.3 Трансфер електрона праћен иреверзибилном хемијском реакцијом, предпик метод

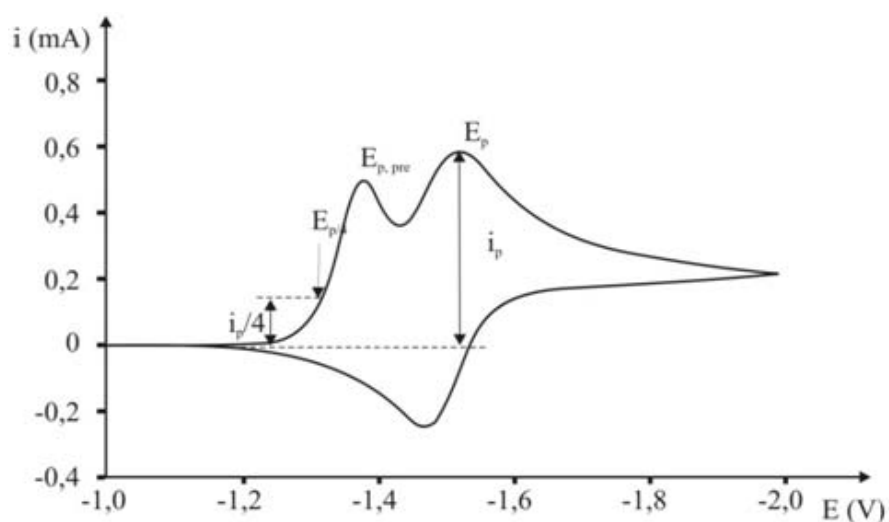
Реакције између једињења В и Х се, такође, могу, на већ устаљени начин, испитивати у условима у којима је  $c_X^*/c_A^* < 1$ . У том случају реагенс Х се троши током првог периода волтаметријског мерења, услед чега долази до појачања предпика (на  $E_{p,\text{pre}}$ ), који се јавља испред главног ( $E_{p,\text{main}}$ ) таласа. Главни талас је последица редукције супстрата, А, тако да у раствору једињење Х није присутно у непосредној близини електроде [64]. Пример таквог волтамограма је приказан на сл. 17a. Константа брзине се може добити из разлике потенцијала,  $E_{p,\text{pre}} - E_{p,\text{main}}$ , која је већ увелико коришћена за испитивање бројних реакционих механизма [64]. Овај метод је дуго коришћен у кинетичким студијама реакција између радикал-катјона и нуклеофила [64–67].

Алтернативно, одређивање  $k$  се ослања на мерење  $E_{p/4} - E_{p,\text{main}}$ , где је потенцијал  $E_{p/4}$  вредност потенцијала на вредности јачине струје  $i = i_{p,\text{main}}/4$  [68] (сл. 17a). Предност овог приступа је у томе што се мерење може изводити чак и у случајевима у којима се предпик преклапа са главним пиком па се његов потенцијал  $E_{p,\text{pre}}$  не може одредити. Радна крива за  $e\text{Ce}_h$  механизам је приказан на сл. 17b заједно са експерименталним подацима добијеним за протоновање антраценског радикал-анјона бензоевом киселином. Константа брзине која се добија из ових резултата износила је  $2,7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  [68].

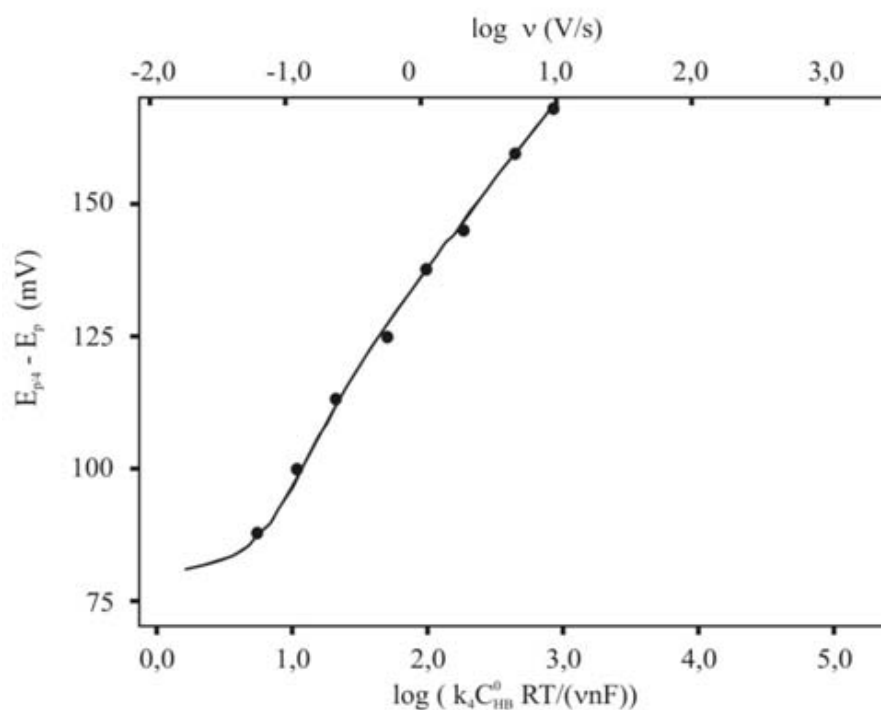
Префик метод се може користити код веома брзих реакција другог реда чије су константе брзине више  $10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

### 1.2.4 Трансфер електрона праћен ирверзибилном хемијском реакцијом, редокс катализа

Обично у свим већ дискутованим методама једињење В се генерише на електродној површини, то јест, директном разменом електрона између електроде и супстрата А. Овај приступ, понекад, коче ограничења наметнута хетерогеном



а)



б)

Сл. 17. а) Симулирани цикловолтамограм са предпиком на  $v = 1 \text{ Vs}^{-1}$   
 б) радне криве заједно са експерименталним подацима за предпик метод

природом трансфера електрона. На пример, проучавање кинетике брзих пратећих реакција веома је тешко, а у неким случајевима чак и немогуће због интерференције ова два брза процеса. У таквим случајевима, кинетика пратећих реакција може се проучавати индиректним методама, познатим као редокс катализа [69–72]. Између осталог једна од примена редокс катализе је студија дисоцијативног трансфера електрона [73–76].

Принцип ове технике приказан је на схеми 6.

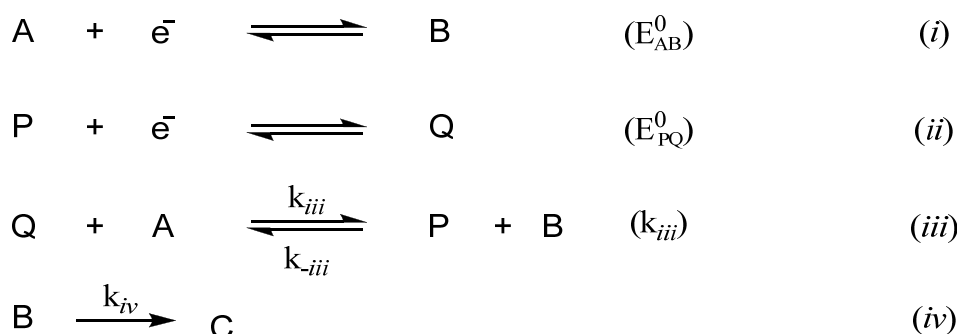
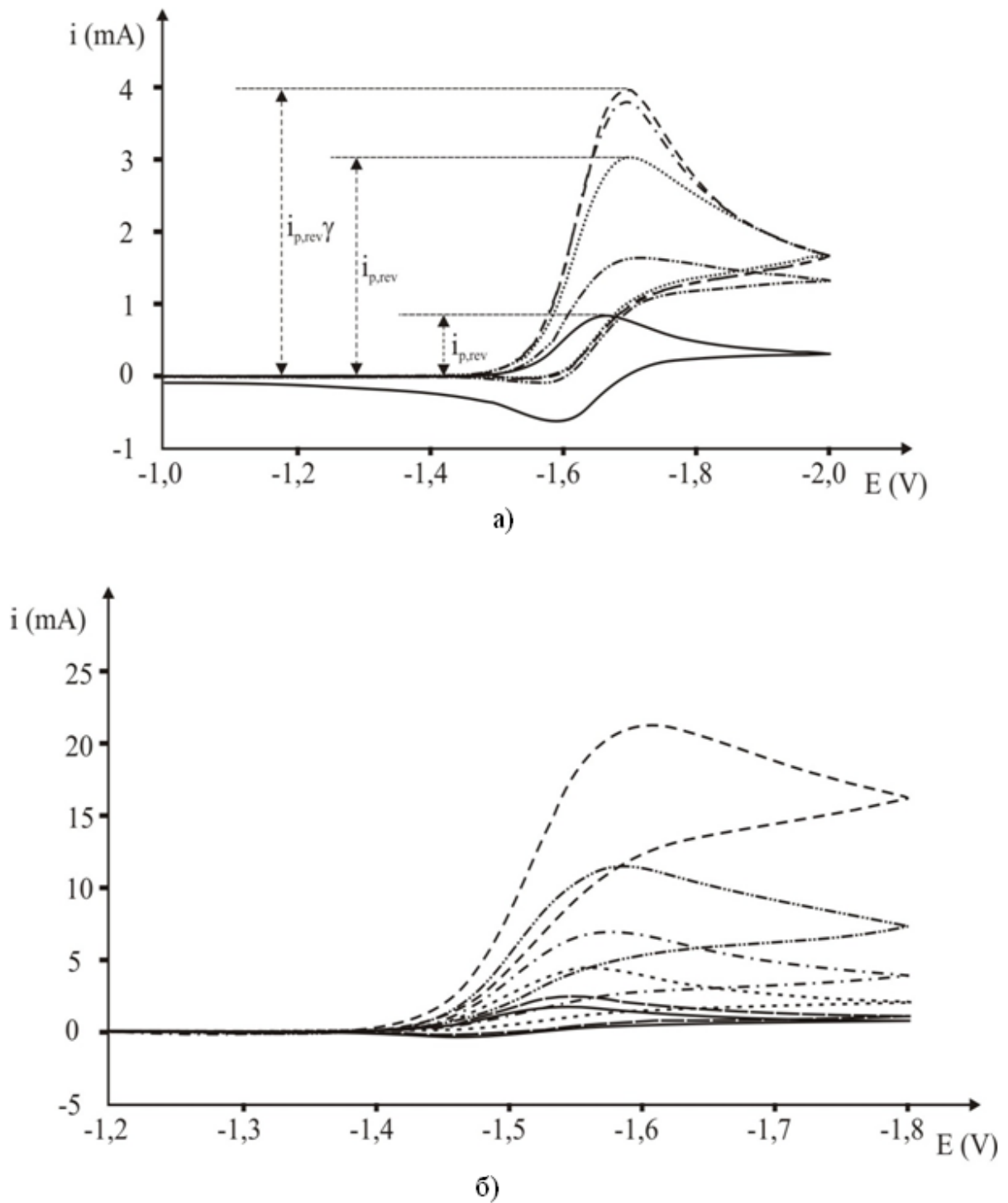


Схема 6

Директан процес укључује редукцију супстрата А у В (i), праћену иреверзибилном реакцијом једињења В којом се добија производ С (iv). Ако се у раствор дода једињење Р (тзв. медијатор) које се лакше редукје него А, уместо директне редукције А одиграће се реакције (ii) и (iii). Током хомогеног процеса трансфера електрона (iii) оксидовани облик Р медијатора се регенерише. Другим речима, редукција А у В је катализована редокс паром Р/Q. Циклични волтамограми типични за катализовани процес су приказани на сл. 18. Утицај растуће вредности  $k_{iii}$  је приказан на сл. 18а док је ефекат растућег концентрационог односа  $c_A^*/c_P^*$  приказан на сл. 18 b.

Опис кинетике је значајно упрошћен чињеницама да три константе,  $k_{iii}$ ,  $k_{-iii}$  и  $k_{iv}$ , често имају високе вредности, што дозвољава примену апроксимације динамичке равнотеже за концентрацију В (тј.  $dc_B/dt = 0$ ) [70]. Систем се обично дискутује уз увођење три бездимензиона параметра: кинетичког параметра  $\lambda$  (једначина (49)), параметра конкурентности  $\sigma$  (једначина (50)), фактора концентрационог вишка (једначина (51)). Поред тога, подесно је да се уведе и тзв. каталитичка ефикасност - САТ, једначина (52), где је  $i_{p,cat}$  јачина струје пика каталитичког система, а  $i_{p,rev}$  јачина струје која се добија електродном реакцијом самог медијатора Р без присуства

једињења А (видети сл. 18а). Производ  $i_{p,rev}\gamma$  представља максималну могућу каталитичку струју.



Сл. 18. Симулирани цикловолтамограми за каталитичку реакцију а) за растућу вредност  $k_{iii}$  б) за растућу вредност односа концентрација  $C_A^*/C_P^*$

$$\lambda_{iii} = \frac{k_{iii}c_p^*RT}{vF} \quad (49)$$

$$\sigma = \frac{k_{iv}}{k_{-iii}c_p^*} \quad (50)$$

$$\gamma = \frac{c_A^*}{c_p^*} \quad (51)$$

$$CAT = \frac{i_{p,cat}}{i_{p,rev}\gamma} \quad (52)$$

Појављују се два гранична случаја у зависности од величине параметра конкурентности  $\sigma$ . За  $\sigma \gg 1$  кинетика је контролисана константом  $k_{iii}$ , тј. од брзине хомогеног трансфера електрона. Када је  $\sigma \ll 1$  процес је контролисан производом константи  $K_{iii}k_{iv}$ , а ова ситуација представља случај у ком трансфер електрона може бити разматран као термодинамичка равнотежа која претходи реакцији једињења В. Прелаз из прве ситуације у другу приказан је волтамограмима на сл. 18а за вредности  $\sigma$  од  $5 \times 10^2$  (нижа крива за  $k_{iii} = 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) до  $5 \times 10^4$  (виша крива за  $k_{iii} = 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ). У условима где је  $\sigma \gg 1$  вредност  $k_{iii}$  може се добити упоређивањем одговарајуће радне криве САТ ( $\lambda_{iii}$ ,  $\gamma$ ) [70] и експерименталних података. У овој кинетичкој области вредност САТ пропорционална је  $c_p^*$ . Са друге стране, за  $\sigma \ll 1$  вредност  $K_{iii}k_{iv}$  може се добити, такође, коришћењем теоријске криве за САТ ( $\lambda_{iii}$ ,  $\sigma$ ,  $\gamma$ ) [70]. У овој кинетичкој области вредност САТ независна је од  $c_p^*$ . За комплетну карактеризацију система потребна је вредност  $k_{-iii}$ . Она се може добити у условима у којима је систем под заједничком контролом реакције (iii) и (iv). Поступак одређивања се поново своди на упоређивање криве и експерименталних података. Када је познато  $K_{iii}$  могуће је, такође, одредити  $E_{AB}^0$  из једначине (53).

$$E_{AB}^0 = E_{PQ}^0 + \frac{RT}{nF} \ln K_{iii} \quad (53)$$

До данас су објављени бројни примери примене редокс катализа у студијама цепања везе угљеник-халоген радикал-анјона ароматичних халогенида [71, 77]. Остали примери обухватају углавном фрагментацију *терци*-бутил радикала из радикал-катјона NADH-модел једињења [78], затим, редукцију  $\text{CO}_2$  [79] и цепање везе угљеник-азот у радикал-анјонима 1,1-динитроалкана [80].



Још једна примена редокс катализе јесте изучавање реакција дисоцијативног трансфера електрона. Настали слободни радикал  $R^\cdot$  подлеже једној од две реакције. Прва је купловање са медијаторским радикал-анјоном (*iii*), док је други тип реакција редукција до анјона  $R^-$ , (*iv*) [76] (схема 7). Купловање се обично сматра непожељним, пошто се овим процесом медијатор неповратно троши. Међутим, уопштено гледано реакција је синтетички корисна [76].

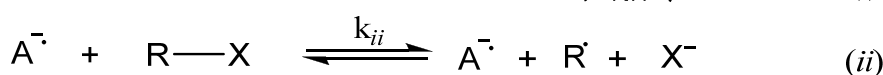


Схема 7

Конкуренција између реакција (*iii*) и (*iv*) обично се описује величином параметра  $q$ , који је дат једначином (54). Овај се параметар може одредити, на пример, методом волтаметријског одређивања са линеарном променом потенцијала [81, 82].

$$q = \frac{k_{iv}}{k_{iii}} + k_{iv} \quad (54)$$

Уочљиво је да је  $q=0$  за чисту реакцију купловања и да је  $q=1$  за чист трансфер електрона. Вредност  $k_{iii}$  је блиска константи дифузионо контролисаног процеса, јер вредност  $k_{iv}$  расте када се  $E_{A/A^\cdot}^0$  помера у негативном смеру. На тај начин, график  $q$  са  $E_{A/A^\cdot}^0$  ће повећати S криву из које се потенцијал  $E_{1/2}^q$  за  $q=0,5$  може одредити. Када је  $E_{1/2}^q$  познато, стандардни потенцијал редукције R се може одредити применом Marcus-ове теорије [76].

Н а ш и   р а д о в и

## 2. Електрохемијско бромовање естрогена и заштићених гликала

У синтетичкој пракси веома се често указује потреба увођења брома у органске молекуле, при чему структуре које садрже атоме брома могу бити или крајњи циљ синтезе или интермедијери у синтези других органских једињења. Много је чешћи други случај, а разлози су врло јасни: веза угљеник-бром је веома реактивна, па су једињења која их садрже на цени јер подлежу бројним супституционим и елиминационим реакцијама.

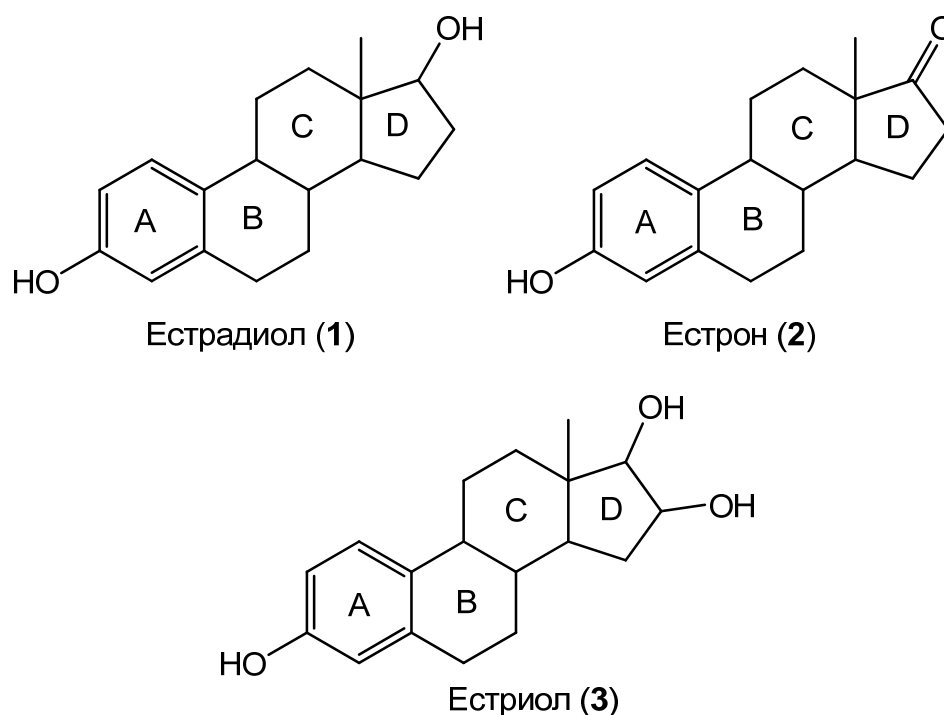
Постоји велики број поступака у органској синтези које знамо под општим именом *бромовање*, а сви они могу да се сврстају у две групе – бромовања адиционим и бромовања супституционим реакцијама. У прву групу спадају реакције незасићених органских једињења са елементарним бромом, а друга група се може поделити на две подгрупе – на реакције ароматичних једињења са елементарним бромом (електрофилна супституција) и на реакције у којима се нека група коју садржи супстрат супституише бромидним анјоном (нуклеофилна супституција). Која ће од ових реакција бити основа бромовања које неки синтетичар спроводи не зависи (или мало зависи) од његових склоности и броја реакција којима влада, већ углавном од природе једињења које треба да се бромује. У сваком случају треба запазити чињеницу да је за велики број поступака чији је циљ синтеза органских бромида неопходан елементарни бром. Иако је употреба елементарног брома скопчана са мање практичних проблема од употребе елементарног хлора, синтетички поступци са молекулским бромом веома су „непопуларни“ међу синтетичарима, упркос свим постојећим мерама заштите (или, можда, баш због њих). Бром је агресивна, јако отровна и лако испарљива течност, а удисање његових пара веома је штетно. Овај проблем није у потпуности елиминисан ни при употреби средстава за бромовање као што су N-бромсукцинимид, тетраалкиламонијум-трибромиди и дибром-Мелдрумова киселина (Meldrum's acid). Безбедно, прецизно мерење брома (нарочито малих количина) скопчано је са извесним техничким проблемима, као и дозирање у реакциону смесу. Због тога је развијен велики број поступака генерисања брома *in situ*, из бромида, са којима је, разумљиво, много лакше и безбедније руковати него са слободним бромом. Међутим, ови поступци подразумевају употребу оксидационих средстава, па доносе нови, не мање важан проблем – загађење животне средине. Чини се да тај проблем на најбољи начин решава електрохемијска оксидација бромида.

Електрохемијско генерисање брома у присуству органских супстрата које треба бромовати [83-85], за чудо, није наишло на ширу примену у органској синтези, премда има бројне предности у односу на све познате поступке бромовања. Пре свега, електрохемијски поступци обезбеђују руковање бромидима уместо молекулским бромом, а за оксидацију тих јона нису потребна оксидациона средства (ту улогу преузима анода). Ове две чињенице електрохемијско бромовање сврставају у групу поступака тзв. „зелене хемије“ (*green chemistry*). Није сувишно и овде рећи да, и поред свих злоупотреба (терминолошких и суштинских) у јавном животу и наше земље и читаве планете, концепт *green chemistry* заслужује сву могућу пажњу; подршка овом концепту заиста представља испит моралне одговорности ове цивилизације према будућности човечанства. Једна од практичних предности електрохемијског бромовања у односу на бромовање трговачки доступним елементарним бромом јесте, такође, прецизност којом се овај реагенс дозира током реакције. Наиме, подешавањем јачине струје и времена електролизе могуће је реакционој смеси додати веома малу количину брома, што је нарочито важно кад се ради са скупим супстратима, доступним у малим количинама. Са таквим проблемом нарочито често сусрећу се хемичари који раде са природним производима (или њиховим дериватима) веће молекулске масе.

Истраживања предвиђена израдом ове докторске дисертације имају за циљ, као што је у Уводу речено, оптимизацију електрохемијског генерисања брома као средства за бромовање и представљају логичан наставак истраживања која имају традицију дужу од тридесет година. Наиме, у нашим лабораторијама развијено је неколико поступака за анодно генерисање електрофилних честица, које су коришћене као медијатори, као катализатори и као реагенси за директну реакцију са одговарајућим супстратима [1, 2, 86-93]. За ова истраживања одабрани су супстрати који омогућавају изучавање оба типа бромовања – и ароматичне супституције (естрогени) и реакције адиције (перацетиловани гликали), а у наредним поглављима овог текста биће приказани и детаљно дискутовани добијени резултати.

## 2.1 Електрохемијско брмовање естрогена

Женски стероидни хормони, естрогени, јесу молекули сложене структуре који имају важну улогу у периоду трудноће [94]. Према већ познатим биосинтетичким путевима [94], ови молекули се добијају ароматизацијом из андрогених хормона. Синтетишу их организми кичмењака, али се могу срести и код неких инсеката. Прекурсор андрогених хормона је холестерол, па сходно томе естрогени и андрогени хормони имају исто хемијско порекло. Иако су сличне структуре естрон, естрадиол и естриол су хормони са различитим степеном активности. Основни хормон женских полних ћелија, оваријума, јесте естрадиол и он је далеко активнији молекул у ораганизму од преостала два [94].



Сл. 19. Естрогени-женски стероидни хормони

Са хемијске тачке гледишта, естрогени представљају стероидне деривате код којих је прстен А ароматичан (сл. 19). Супституенти су кисеоничног порекла, а атоми угљеника који их носе различитог су степена оксидације. Тако, естрадиол садржи две хидроксилне групе а естрон карбонилну и фенолску. Једна од последица различитог оксидационог броја атома угљеника у положају 17 јесте присуство још једног стереоцентра у молекулу естрадиола у односу на естрон, односно још два код естриола.

Такође, конфигурација на овом атому битно одређује биолошку активност молекула, па је хормонска функција везана искључиво за  $17\beta$ -естрадиол, док његов епимер  $17\alpha$ -естрадиол не изазива никакав сигнал код рецептора. Као и код естрадиола, улога естриола у организму је у потпуности везана за конфигурацију његових стереоцентра. Зато се увек наглашава да је активни молекул  $16\alpha,17\beta$ -естриол.

Један од главних метаболичких путева ових важних хормона сисара јесте функционализација прстена А [95], а производи те функционализације су и сами биолошки активна једињења [96-99]. Иако природни халогенски деривати естрогена са халогенима у прстену А нису познати, они су нашли значајну примену у медицини, нпр. као изотопски обележени агенси за праћење метаболизма [100], као инхибитори стероидних ензима [101] и као метаболичке сонде естрогене карциногенезе [102, 103]. Са синтетичке тачке гледишта естрогени халогеновани у прстену А веома су цењени јер представљају добар полазни материјал за добијање других деривата ових хормона са једним или два супституента у истом прстену. Тако су неки природни производи – метаболити естрогена са додатним кисеоничним функционалним групама у прстену А - синтетисани реакцијама измене халоген-кисеоник [104-108], као и 2-амино-естрогени реакцијом измене бром-азот [109]. На исти начин добијени су деутерисани естрогени [110-112] и естрогени обележени трицијумом [113], полазећи управо од одговарајућих бромованих деривата.

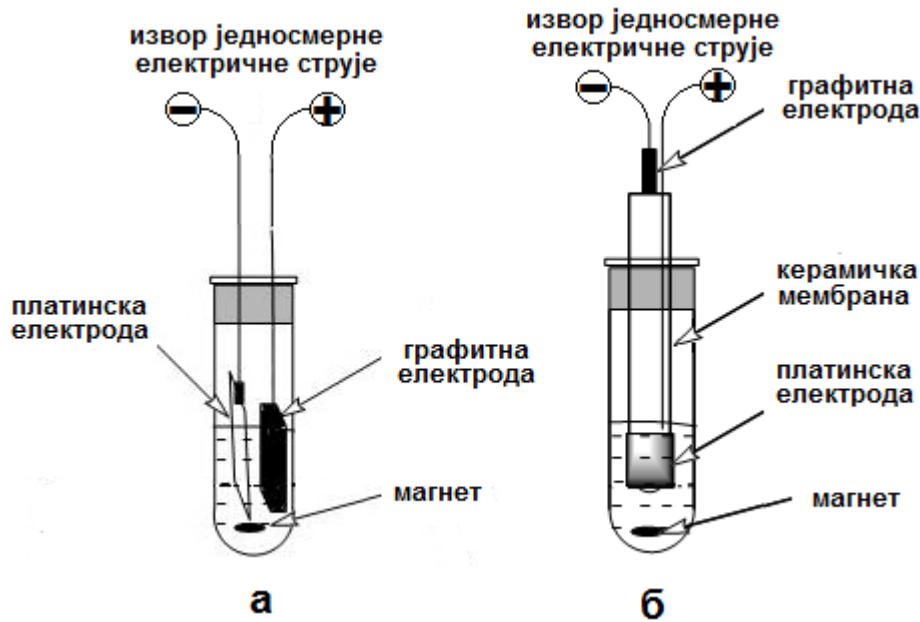
Према томе, постоји велико интересовање научне заједнице за естрогене халогеноване у прстену А, па се сваки допринос у овој области веома цени. За ова истраживања одабрана су два естрогена – естрадол и естрон (**1** и **2**, сл. 19).

Електрохемијско бромовање естрогена, колико је нама познато, до сада није описано, а класични, хемијски поступак први је описао Вудвард (Woodward) [114]. Он је  $\alpha$ -естрадиол у етанолу третирао N-бромацетамидом и добио 2,4-дибром- $\alpha$ -естрадиол у приносу од око 68%. У сличном поступку Албрехт је, користећи N-бромсукцинимид као реагенс за бромовање, остварио више приносе производа [112]. Интересантно је да се у периоду између два наведена рада појавило саопштење Слонвајта (Slaunwhite) и Нилаја (Neely), који описује селективно бромовање естрогена у положајима 2 и 4 и дибромовање, употребом раствора брома у сирћетној киселини уз гвожђе као катализатор [115]. Међутим, то није потврђено у другим лабораторијама, па Јутн (Utne) експлицитно наводи да он и сарадници нису добили та једињења користећи исте реакционе услове [116]. Врло опсежна истраживања спровели су Вилбар (Wilbur) и

О'Брајен (O'Brien), који су за бромавање естрадиола користили неколико система реагенса и растварача, као што су N-хлорсукцинимид и натријум-бромид у етанолу, N-хлорсукцинимид и литијум-бромид у тетрахидро-фурану, N-бромацетамид у етанолу, N-бромсукцинимид у етанолу, пиридинијум-трибромид у етанолу, пиридинијум-трибромид у тетрахидрофурану, пиридинијум-трибромид у сирћетној киселини и бром у сирћетној киселини [117]. Најважније запажање у овом раду јесте да је однос производа монохалогеновања (2- и 4-броместрогена) употребом једног молекулског еквивалента N-бромацетамида и N-хлорсукцинимиде независан од употребљеног растварача и да износи од 1 : 2,38 - 2,80. Међутим, тај однос драстично се мења када се бромавање врши елементарним бромом и пиридинијум-трибромидом у сирћетној киселини (1 : 1,27, односно 1 : 0,85). Сви каснији радови посвећени овој реакцији само су потврдили ове резултате [105, 107, 108, 118, 119].

Један од важних циљева ових истраживања био је да се утврди да ли се региохемија електрохемијског бромавања које смо предвидели разликује од региохемије описане у поменутих експериментима класичног бромавања.

Електрохемијско бромавање замишљено је као једноставна електролиза раствора који садржи бромиде и одабране супstrate – естрон и естрадиол - при константној јачини струје, за шта је било потребно решити неке практичне проблеме. Први практични задатак био је избор растварача подесног у погледу растворљивости и супstrate и неке соли која у том растварачу дисосује на одговарајући катјон и бромидни ањон. Уз то, неопходно је да се у таквом раствору обезбеди проводљивост која би омогућила електрохемијске експерименте у њему. Разуме се да вода, свакако најчешће коришћени растварач у електрохемији, у којој се добро растварају јевтини неоргански бромиди не долази у обзир, јер се у њој не растварају органски супstrate - естрон и естрадиол. Имајући у виду чињеницу да је при класичном бромавању естрогена молекулским бромом коришћена сирћетна киселина [114, 116], определили смо се за овај растварач, што је на неки начин одредило и извор бромиде – тетраетиламонијум-бромид. Та со у сирћетној киселини дисосује, а настали раствори су довољно проводљиви, тако да није потребно додавање неког посебног електролита (коришћени су раствори концентрације 0,05 mol/L). Испитивања су, затим, проширена на још два растварача – дихлорметан и диметилсулфоксид. И у овим растварачима је коришћен тетраетиламонијум-бромид и као извор бромиде и као електролит.



Сл. 20. Схематски приказ неподељене (а) и подељене електролитичке ћелије (б)

Друго техничко питање – избор електрода – решено је узимањем у обзир чињенице да анода мора да буде од материјала који је отпорнији на оксидацију од бромида, па је одабрана платина.

Коначно, одлучено је да се треће важно практично питање – избор врсте електролитичке ћелије (неподељена или подељена; сл. 20) – реши у току самог рада. Наиме, рад са неподељеном ћелијом знатно је једноставнији и омогућава коришћење струје веће јачине (краће време електролизе), пошто мембране знатно повећавају укупан отпор код подељених ћелија. Зато је хемичари, кад год је то могуће, користе у оваквим експериментима. Међутим, врло често, принос производа у односу на утрошени електрицитет (*current efficiency*) у тим експериментима знатно је нижи од 100%. За то постоје два разлога: (i) реакција честица насталих на електроди од интереса са супстратом спора је, па те честице мигрирају до електроде супротног наелектрисања (контраелектроде), где се подвргавају супротног електродном процесу и (ii) честице настале на електроди од интереса подлежу различитим споредним реакцијама, нарочито са честицама насталим процесима на електроди супротног наелектрисања. Кад је у питању први разлог проблем се решава једноставним повећањем времена електролизе, пошто органски хемичари, све док је принос у односу на супстрат и/или на најскупљи реагенс висок, не маре много за принос у односу на утрошак електрицитета. Међутим, кад су споредне реакције честица насталих на



електроди од интереса са производима процеса на контраелектроди значајни – једино решење је рад са подељеном ћелијом. То су ћелије код којих су простори око електрода раздвојени неком мембраном, која спречава контакт честица насталих у процесима на два електродама, па се раствор који се налази у простору око аноде назива анолит, а раствор око катоде католит. При конструкцији оваквих ћелија треба помирити два захтева, који су један другоме директно супростављени: (i) мембрана треба што боље да спречава мешање раствора из два простора и (ii) да што мање повећава укупни електрични отпор у ћелији. Ако се на ефикасан начин не спречи мешање анолита и католита последица су споредне реакције, а превисок електрични отпор у ћелији захтева примену знатно вишег напона на електродама. То, са своје стране, доноси нове проблеме, као што је непожељно загревање раствора и др. У овим истраживањима коришћена је електролитичка ћелија са керамичком мембраном (сл. 20б; детаљан опис видети у одељку Опште напомене поглавља Експериментални део).

### 2.1.1 Електрохемијско бромовање естрона (1)

Електрохемијско бромовање естрона (1), тј. електролиза раствора овог супстрата и тетраетиламонијум-бромида у глацијалној сирћетној киселини, био је први експеримент изведен током истраживања обухваћених овом тезом. Електролиза у неподељеној ћелији (сл. 20а) уз утрошак 2 F/mol електрицитета дала је сложу производу. На основу хроматографије на танком слоју и детаљне анализе  $^1\text{H}$  NMR спектра утврђено је да у тој смеши превладава полазни супстрат (више од 50%), а да такође садржи оба региоизомерна производа монобромовања естрона – 2- и 4-броместрон (4а, односно 4б; схема 8), трагове 2,4-диброместрона (5) и неке непознате производе. Продужавање електролизе дало је још сложенију смешу, а најчудније је то што је садржај 2,4-диброместрона (5) у њој порастао, при чему још увек има и неизреагованог полазног једињења 1.

Готово идентичне резултате дали су и експерименти у којима су као растврачи коришћени дихлорметан и диметилсулфоксид. Због тога се у наставку ових истраживања одустало од електролизе у неподељеној ћелији.

Електролиза естрона (1) у раствору тетраетиламонијум-бромида у глацијалној сирћетној киселини у подељеној електролитичкој ћелији (сл. 20б) уз утрошак 2 F/mol електрицитета дала је очекиване резултате. Наиме, пропуштање 2 F/mol електрицитета

кроз раствор који саржи бромиде даје 1 мол-еквивалент елементарног брома, па се за овакав експеримент очекују резултати монобромовања естрона у сирћетној киселини који су описани у литератури [115], тј. очекује се смеша 2- и 4-броместрона (**4a**, односно **4b**, схема 8).

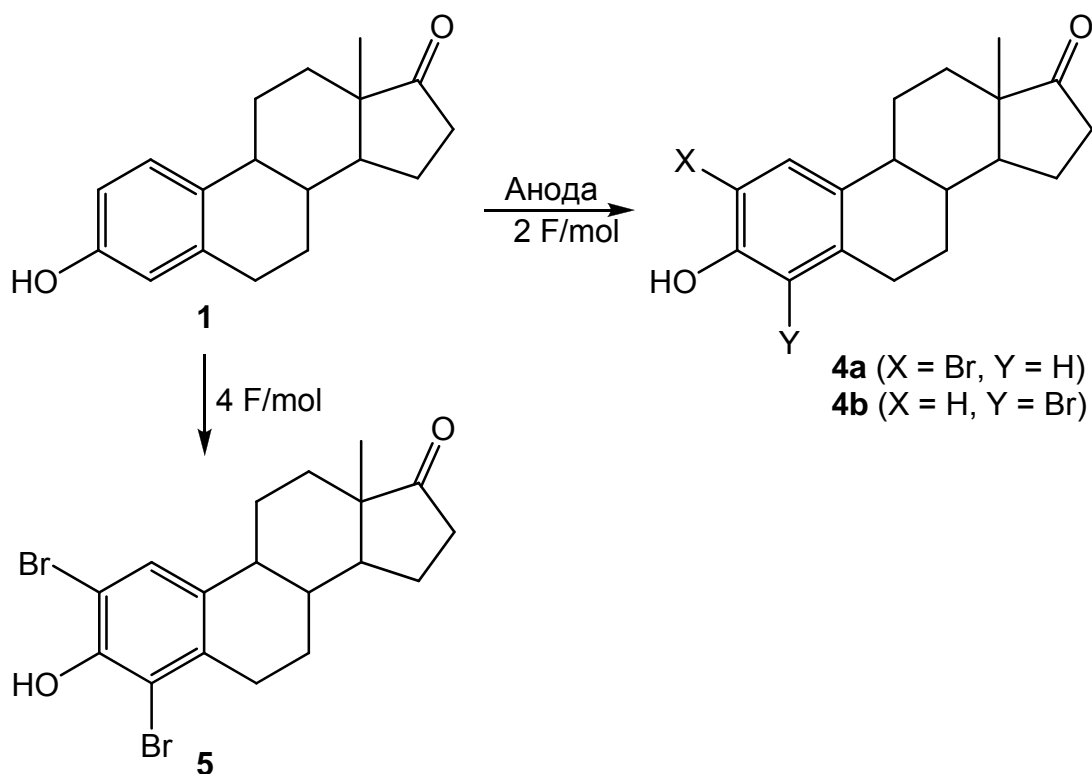


Схема 8. Електрохемијско бромовање естрона (**1**)

Реакциона смеша настала у овом експерименту детаљно је анализирана техником танкослојне хроматографије, као и инфрацрвеном (ИЦ, *енгл.* IR),  $^1\text{H}$  NMR и  $^{13}\text{C}$  NMR спектроскопијом, па је утврђено да су два региоизомера заиста и добијена. Међутим, танкослојном хроматографијом могли су се разликовати само производи бромовања (**4a** и **4b**) од полазног супстрата **1**, али не и они међусобно. И поред великог уложеног труда, није нађен растварач, нити нека комбинација два или више растварача у којој би ова два једињења на силикагелу или алуминијум-оксиду нанешеним на плочи имала значајно различите  $R_f$  вредности. У неким случајевима, додуше, могле су се назрети две веома блиске мрље, али хроматографијом на стубу са тим растварачима није се могла добити чак ни смеша која је „обогаћена“ једном од компонената у односу на ону која се добија реакцијом.

Покушај да се раздвоји смеша региоизомера **4a** и **4b** тако што ће се ацетиловати, па подврћи хроматографији на стубу био је, такође, неуспешан (за разлику од производа монобромавања естрадиола (**2**), као што ће касније бити изложено). Зато је принос одређен мерењем масе добијене смеше производа и анализом  $^1\text{H}$  NMR спектра. Резултат овог огледа дат је у табlici 1 (оглед бр. 1).

Таблица 1. Електрохемијско бромавање естрона (**1**)

Број огледа	Реакциони услови <sup>a)</sup>	Производи	Укупан принос (%) <sup>b)</sup>	Однос производа ( <b>4a</b> / <b>4b</b> ) <sup>b)</sup>
1	$\text{CH}_3\text{COOH}$ ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	93	1 : 1,09
2	$\text{CH}_3\text{COOH}$ + 2-10% $\text{H}_2\text{O}$ ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	89-92	1 : 1,07-1,13
3	$\text{CH}_3\text{COOH}$ + 20-30% $\text{Ac}_2\text{O}$ ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	91-94	1 : 1,10-1,12
4	$\text{CH}_3\text{COOH}$ ; 4 F/mol	<b>5</b>	90	—
5	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	97	1 : 1,40
6	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 4 F/mol	<b>5</b>	98	—
7	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	96	1 : 2,50
8	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ ; 4 F/mol	<b>5</b>	91	—

<sup>a)</sup> О детаљимља видети Експериментални део

<sup>b)</sup> Одређен у односу на полазни супстрат

<sup>b)</sup> Одређен на основу  $^1\text{H}$  NMR спектра, поређењем вредности интеграла за протоне везане за C-1 у оба региоизомера и C-4 у **4a**, односно C-2 у **4b**.

Као што се може видети, добијена је смеша региоизомера **4a** и **4b** у високом приносу и у готово истим количинама (**4a** / **4b** = 1:1,09). Реакција, дакле, даје исти резултат као класично хемијско бромавање [115]. У жељи да се постигне било каква региоселективност, изведено је неколико експеримената са модификованм растварачем, па су сирћетној киселини додаване извесне количине воде (2-10%; у смешама са више воде супстрат се не раствара) и анхидрида сирћене киселине (20-

30%). Као што показују подаци дати у табlici 1 (огледи бр. 2 и 3), то није битно утицало ни на укупан принос монобромованих деривата **4a** и **4b**, нити на њихов однос (разлике се крећу у оквирима грешке експеримента).

Електролиза супстрата **1** у сирћетној киселини уз утрошак 4 F/mol електрицитета (предвиђени утрошак за генерисање 2 мол-еквивалента молекулског брома) дала је чист 2,4-диброместрон (**5**) у приносу од 90% (схема 8; таблица 1, оглед 4).

Естрон (**1**) је, потом, подвргнут електролизи у раствору тетраетиламонијум-бромида у дихлорметану, а резултати су приказани у табlici 1 (огледи 5 и 6). Монобромовани естроци **4a** и **4b** добијени су у нешто вишем приносу него у сирћетној киселини, при чему је у смеси **4a** и **4b** овај други нешто заступљенији него у експериментима са сирћетном киселином ( $4a / 4b = 1:1,40$ ). Дибромовање (електролиза уз утрошак 4 F/mol електрицитета) у овом растварачу дало је дибромдериват **5** у готово квантитативном приносу.

Другачију слику монобромавања естроци (**1**) дају експерименти у којима је као растварач коришћен диметилсулфоксид. Наиме, монобромавањем (електролизом уз утрошак 2 F/mol електрицитета) два региоизомера добијена су у укупном приносу сличном оном који је остварен у експериментима са сирћетном киселином и дихлорметаном (96%), али у смеси значајно превладава 4-броместрон (**4b**), тако да је њихов однос  $4a / 4b = 1:2,50$  (таблица 1, Оглед бр. 7). Дибромовањем супстрата **1** (електролиза уз утрошак 4 F/mol електрицитета) у диметилсулфоксиду добија се једињење **5** у приносу од 91% (таблица 1, оглед бр. 8).

За разлику од монобромавања естроци (**1**) у сирћетној киселини, бромавање овог супстрата у дихлорметану и диметилсулфоксиду није описано у литератури, па се поређење региохемије поступака који следе два различита концепта (класични, и електрохемијски) не може направити. Због тога је супстрат **1** подвргнут бромавању растворима молекулског брома у сва три растварача. Такође су изведени експерименти класичног бромавања у којима су симулирани услови електрохемијских огледа, тако што је растворима брома додаван тетраетиламонијум-бромид у концентрацији од 0,05 mol/L. Резултати ових огледа дати су у табlici 2. Они показују да је региохемија класичног бромавања у сва три растварача, без обзира да ли се ради о чистом растварачу или раствору тетраетиламонијум-бромида, готово потпуно иста као при електрохемијским бромавањима.

Таблица 2. Хемијско бромавање естрона (**1**)

Број огледа	Реакциони услови <sup>a)</sup>	Производи	Укупан принос (%) <sup>b)</sup>	Однос производа ( <b>4a</b> / <b>4b</b> ) <sup>b)</sup>
1	CH <sub>3</sub> COOH/Br <sub>2</sub> ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	87	1 : 1,20
2	0,05 mol/L Et <sub>4</sub> NBr у CH <sub>3</sub> COOH/Br <sub>2</sub> ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	91	1 : 1,18
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Br <sub>2</sub> ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	98	1 : 1,09
4	0,05 mol/L Et <sub>4</sub> NBr у CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /Br <sub>2</sub> ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	96	1 : 1,15
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO/Br <sub>2</sub> ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	90	1 : 2,30
6	0,05 mol/L Et <sub>4</sub> NBr у (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO/Br <sub>2</sub> ; 2 F/mol	<b>4a</b> + <b>4b</b>	96	1 : 2,60

<sup>a)</sup> О детаљимља видети Експериментални део

<sup>b)</sup> Одређен у односу на полазни супстрат

<sup>b)</sup> Одређен на основу <sup>1</sup>H NMR спектра, поређењем вредности интеграла за протоне везане за C-1 у оба региоизомера и C-4 у **4a**, односно C-2 у **4b**.

## 2.1.2 Електрохемијско бромавање естрадиола (**2**)

Електрохемијском бромавању естрадиола (**2**) приступило се имајући у виду резултате експеримената који су изведени са естроном (**1**). Пошто се показало да електролиза у неподељеној електролитичкој ћелији не обезбеђује успешно бромавање естрогена – супстрат **2** је бромован само у ћелији са керамичком мембраном (сл. 20б). Иако су ова два супстрата различита по карактеру кисеоничне функционалне групе у положају 17 (дакле, у прстену D), што је вероватни разлог њихове различите биолошке, тј. хормонске активности, у погледу особина које су важне за реакцију која је предмет изучавања ове тезе – естрон (**1**) и естрадиол (**2**) су готово идентични. Прстен А, који подлеже променама, код оба једињења је у сваком погледу идентичан. Отуда се очекивало да ће резултати електрохемијског бромавања естрадиола (**2**) само потврдити резултате добијене са естроном (**1**). Добијени резултати представљени су у схеми 9 и у табlici 3.

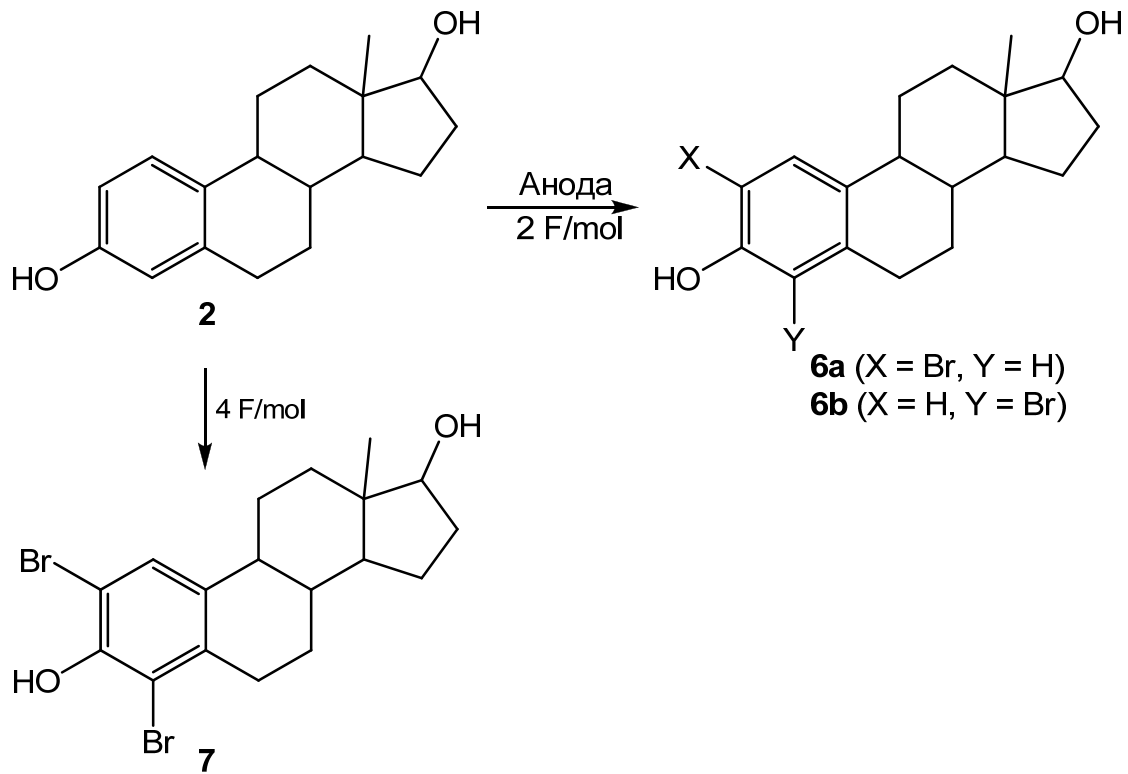


Схема 9. Електрохемијско бромовање естрадиола (**2**)

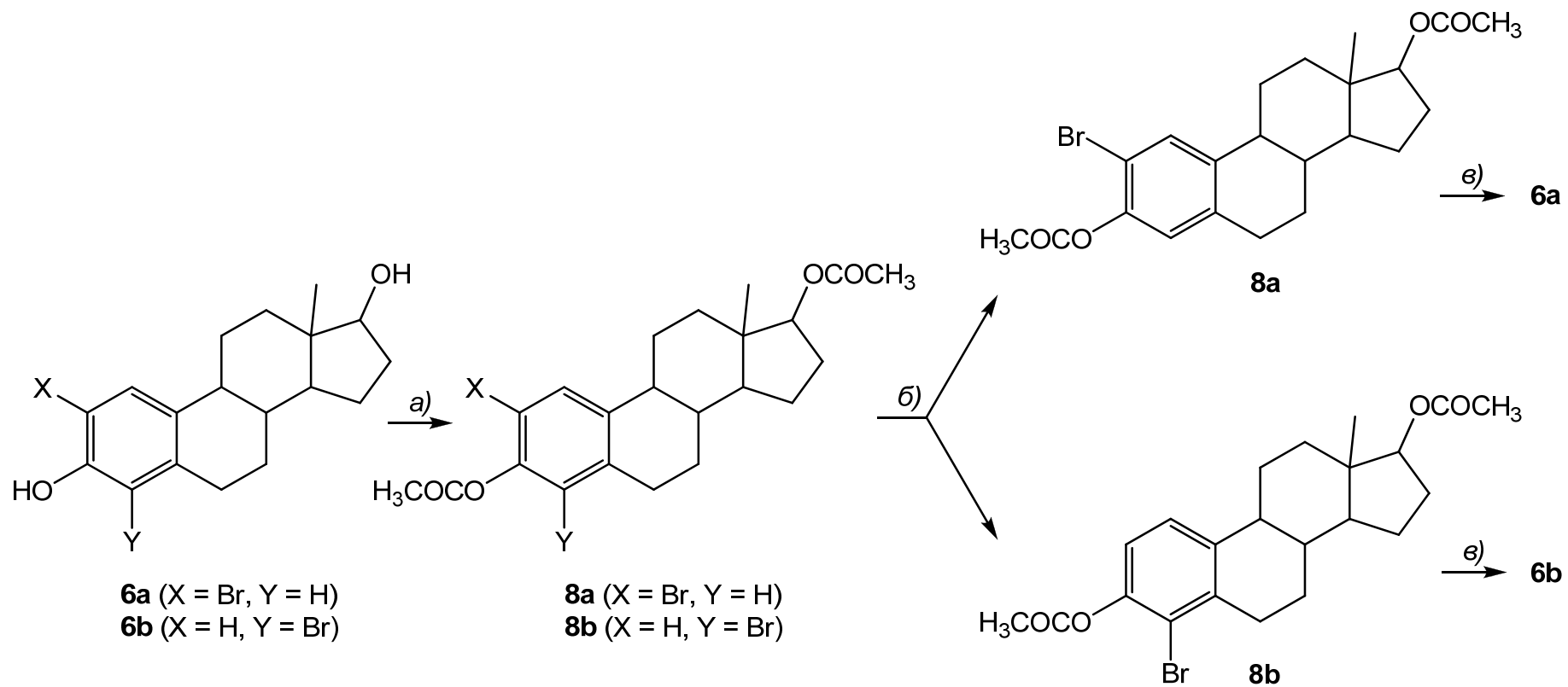
Таблица 3. Електрохемијско бромовање естрадиола (**2**)

Број огледа	Реакциони услови <sup>a)</sup>	Производи	Укупан принос (%) <sup>b)</sup>	Однос производа ( <b>6a</b> / <b>6b</b> ) <sup>b)</sup>
1	CH <sub>3</sub> COOH; 2 F/mol	<b>6a</b> + <b>6b</b>	94	1 : 1,16
2	CH <sub>3</sub> COOH; 4 F/mol	<b>7</b>	95	
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; 2 F/mol	<b>6a</b> + <b>6b</b>	97	1 : 1,05
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; 4 F/mol	<b>7</b>	96	
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO; 2 F/mol	<b>6a</b> + <b>6b</b>	97	1 : 2,15
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO; 4 F/mol	<b>7</b>	92	

<sup>a)</sup> О детаљимља видети Експериментални део

<sup>b)</sup> Одређен у односу на полазни супстрат

<sup>b)</sup> Одређен на основу <sup>1</sup>H NMR спектара, поређењем вредности интеграла за протоне везане за C-1 у оба региоизомера и C-4 у **6a**, односно C-2 у **6b**.



Реакциони услови а)  $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ; б) хроматографија на стубу; в)  $\text{KOH}/\text{CH}_3\text{OH}$

Схема 10. Раздвајање монобромованих естрадиола **6a** и **6b**

Електрохемијско монобромавање (електролиза супатрата у присуству бромида уз утрошак 2 F/mol електрицтета) естрадиола (**2**) даје, према очекивању, смесу два региоизомерна деривата – 2- и 4-броместрадиол (**6a** и **6b**; схема 9). Као и у случају естрона (**1**), у глацијалној сирћетној киселини и дихлорметану као растварачима региоизомери **6a** и **6b** добијају се у готово еквимоларним количинама, у укупном приносу од преко 90%. И бромавање у диметилсулфоксиду је исто као у случају супстрата **1**, пошто је 4-броместрадиол (**6b**) нешто више него двоструко заступљенији од региоизомера **6a**.

Једињења **6a** и **6b** веома су слична према особинама важним за хроматографску анализу и раздвајање, па није нађен погодан растварач који би омогућио да се разликују на плочи нити на стубу. Међутим, за разлику од деривата естрона (**4a** и **4b**; схема 8) кад се естерификују сирћетном киселином –  $R_f$  вредности насталих естара у смеси петрол-етар/етил-ацетат = 99:1 довољно се разликују да би се раздвојили и аналитички и препаративно (на стубу). Тако су ова једињења дејством ацетил-хлорида у присуству пиридина дала одговарајуће диацетате (**8a** и **8b**; схема 10), који су, потом, раздвојени и сапонификовани до циљних производа (**6a** и **6b**).

Дибромавање овог супстрата (електролиза супатрата у присуству бромида уз утрошак 4 F/mol електрицтета) дало је, такође, дибром дериват - 2,4-дибром естрадиол (**7**) у приносу од преко 90%.

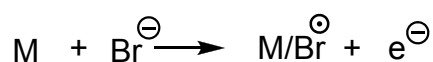
### 2.1.3 Механизам електрохемијског бромавања естрогена

Пошто су дистрибуција и принос производа реакције електрохемијског бромавања естрогена готово исти као и у класичним експериментима, механизам ових реакција највероватније је исти. Према томе, електрохемијске реакције овог процеса тичу се само настајања брома, јер су при датрим условима естрогени електронеактивни.

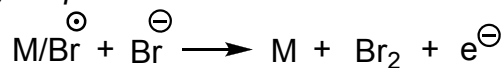
Механизам електрохемијске оксидације бромида до брома одвија се у два ступња [120]. На првом ступњу бромидни анјон ( $\text{Br}^-$ ) предаје аноди електрон градећи атом брома (радикалска честица; схема 11, *прва фаза*). Разуме се, оваква једна честица одмах на неки начин реагује са околином, па се претпоставља да гради интермедијерни адукт  $\text{M/Br}^\ominus$  са металом од којег је направљена анода (M).



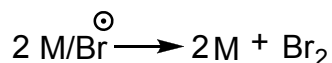
*прва фаза*



*друга фаза*



или



*настајање трибромида*

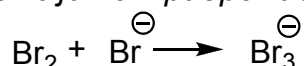


Схема 11. Анодно генерисање брома на електроди

Друга фаза може да се спроведе на два начина: настали  $\text{M/Br}^{\ominus}$  може да реагује са бромидним анионом уз истовремено отпуштање електрона или да реагује са још јеним адуктом  $\text{M/Br}^{\ominus}$  (схема 11, *друга фаза*). Резултат обе реакције јесте молекулску бром.

Главни недостатак електролитичког брмовања јесте хемисорпција брома на аноди, што у већој или мањој мери смањује његову реактивност према супстратима. Други недостатак је могуће формирање трибромида ( $\text{Br}_3^{\ominus}$ ), комплексне честице која може предоминирати када је концентрација бромида висока (које се, додуше, јавља и код хемијског процеса). Са синтетичке тачке гледишта ова појава не утиче значајно на структуру производа, будући да су хемијске реакције молекулског брома и трибромида веома сличне. Разлике се могу појавити ако је могуће више стереохемијских исхода реакције или при брмовању различитих супстрата, пошто је трибромид волуминознија честица. За разлику од брмовања незасићених једињења, као што ће у наредним поглављима бити приказано на примеру гликала, овде то није случај, јер се естрон и естрадиол разликују на делу молекула који ни на који начин не учествује у реакцији.

Бензен и аромати сличне реактивности халогенују се елементарним халогенима у присуству Луисових (Lewis) киселина као катализатора. Међутим, бензенов прстен аромата који садрже електрон-донорске („активирајуће“, „*орто*- и *пара*-диригујуће“) групе знатно је реактивнији за електрофилне супституције, па са средствима за халогеновање (реагенси који су способни да дају „позитивни халоген“) реагују и без

катализатора. Шта год да је бромјућа честица у реакционим условима који су описани у овом раду (молекулски бром и трибромид), према општеважећем механизму електрофилних ароматичних супституција први корак ове реакције јесте стварање више или мање стабилног  $\sigma$ -комплекса, преко одговарајућих (врло нестабилних)  $\pi$ -комплекса. Депротоновање тог  $\sigma$ -комплекса даје коначан производ реакције (схема 12).

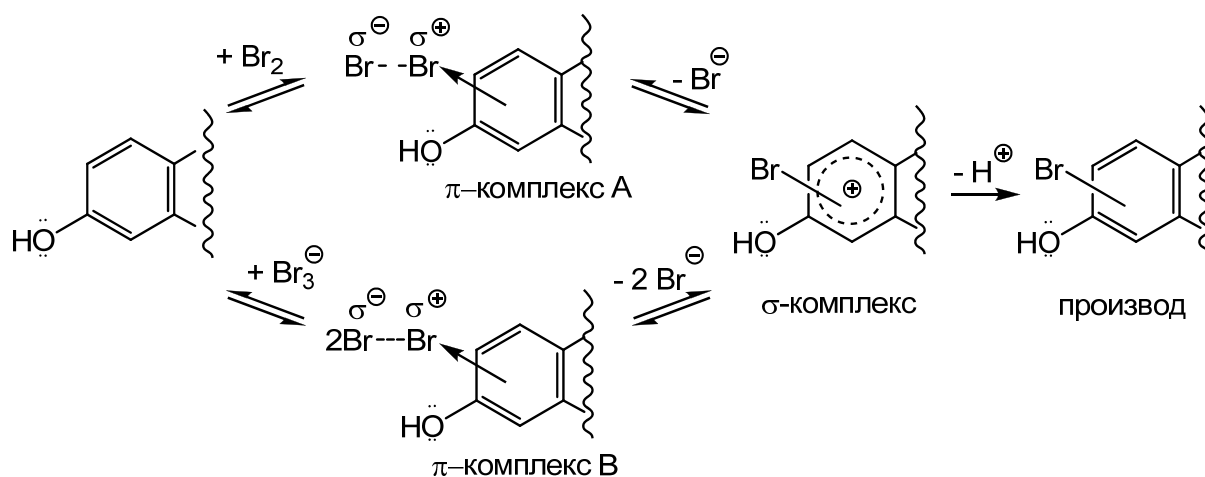
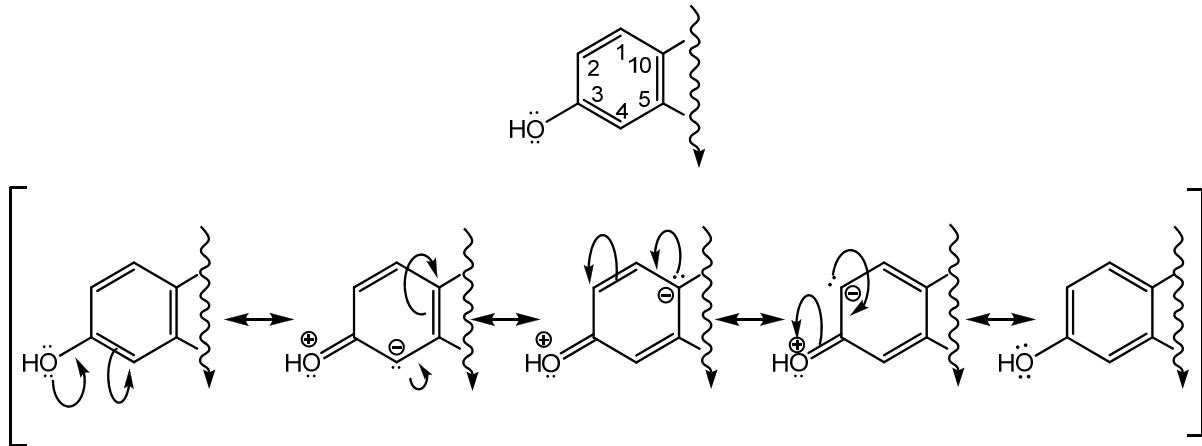


Схема 12. Схематски приказ стварање  $\pi$ - и  $\sigma$ -комплекса електрофилним нападом брома на прстен А естрогене

Региохемија електрофилне ароматичне супституције одређена је природом постојећих супституената, а естрогени који су овде коришћени као супстрати садрже практично три активирајуће групе – хидроксилну групу (изразит донор због јаког позитивног резонанционог ефекта) и С6 и С9 алицикличног остатка прстена В (релативно слаби донори због слабог позитивни индуктивног ефекта). На сл. 21 приказана је расподела  $\pi$ -електронског облака у молекулима естрогена која може да се предвиди на основу у присуства хидроксилне групе, а која показује да ће се супституција равноправно одвијати у положајима 2 и 4 (*орто*-положаји; у *пара*-положају нема водоникових атома). Што се тиче утицаја алицикличног остатка – из положаја 5 биће, такође, фаворизована супституција у положајима 2 и 4 (*пара*-положај и један од *орто*-положаја; у другом нема водоникових атома). Утицај из положаја 10 може се остварити само повећањем електронске густине у положају 1, али је он знатно слабији од утицаја хидроксилне групе и алицикличног остатка из положаја 5, што и наши и литературни подаци [105, 107, 108, 118, 119] у потпуности подржавају.



Сл. 21. Распoдела електронске густине ароматичног прстена естрогена

Оно што је тешко објаснити, међутим, јесте чињеница да се и хемијско и електрохемијско брoмовање естрогена у сирћетној киселини и дихлoрметану као растварачима одвија уз благи, а у диметилсулфоксиду чак уз значајни вишак 4-бромдеривата у односу на региоизомерни 2-дериват. Као што је већ напоменуто, електронски чиниоци не фаворизују приступ електрофила било ком од реактивних центара, што се може видети и на сл. 22, где су приказане структуре  $\sigma$ -комплекса који настају након напада електрофилног брoмујућег реагенса. Пошто су два јона који том приликом настају на исти начин стабилизована (I-IV2 и I-IV4, сл. 22), разлог превладавања производа који настаје из јона I-IV4 (4-бромдериват) мора се тражити изван електронских. Особине растварача очигледно играју важну улогу у региохемији ове реакције (видети таблице 2 и 3 и упоредити резултате добијене у сирћетној киселини и дихлoрметану с једне и у диметилсулфоксиду с друге стране). Узрок томе могу бити или различита стабилизација катјона I-IV2 и катјона I-IV4 солватационим ефектима, или промена особина брoмујућих реагенаса, такође солватационим ефектима. Можда и неки други фактори, као што је геометрија катјона I-IV2 и I-IV4, играју неку улогу, али то се без неких озбиљнијих теоретских израчунавања, што превазилази обим овог текста, не може озбиљно дискутовати.

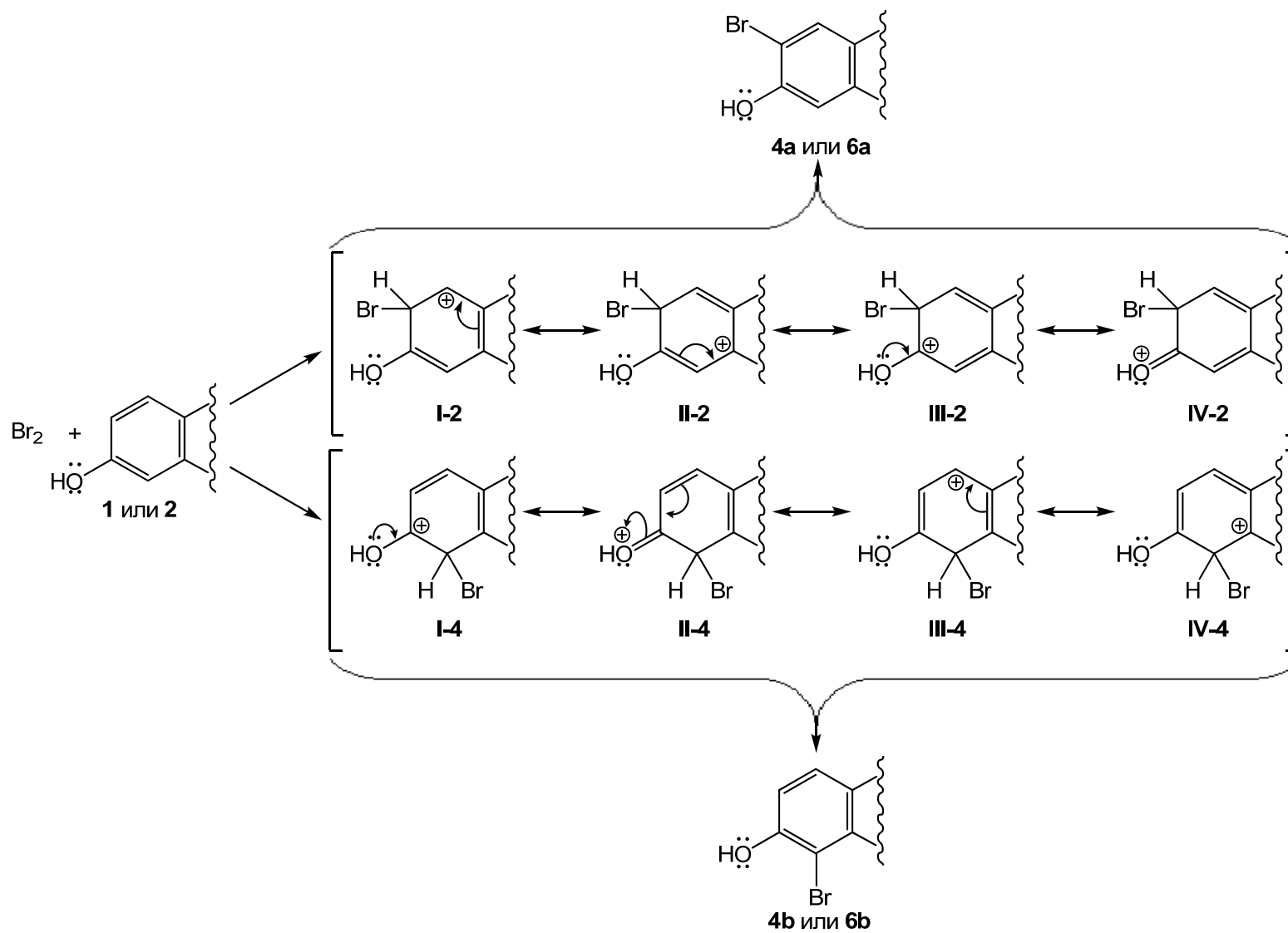
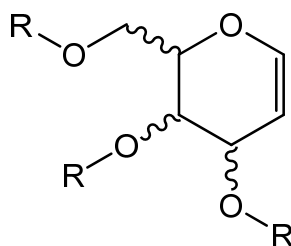


Схема 13. Структуры катјона који настају електрофилним нападом бромујућег реагенса

## 2.2 Електрохемијско халогеновање заштићених гликала

Једна од важнијих области органске хемије данас јесте синтеза угљених хидрата и њихових деривата, једињења која су важан градивни материјал и чија је улога у складиштењу енергије и у биосинтетичким процесима општепозната. Поред тога, основа су великог броја тзв. гликокоњугата, нпр., антибиотика, антитуморских агенаса и кардиотоничних гликозида [121-127]. Овој групи припадају и ганглиозиди који се користе као туморски антигени и ћелијски маркери [128-130]. Последњих година значајна пажња посвећена је синтези олигосахарида који се на занимљив начин користе у биохемији, при проучавању понашања ензима [131, 132].

Угљени хидрати представљају изврстан, енантиомерно чист полазни материјал за синтезу различитих једињења - и природних производа и једињења која су добијена само у лабораторији. Посебно место у том погледу заузимају гликали, 1,2-незасићени деривати шећера (као што је онај приказан на сл. 22, R = H). Прву синтезу гликала описали су Фишер и Зах још пре једног века [133], а њихова енол-етарска структура (тачније, њихова способност да ступе у бројне реакције) учинила их је најчешће коришћеним моносахаридним врстама [134, 135]. Алкил- и ацил-деривати гликала (заштићени гликали, сл. 22, R = алкил, арил, бензил, ацетил, бензоил итд.) растворни су у органским растварачима, што им даје посебно место у хемији угљених хидрата – једињења која су у огромној већини растворна само у води. Како су за уклањање заштитних група разрађени поуздани поступци, помоћу заштићених гликала могу се изводити синтезе разноврсних деривата шећера и у неводеној средини. Међу многобројним трансформацијама којима гликали подлежу [136-138], реакције ових једињења са халогенима заузимају значајно место.

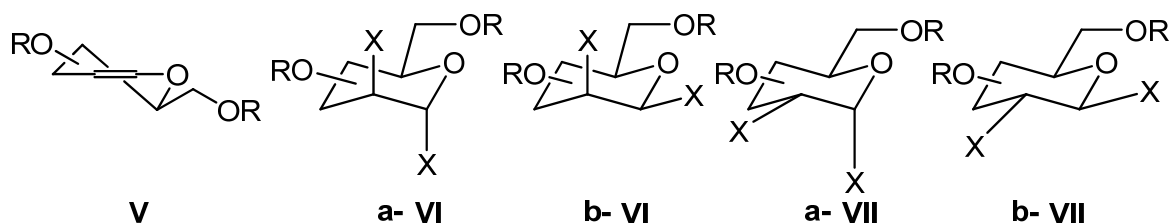


R = H, алкил, арил, бензил, ацетил, бензоил итд.

Сл. 22. Структура гликала и заштићених гликала алдохексоза

Производи халогеновања гликала - 2-моно- и 1,2-дихалогеншећери - синтетички су интересантни јер представљају добар хирални полазни материјал у синтези различитих деривата. Те синтезе засноване су на реактивности везе халоген-угљеник, која омогућава разне супституционе и елиминационе реакције. Тако су, захваљујући Кенигс-Кноровом (Koenigs-Knorr) поступку и његовим разним модификацијама [139], 1-халогеншећери (гликозил-халогениди) постали далеко најчешће коришћена средства за О-гликозиловање и угљенохидратних и нешећерних једињења (агликона). С друге стране, 2-халогеновани шећери су важан полазни материјал за синтезу 2-деоксишећера, пошто се атом халогена може удаљити редукционим средствима [140] и фотолизом [141]. Према томе, и 1,2-дихалогеншећери су, такође, интересантни са синтетичке тачке гледишта, о чему у литератури постоје подаци [142-144].

Халогеновање гликала познато је још од времена Фишера (Fischer) [145], који је са сарадницима подвргао перацетиловани D-глукал дејству молекулског брома, добивши, како су навели, 2-бромглукозил-бромид. Касније се испоставило да структура производа тада није тачно одређена и да бромовање овог једињења даје смешу D-глуко- и D-мано-диривата [146]. У принципу, халогеновање гликала најједноставнији је начин да се награде 1,2-дихалогеншећери, али велики недостатак ове реакције јесте ниска стереоселективност, јер адиција халогена на двогубу везу ових супстрата може да да неколико изомера. Срећом, извесна ограничења за настајање неких од њих могу да се очекују са приличном сигурношћу. На пример, региохемија ове реакције је сасвим сигурно одређена чињеницом да су гликали по структури енолетри и да ће се напад електрофила (шта год био) одвијати на угљениковом атому у положају 2, пошто тако настаје катјон који се може резонанционо стабилизovati донорским ефектом суседног атома кисеоника (то ће касније бити описано са више

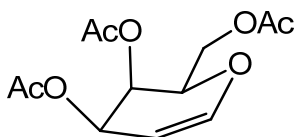
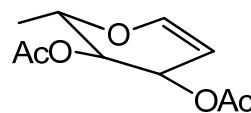


R = алкил, бензил или ацил; X = Br или Cl

Сл. 23. Структура гликала и заштићених гликала алдохексоза

детаља). Међутим, чак и тада из гликала (V, сл. 23) теоретски могу настати четири диастереоизомера ( $\alpha$ -VI,  $\beta$ -VI,  $\alpha$ -VII и  $\beta$ -VII, сл. 23). Међутим, неколико група истраживача објавило је да адиција молекулског брома на 3,4,6-три-*O*-ацетил-D-глукал (9, сл. 24) даје само два производа – 1,2-дибром- $\alpha$ -D-*г*луко- и - $\alpha$ -D-*м*ано-деривате – у односима који углавном зависе од поларности коришћеног растварача [147-149]. Значајно виша стереоселективност остварује се коришћењем тетраалкиламонијум-трибромида као средства за бромовање [148-152]. Веома слично понашање запажено је и при хлоровању гликала, где стереохемијски резултат реакције још изразитије зависи од поларности реакционе средине [153-156].

О електрохемијском халогеновању глукала у литератури нема података, осим једног недавног извештаја о електрохемијском бромовању неких гликала у ацетонитрилу и дихлорметану као растварачима. Та истраживања спроведена су у нашим лабораторијама и показала су да анодно генерисани бром може успешно да се примени за препаративно бромовање гликала, тако што се генерисање одвија у средини која садржи ове супstrate [149]. Резултати описани у овом одељку добијени су у наставку тих истраживања, а посвећена су испитивању електрохемијског бромовања гликала у диметилсулфоксиду и бромохлоровању тих једињења у дихлорметану. Као супstrate за ова истраживања одабрани су 3,4,6-три-*O*-ацетил-D-глукал (9, сл. 24; за електрохемијско бромовање у диметилсулфоксиду и електрохемијско бромохлоровање), 3,4,6-три-*O*-ацетил-D-галактал и 3,4 -ди-*O*-ацетил-L-глукал (10 и 11, сл. 24 за електрохемијско бромохлоровање).

3,4,6-три-*O*-ацетил-D-глукал (9)3,4,6-три-*O*-ацетил-D-галактал (10)3,4-ди-*O*-ацетил-6-дезоксид-L-глукал (11)

Сл. 24. Структуре коришћених гликала

Ова истраживања су синтетичког карактера, али су и бромовање и бромохлоровање ипак започети аналитичким (цикловолтаметријским) мерењима, да би се испитале електрохемијске особине електролита, бромида (извора за генерисање брома) и самих супстрата. Таква мерења често дају податке који се могу употребити за планирање препаративног рада.

За цикловолтаметријска мерења коришћена је класична троелектродна ћелија која је детаљно описана у Експерименталном делу, а за препаративне електролизе коришћене су ћелије приказане на сл. 20.

### **2.2.1 Електрохемијско бромовање 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (9) у диметил-сулфоксиду**

Као што су недавна истраживања показала, електрохемијско бромовање глукала у ацетонитрилу и дихлорметану једнако је успешно у погледу приноса као и класично бромовање. У стереохемијском погледу, овом методом остварује се иста селективност као при бромовању помоћу тетраалкиламонијум-трибромида [148]. То указују на стварање трибромида при генерисању брома пре реакције овога са гликалима. Производи реакциј (добивају се 1,2-дибромдеривати у високом приносу) очекивани су, пошто су у питању растварачи који нису тако нуклеофилни да би реаговали са јоном који настаје у првој фази адиције брома на двогубу везу. Међутим, ствари другачије стоје са диметилсулфоксидом, за кога је познато да учествује у реакцијама брома са двогубом везом. Такође је познато да овај растварач реагује и са бромом, градећи електрофилни комплекс који може да послужи као бромуюћи реагенс [157-159]. Према томе, електрохемијско генерисање брома у диметилсулфоксиду који садржи бромиде и глукал биће врло интересантно због следећих питања:

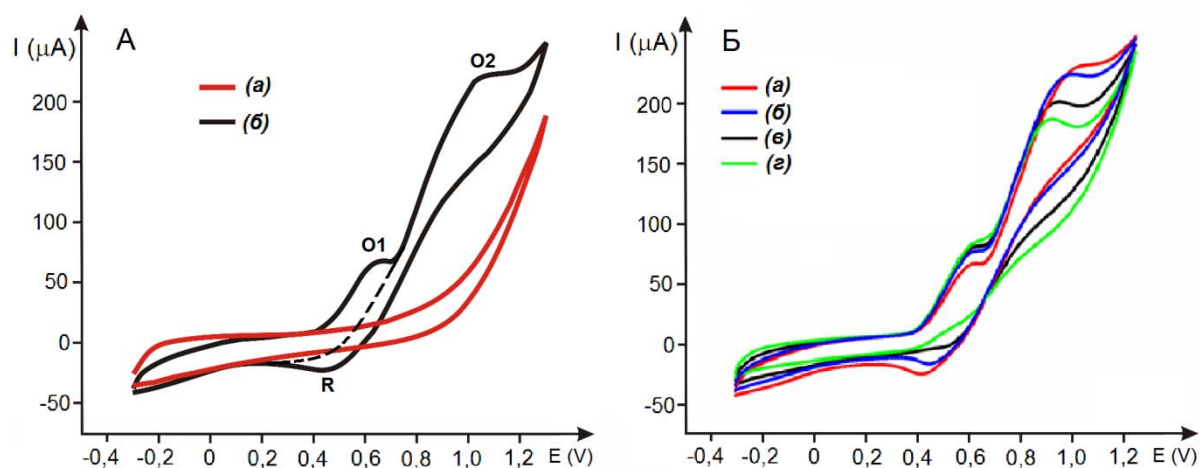
- Да ли ће генерисани бром брже реаговати са бромидима, глукалом или растварачем?
- Да ли ће растварач (диметилсулфоксид) учествовати у реакцији?

То нису реторичка питања; одговор на прво у многоме ће помоћи да се спозна природа бромуюће честице, односно, у крајњем, да се предвиди стереохемијски исход реакције. Одговор на друго питање објасниће хемоселективност реакције.



### 2.2.1.1 Циклична волтаметрија раствора гликала **9** и бромида у диметилсулфоксиду

Изучавања електрохемијског бромовања 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**9**) у диметилсулфоксиду започета су испитивањем електрохемијских особина овог једињења и бромидних јона. Урађена су цикловолтаметријска мерења у диметилсулфоксидним растворима литијум-бромида, гликала **9** и њихових смеша у којима се мењала концентрација супстрата **9**, а концентрације бромида и основног електролита (литијум-перхлората) одржаване констаном (5 mM, односно 0.05 M). На основу прелиминарних мерења одабрали смо област потенцијала („потенцијалски прозор“) од  $-0,300$  до  $+1,300$  V. Као што се на основу литературних података и могло предвидети [149, 160], било какав електрохемијски одговор супстрата **9** у датој области потенцијала није запажен. С друге стране, као и у неким другим растварачима [161, 162], бромиди у овој области показују два јасно дефинисана оксидациона таласа (**O1** на  $0.634$  V и **O2** на  $1.066$  V, сл. 26А). Као што су Комптон (Compton) и сарадници већ описали [163, 164], први талас одговара оксидацији бромида до елементарног брома (једначина **VIII**, схеми 14). Након ове електрохемијске реакције (E процес) у



Сл. 26. (А) Цикловолтамограми раствора  $0.05$  M  $\text{LiClO}_4$  у диметилсулфоксиду (а) и  $5$  mM  $\text{LiBr}/0.05$  M  $\text{LiClO}_4$  у диметилсулфоксиду (б) (Б) Цикловолтамограми раствора  $5$  mM  $\text{LiBr}/0.05$  M  $\text{LiClO}_4$  у диметилсулфоксиду у одсуству гликала **9** (а), у присуству  $0.016$  M (б),  $0.040$  M (в) и у вишку глукала **9** (д). Брзина скенирања  $\nu = 4$   $\text{Vs}^{-1}$ .

растварачима као што су ацетонитрил и дихлорметан догађа се хемијска реакција (C процес) између молекулског брома и бромида која даје комплексни анјон - трибромид ( $\text{Br}_3^\ominus$ ; једначина **IX**, схема 14). Међутим, у случају када је диметилсулфоксид

растварач, могућа је још једна хемијска реакција (С процес) – реакција брома и растварача, што даје комплекс  $[\text{DMSO-Br}]^{\oplus}\text{Br}^{\ominus}$  (једначина **X**, схема 14) [157-159]. Могући процеси који се при потенцијалу **O1** одигравају на аноди могу се приказати збирним једначинама **XI** и **XII** (схема 14) и спадају у **EC** процесе.

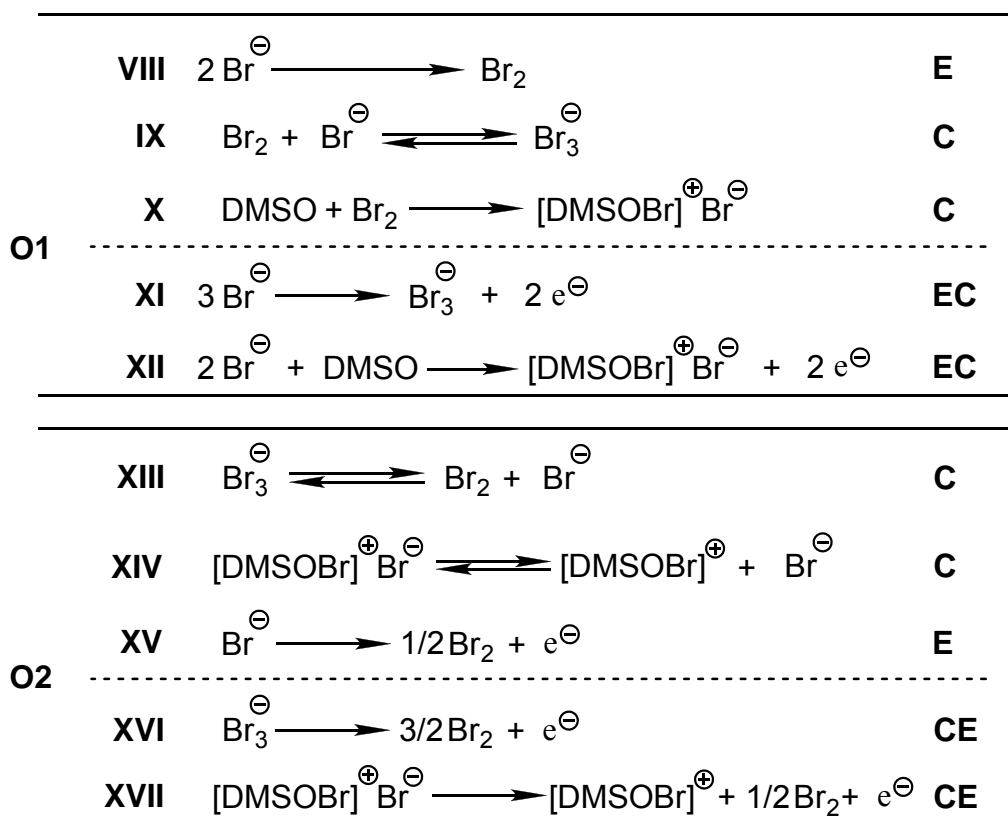


Схема 14. Процеси који се одвијају на електродама при оксидацији бромида у нунуклеофилним растварачима и у диметилсулфоксиду

Према Комптону и сарадницима [163, 164], у нунуклеофилним или слабо нунуклеофилним растварачима, на потенцијалу **O2** (други оксидациони талас, сл. 26А) комплексни анјон  $\text{Br}_3^{\ominus}$  дисосује на молекулски бром и бромидни анјон (С процес; једначина **XIII**, схема 14), а овај подлеже размени електрона са анодом, дајући молекулски бром као производ те дисоцијације (Е процес; једначина **XV**, схема 14). Међутим, као што је већ речено, у диметилсулфоксиду је могуће стварање комплекса  $[\text{DMSO-Br}]^{\oplus}\text{Br}^{\ominus}$ , чијом дисоцијацијом на том потенцијалу такође може да настане бромид (С процес приказан једначином **XIV**, схема 14). Могући процеси који се при потенцијалу **O2** одигравају на аноди могу се приказати збирним једначинама **XVI** и **XVII** (схема 14) и спадају у **CE** процесе.

На основу волтамограма приказаног на сл. 26А, као и на основу литературних података само се за процес приказан једначином VIII (схема 14) са сигурношћу може рећи да се одвија на потенцијалу O1 у растворима бромида у диметилсулфоксиду. Тешко је одговорити на питање да ли молекулски бром, који се тим процесом добија, радије реагује бромидима или са растварачем, па према томе није јасно ни који се од два могућа процеса одвија на потенцијалу O2 (XIII или XIV, схема 14). Недоумица је тим већа што су, према литературним подацима, оксидациони потенцијали комплексног анјона  $\text{Br}_3^-$  и комплекса  $[\text{DMSO-Br}]^+ \text{Br}^-$  имају исту вредност [165].

Само један редукциони талас појављује се при повратном скенирању потенцијала (R на 0,450 V, сл. 26А). Како тај талас нестаје при скенирању које се прекида пре достизања потенцијал O2 (испрекидана линија на волтамограму са сл. 26А), јасно је да он представља електрохемијски одговор честице настале на потенцијалу O2. То аутоматски указује на чињеницу да се након E процеса приказаног једначином VIII на схеми 14 одиграва један од два C процеса, приказаних једначинама IX и X на тој схеми.

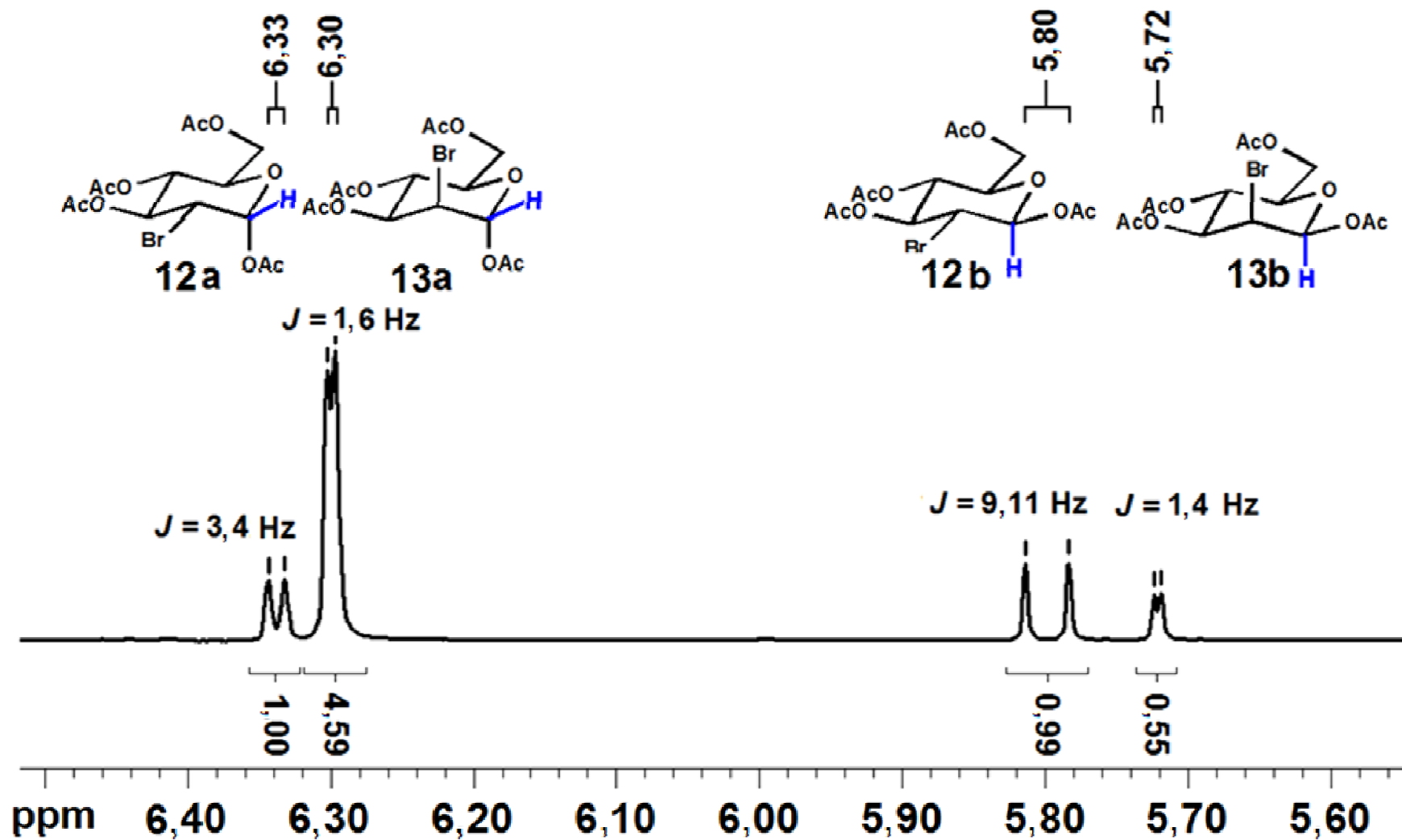
Циклична волтаметрија раствора литијум-бромида у диметил-сулфоксиду у присуству гликала 9 (различитих концентрација) јасно показује да честице настале анодним процесима реагују са овим супстратом. Као што се може видети са волтамограма приказаних на сл. 26Б, додатком супстрата 9 овом раствору струја редукционог пика смањује се (упоредити волтамограме (б) и (в) са волтамограмом (а)), а у вишку супстрата редукцион пик потпуно нестаје (волтамограм (г)). То може да значи само једно – честице које настају процесима на аноди (шта год да су) потроше се у реакцији са гликалом 9, и зато изостаје електрохемијски одговор при повратном скенирању потенцијала. Постоји само један начин да се утврди колико та реакција може да буде корисна у органској синтези – да се уради препаративна електролиза бромида у присуству гликала и да се изолују и опишу производи реакције.

### 2.2.1.2 Препаративна електролиза гликала 9 и бромида у диметилсулфоксиду

Као што је уобичајено у пракси електроорганске синтезе, подаци добијени цикличном волтаметријом користе се за одређивање услова препаративне електролизе. Пошто су мерења описана у претходном одељку показала да у цикловолтамограму бромида (и самих и у присуству гликала 9) постоје два оксидациона таласа (на потенцијалу O1 и O2, сл. 26), потребно је проверити како супстрат реагује са сваком од

честица добијених на тим потенцијалима. Препаративна електролиза, као што је већ речено у одељку 2.1 може да се изводи у неподељеној и у подељеној електролитичкој ћелији (сл. 20а, односно 20б). Разуме се, једноставнији је рад у неподељеној ћелији, па је раствор гликала **9** и литијум-бромид у диметилсулфоксиду прво подвргнут електролизи у њој, на потенцијалу **01**. Пошто гликали са бромом реагују у молском односу 1:1, електролиза је вршена до утрошка 2 F/mol електрицитета. Након обраде (разблажење водом, затим екстракција етром, сушење органског раствора и упаравање растварача), добијена је смеша производа у којој је, на основу  $^1\text{H}$  NMR спектра, било око 50% полазног супстрата. Очигледно, ослобођени бром се троши на неке споредне реакције, па је изведен исти експеримент у подељеној електролитичкој ћелији. У  $^1\text{H}$  NMR спектру добијене смеше није било сигнала који потичу од супстрата **9**, а у ИЦ (инфрацрвени; IR) спектру, поред траке која потиче од карбонилне групе ацетата, постоји интензивна трака која указује на присуство хидроксилне групе. Танкослојном хроматографјом утврђено је да смеша садржи бар два производа, од којих један значајно превладава. Међутим, смеша се стајањем, чак и на хладно, брзо мења тако да је постаје много сложенија, а према црној боји коју је попримала закључено је да се она практично распада. Зато је чврсти остатак добијен по упаравању етра из осушене реакционе смесе одмах подвргнут дејству анхидрида сирћетне киселине у присуству пиридина. Добијена је смеша стабилних производа, па је пажња усмерена на анализу састава смеше танкослојном хроматографијом и анализом ИЦ и  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра.

У инфрацрвеном спектру новонастале смеше нестала је трака хидроксилне групе. Анализа NMR спектра нарочито је корисна. Пре свега, и  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектри покзали су да постоје четири ацетатне групе у молекулу, што одмах значи да молекули производа садрже по један атом брома, разуме се у положају 2. Нарочито је корисна анализа  $^1\text{H}$  NMR спектра јер за сигнале аномерних протона пираноза постоје одређене карактеристике на основу којих се могу распознати. Наиме, кад водоников атом везан за аномерни угљеников атом запоседа екваторијални положај, онда има нешто веће хемијско померање, али мању константу купловања са атомом водоника везаним за суседни угљеников атом - и обрнуто. На основу детаљне анализе  $^1\text{H}$  NMR спектра смеше ацилованих производа (видети сл. 27) нађена су четири једињења, која смо



Сл. 27. Исечак  $^1\text{H}$  NMR спектра смеше добијене ациловањем производа електрохемијског бромавања гликала **9** у диметилсулфоксиду (померања где се јављају сигнали аномерних протона пираноза)

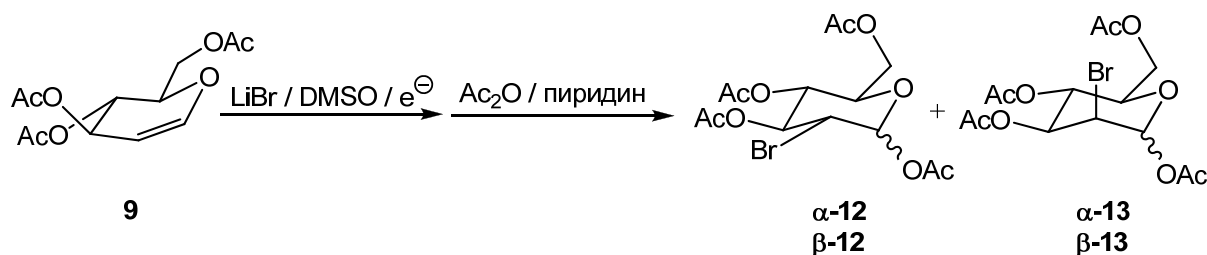


Схема 15. Структуре једињења добијених ациловањем производа електрохемијског бромовања гликала **9** у диметилсулфоксиду

идентификовали као 4,6-ди-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\alpha$ -D-глюкопиранозил-ацетат ( **$\alpha$ -12**), 4,6-ди-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\beta$ -D-глюко-пиранозил-ацетат ( **$\beta$ -12**), 4,6-ди-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\alpha$ -D-манопиранозил-ацетат ( **$\alpha$ -13**) и 4,6-ди-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\beta$ -D-манопиранозил-ацетат ( **$\beta$ -13**), како је приказано на схеми 15. Пошто су  $^1\text{H}$  NMR спектри једињења  **$\alpha$ -12**,  **$\beta$ -12**,  **$\alpha$ -13**, и  **$\beta$ -13**, познати [166, 167], ова идентификација се може сматрати поузданом, јер су нађени подаци у потпуној сагласности са литературним.

Изложени резултати указују на то да се електрохемијским бромовањем гликала **9** добијају 1-хидрокси-2-бром-деривати (2-бромпиранозе), тј. да се одиграва реакција бромохидроксилације (2-бромгликозил-ацетати **12** и **13** добијају се у накнадној реакцији са анхидридима сирћетне киселине). Занимљиво је да у реакционој смеси није нађен ни траг производа дибромовања - 2-бромпиранозил-бромида. Оваква хемоселективност вероватно је резултат потпуне спречености бромида да учествује у реакцији као нуклеофил, али не треба искључити ни могућност ацетоллизе 2-бромпиранозил-бромида, ако се и појављују као производи у неким количинама. Као што ће у следећем одељку бити детаљније објашњено – бромохидроксилација је и могла да се очекује под датим условима. Међутим, није баш јасно зашто је смеша деривата добијених у примарној реакцији толико нестабилна, без обзира на то што се ради о два пара аномерних 2-бромпираноза. Слободна аномерна хидроксилна група и C–Br у непосредном суседству (положај 2), највероватније су разлог тој нестабилности.

Принос у овој реакцији одређен је поређењем укупне количине добијених диастереоизомерних 2-бромгликозил-ацетата **12** и **13** са количином гликала **9** од које су добијени. Њихов однос, с друге стране, одрђен је на основу  $^1\text{H}$  NMR спектра смеше. У чистом стању изоловано је само једињење  **$\alpha$ -13**, а његови спектри се у потпуности

Таблица 4. Електрохемијско бромовање глукала **9** у диметилсулфоксиду

Број огледа	Реакциони услови <sup>a)</sup>	Укупан принос (%) <sup>b)</sup>	Заступљеност производа						
			<i>глуко</i>			<i>мано</i>			<i>глуко/мано однос</i>
			$\alpha$ - <b>12</b>	$\beta$ - <b>12</b>	$\alpha/\beta$ однос <sup>b)</sup>	$\alpha$ - <b>13</b>	$\beta$ - <b>13</b>	$\alpha/\beta$ однос <sup>b)</sup>	
1	A	46,5	20,7	11,5	64,3:35,7	62,1	5,7	91,6:8,4	32,2:67,8
2	B	100	14,3	14,1	50,4:49,6	63,9	7,8	89,1:10,9	28,3:71,7
3	B	53,4	14,2	16,1	46,9:53,1	63,2	6,5	90,7:9,3	30,3:69,7
4	Г	97,5	13,3	14,8	47,3:52,7	65,0	6,9	90,4:9,6	28,1:71,9
5	Д	100	15,7	13,2	54,3:45,7	62,9	8,2	88,5:11,5	28,9:71,1

<sup>a)</sup> Електролизе на потенцијалима **O1** у неподељеној ћелији (A), **O1** у подељеној ћелији (B), **O2** у неподељеној ћелији (B), **O2** у подељеној ћелији (Г) и при константној јачини струје (20 mA) у подељеној ћелији (Д),

<sup>b)</sup> Одређен у односу на полазни супстрат

<sup>b)</sup> Одређен на основу <sup>1</sup>H NMR спектра, поређењем вредности интеграла за протоне везане за C-1 у стереоизомерима **13a-d**.

слажу са литературним. Као што се може видети из података датих у табlici 4 (огледи бр. 1 и 2), електролизом у неподељеној ћелији принос производа је нешто нижи од 50%, али је у подељеној ћелији тај принос квантитативан, уз квантитативни принос и у односу на утрошени електрицитет.

Што се тиче односа појединих изомера, одмах треба нагласити да само однос  $(\alpha\text{-12} + \beta\text{-12}) / (\alpha\text{-13} + \beta\text{-13})$  (*глуко/мано* однос) може да се користи у тумачењу резултата примарне реакције, тј. бромовања честицама које се генеришу на аноди. Однос аномера не говори ништа о тој реакцији. О овоме ће више речи бити у следећем поглављу, а овде само нагласимо да је однос *глуко/мано* деривата око 3:7, што значи да је стереоселективност нешто нижа него при електрохемијском бромовању и при бромовању тетраалкил-трибромидима истог супстрата.

Електролиза је, затим, извршена и на потенцијалу **O2** (у обе ћелије), а реакциона смеша обрађена и анализирана на исти начин. Добијени резултати дати су у табели 4 (огледи бр. 3 и 4), а као што се може видети исти су као и резултати добијени електролизом на потенцијалу **O1**.

Пошто вредност потенцијала на коме се врши електролиза не игра никакву улогу у погледу укупног приноса 2-бромпираноза и расподеле изомера, намеће се претпоставка да би исти резултат требало да се постигне и електролизом у подељеној ћелији при константној јачини струје, што би ову методу (бромовање електрохемијски генерисаним бромом) значајно упростило и појевтинило. Експерименти су показали да је та претпоставка исправна, а резултати су дати у табели 4 (оглед бр. 5).

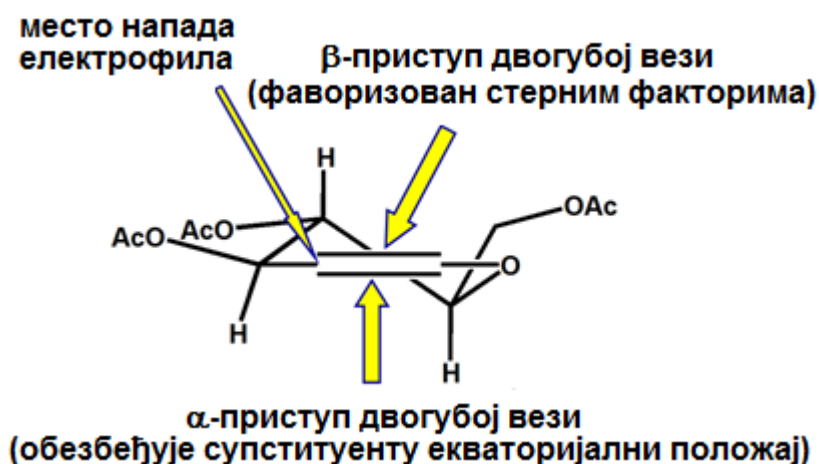
### **2.2.1.3 Механизам електрохемијског бромовања 3,4,6-три-О-ацетил-*D*-глукала (9) у диметил-сулфоксиду**

У одељку 2.2.1.1, да би се објаснила чињеница да у цикловолтамограму бромида у диметилсулфоксиду постоје два добро дефинисана оксидациона таласа а само један редукциони, предложене су две могуће реакције брома насталог на аноди са присутним компонентама. Тако настају нове честице –  $\text{Br}_3^\ominus$  и  $[\text{DMSO-Br}]^\oplus \text{Br}^\ominus$  – одговорне за други оксидациони талас. Пошто су оне једине у средини које могу да дају електрохемијски одговор на повратно скенирање потенцијала (једине су које се могу редуковати), јавља се само један редукциони талас, а изостанак и тог таласа кад се скенирањем не достиже потенцијал другог оксидационог таласа сматра се потврдом ових закључака. На основу података који су прикупљени овим истраживањима не може се са сигурношћу рећи која



од две комплексне честице настаје. За то су потребна додатна и другачија истраживања, која излазе из оквира овог рада.

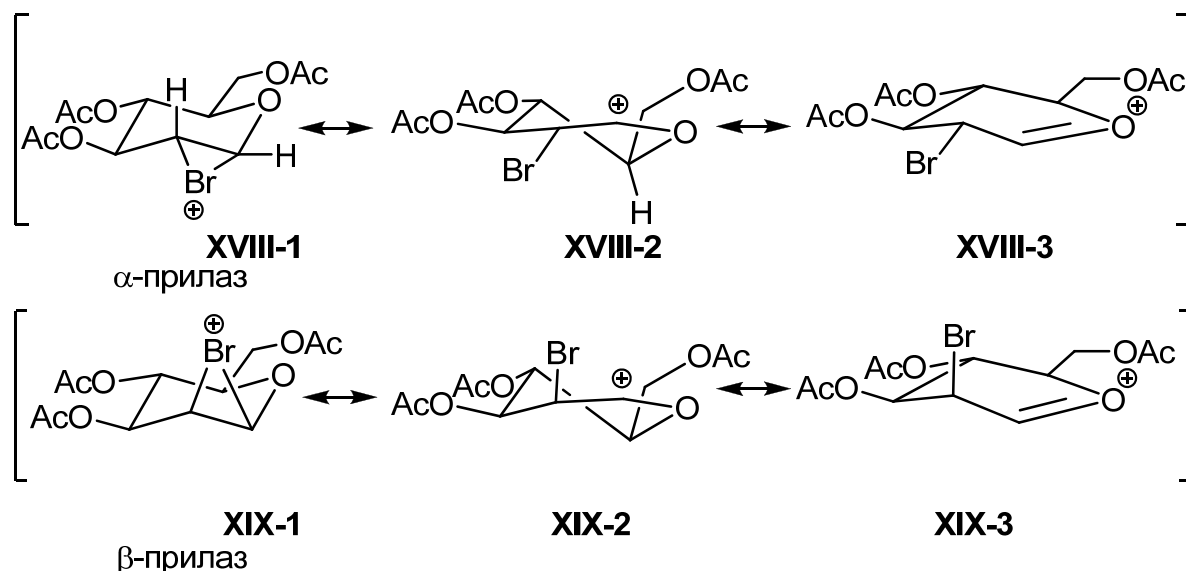
У литератури су описани поступци за добијање тетраалкиламонијум-трибромида класичним, хемијским поступцима [168-174], као и електрохемијско генерисање  $\text{Br}_3^\ominus$  у апротичним поларним рстварачима, као што су ацетонитрил и дихлорметан [149]. Показало се да овај комплексни јон, било како да је добијен, са гликалинама реагује као молекулски бром (електрофилним нападом на C2), али је другачија расподела производа, тако да се у већини случајева остварује висока селективност напада са  $\beta$ -странице супстрата [148, 150]. То се објашњава волуминозношћу ових двеју врста, као и структурним карактеристикама молекула гликала. Тако несолватисани бром, који је стерно мање захтеван, радије приступа молекулу гликала са  $\alpha$ -странице, јер се на тај начин атому брома обезбеђује екваоријални положај у најстабилнијим конформацијама и интермедијерног јона и коначног производа. На пример, у случају гликала **9**, од два могућа аномерна пара – деривата глукопранозе и манопиранозе – међу производима бромовања преовлађује први. На сл. 28 дат је схематски приказ стереохемијских услова за напад електрофила на електронски облак догубе везе 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**9**), не само зато што је то супстрат који је коришћен у овим истраживањима, већ и зато што је бромовање (и халогеновање уопште) овог гликала најбоље изучено. Трибромидни анјон је волуминознији од брома и он радије приступа са стерно мање заштићене  $\beta$ -странице гликала, па се у случају гликала **9** добија углавном деривати



Сл. 28. Схематски приказ стереохемијских фактора бромовања гликла **9**

манозе. На основу стереохемијског исхода реакције закључено је да при електрохемијском брмовању овог гликала у ацетонитрилу и дихлорметану (висока селективност грађења деривата манозе), иако теоријски могу да постоје  $\text{Br}_2$  и  $\text{Br}_3^\ominus$ , само комплексни јони  $\text{Br}_3^\ominus$ , имају улогу бромујућег реагенса [148, 150].

Шта год да је електрофилна бромујућа честица ( $\text{Br}_2$  или  $\text{Br}_3^\ominus$ ), реакција започиње њеним нападом на  $\text{sp}^2$  хибридоизовани угљеников атом у полжају 2. Ова региоселективност је јасна, пошто се ради о енол-етарским супстратима, јер се остварује резонанциона стабилизација насталих гликозил-катјона учешћем суседног атома кисеоника. Ови катјони могу се представити са по три резонанционе структуре, ка што је приказано на сл. 29 (**XVIII-1**, **XVIII-2** и **XVIII-3**, односно **XIX-1**, **XIX-2** и **XIX-3**), а разликују се по конфигурацији новонасталог хиралног центра, тј. по



Сл. 29. Резонанциона стабилизација гликозил-катјона насталих електрофилним нападом бромујућег реагенса

просторном положају атома брома. Катјон [**XVIII-1**  $\leftrightarrow$  **XVIII-2**  $\leftrightarrow$  **XVIII-3**] настаје нападом електрофила са  $\alpha$ - а катјон [**XIX-1**  $\leftrightarrow$  **XIX-2**  $\leftrightarrow$  **XIX-3**] са  $\beta$ -страни молекула супстрата.

При електрохемијској оксидацији бромида у диметилсулфоксиду у присуству гликала ситуација је сложенија због могућности постојања и треће бромујуће честице - комплексног јона  $[\text{DMSO}-\text{Br}]^\oplus$ , која настаје реакцијом генерисаног брома са растварачем (једначина X, схема 14). Овај катјон је свакако довољно електрофилан да

нападне  $\pi$ -електронски облак двогубе везе, такође са обе стране супстрата, како је приказано на схеми 16. Као што се из података датих у табели 4 види, при бромовању гликала **9** у овом растварачу превлађује приступ бромуюће честице са  $\beta$ -странице супстрата (односно *глуко/мано* износи око 3:7). Та стереоселективност је ипак доста нижа од оне која се остварује при електрохемијском бромовању истог супстрата у ацетонитрилу и дихлорметану.

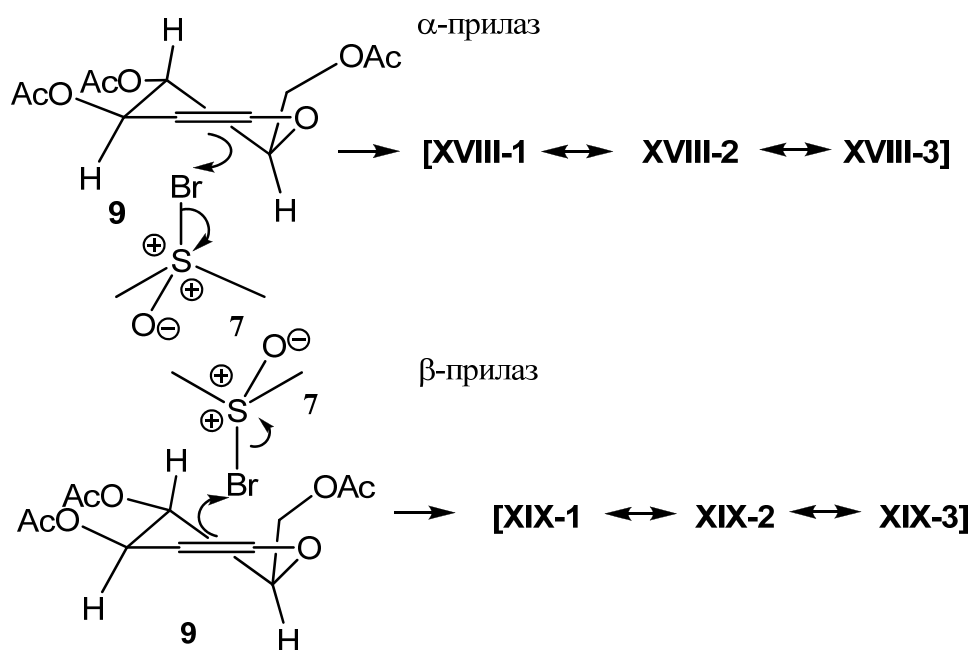


Схема 16. Бромовање гликала комплексном честицом  $[\text{DMSO-Br}]^{\oplus}$

Следећи корак ове реакције је *анти*-адиција нуклеофила (око које постоји општа сагласност) на ове катјоне и стварање коначног произода. У средини у којој су бромиди једини нуклеофили – настају смеше 1,2-дибром-деривата уз селективност која зависи од врсте бромуюће честице [147]. Такав је случај при бромовању гликала молекулским бромом у хлороформу и угљен-тетрахлориду (где превлађују производи настали преко јона типа **XVIII**), тетраалкиламонијум-трибромидима (превлађују производи настали преко јона типа **XIX**) и при електрохемијским бромовањем (где, такође, превлађују производи настали преко јона типа **XIX**).

Реакција молекулског брома са олефинима у диметилсулфоксиду описана је у литератури и не даје вициналне дибром-деривате већ органске бромиде који у  $\alpha$ -положају садрже неку нуклеофилну групу [175]. Врста нуклеофилне групе зависи од

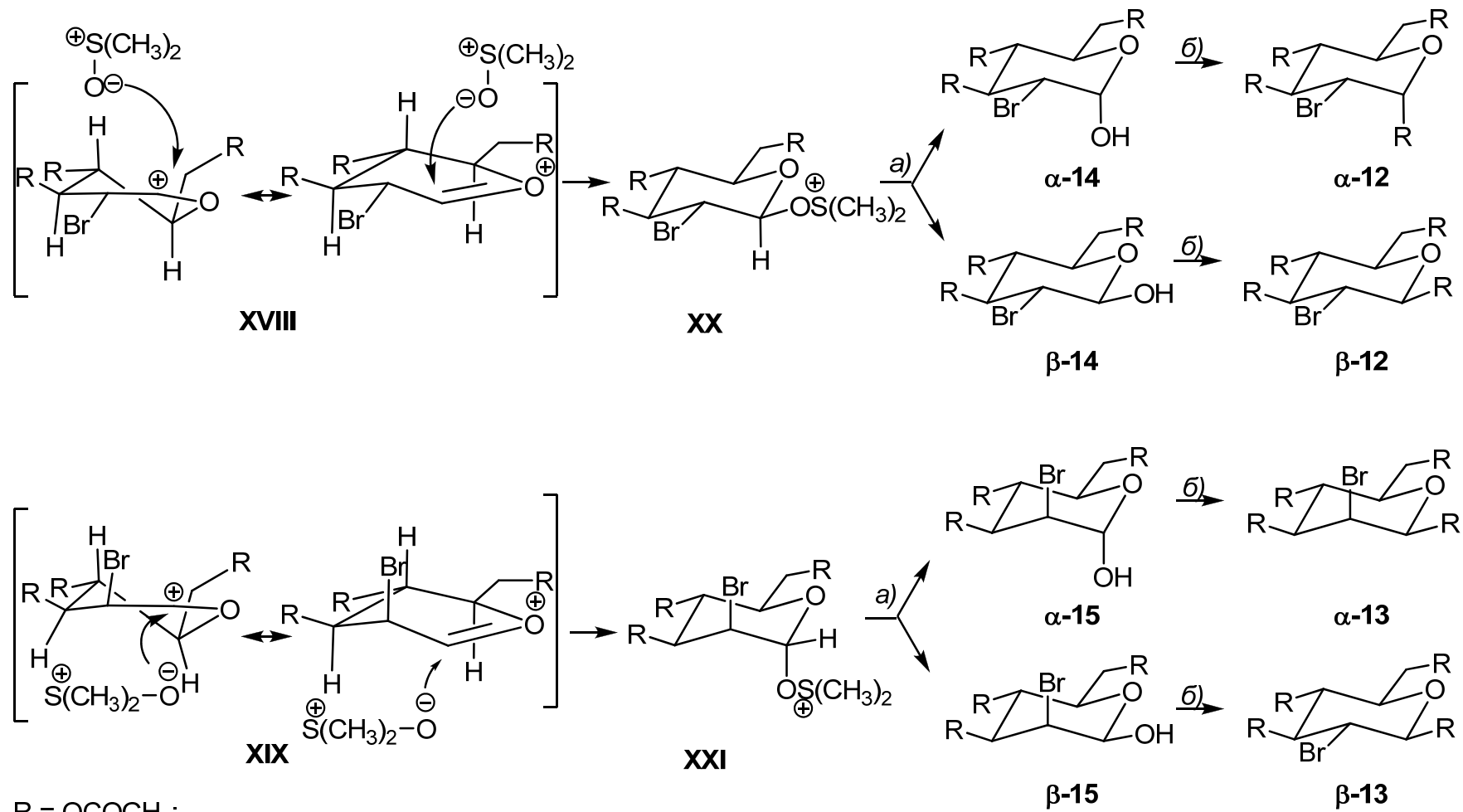


Схема 17. Схематски приказ учешћа диметилсулфоксида у електрохемијском бромању гликала 9

начина на који се реакциона смеша обрађује, па се овако могу добити  $\alpha$ -бром-хидрини,  $\alpha$ -бром-етри итд. Испитивање електрохемијског бромавања гликала **9** је и конципирано с овом чињеницом на уму и са жељом да се синтеза перацетилованих 2-бромшећера учини једноставнијом и јевтинијом. Наиме, поступак који је описан у литератури [167] обухвата синтезу 1,2-дибром деривата из перацетилованих гликала, хидролизу у хлороводоничној киселини, и ацетиовање анхидридом сирћетне киселине. Разуме се, хидролизи подлеже само гликозидна C-Br веза. Идеја је била да се хидроксилна група уведе у првом кораку и да се, тако, избегне та хидролиза.

Као што се из досадашњег излагања може видети, та замисао је у потпуности остварена. На схеми 17 приказан је подробно механизам реакције од тренутка стварања гликозил-катјона **XVIII** и **XIX**.

Кључна фаза ове реакције свакако је нуклеофилни напад молекула диметилсулфоксида на гликозил-катјоне **XVIII** и **XIX**. Преовлађивање реакције тих катјона са растварачем у односу на реакцију са присутним бромидима може се оправдати у најмању руку огромном разликом у заступљености. Ипак, потпуни изостанак трагова дибромдеривата представља мало изненађење. Тај изостанак се -

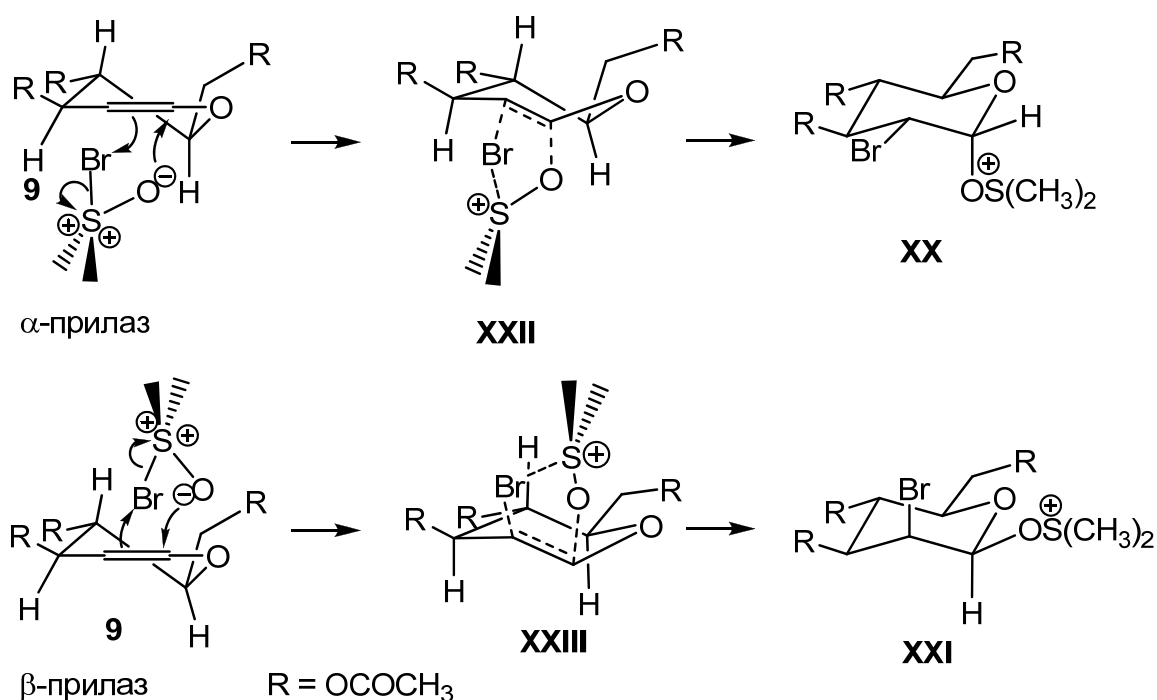


Схема 18. „Оркестрирани“ механизам бромавања гликала **9** комплексним јоном  $[\text{DMSO-Br}]^{\oplus}$

можда може правдати ацетелизмом при ацетиловању, а можда указује на алтернативни механизам. По том механизму комплексни јон  $[\text{DMSO-Br}]^{\oplus}$  истовремено функционисаће лизује оба тригонална угљеникова атома („оркестрирани“ или синхронизовани механизам), преко прелазних стања **XXII** и **XXIII** (схема 18). Разуме се, то би значило да и бром и кисеоник долазе са исте стране молекула супстрата (*син*-адиција), за разлику од механизма који је приказан на схеми 17. То ни на који начин не подржавају резултати које смо добили, али не подржавају ни механизам са схеме 17. Ради се о томе да се током ацетиловања полуацеталне хидроксилне групе догађа аномеризација [154], па зато однос појединих аномера ни на који начин није користан податак у погледу разумевања стереохемије примарне реакције брмовања гликала.

### 2.2.2 Електрохемијско бромохлоровање заштићених гликала

Увођења два различита атома халогена у један органски молекул није тако чест задатак органских синтетичара и углавном се појављује кад је за неку вишестепену синтезу неопходан дихалогенски дериват чији су атоми халогена различите реактивности, да би се обезбедило да они реагују на различитим ступњевима те синтезе. Занимљив мотив за синтезу 2-бром-1-хлор-деривата манозе описан је пре више од четврт века [176] у једном од само два рада који се могу наћи о синтези 2-бром-1-хлоршећера [151, 176] и само неколико о синтези мешовитих 1,2-дихалогеншећера уопште. Наиме, 2-деокси-2-халогеншећери са „обележеним“ атомом халогена (тј. са изотопом мање заступљености у природи) често су неопходни за медицинска и биохемијска истраживања. Аутори поменутог рада, којима је за таква истраживања била потребна 2-деокси-2- $^{82}\text{Br}$ бром-D-маноза, одлучили су се за синтезу овог једињења полазећи од гликала **9**. То је подразумевало адицију молекулског  $^{82}\text{Br}$ брома на овај супстрат и хидролизу у киселој средини, при чему би, поред естарских група, хидролизом био удаљен само бром везан за аномерни угљеников атом. Тако би се, међутим, суочили са губитком од 50% изузетно скупог обележеног брома, па су аутори процес појевтинирили коришћењем  $^{82}\text{Br}$ бром-хлорида, направљеним *in situ* из амонијум- $^{82}\text{Br}$ бромида и N-хлорсукцинимидом. Аутори су очекивали адицију овог једињења на двогубу везу супстрата тако да се добије 2-деокси-2- $^{82}\text{Br}$ бром-3,4,6-три-O-ацетил-D-манопиранозил-хлорид (који би хидролизом губио гликозидно везани атом хлора, а не и бром из положаја 2), што им је

и пошло за руком. Разуме се да се том адицијом добија и одговарајући дериват глукозе, кога аутори помињу али га нису окарактерисали. Тај рад је, с друге стране, подстакао истраживања описана овде. Наиме, закључено је да ће електрохемијско генерисање брома у средини која садржи гликала и у којој концентрација хлорида вишеструко надмашује концентрацију бромида, због специфичног механизма брмовања ових незасићених једињења дати одговарајуће 2-бром-2-деоксипиранозил-хлориде.

### 2.2.2.1 Цикловалтаметријска мерења

Изучавања електрохемијског бромохлоровања гликала су такође започета аналитичким мерењима, тј. испитивањем електрохемијских особина бромида и хлорида, њихове смесе и смесе (у концентрацијама 3 mM, односно 3 mM) ових јона и гликала (у различитим концентрацијама), техником цикличне волтаметрије. Због чињенице да су гликали сличне реактивности, за ова мерења одабран је гликал **9** као репрезентативни супстрат. За ова мерења коришћен је дихлорметан као растварач и тетрабутиламонијум-перхлорат као основни електролит. На основу литературних података и нашег искуства у електрохемијском халогеновању гликала, одабрана је

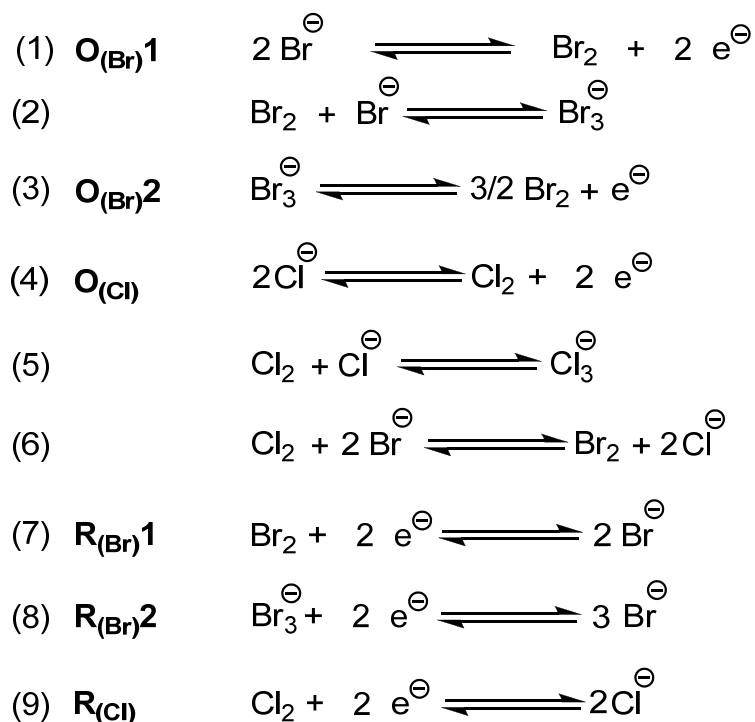
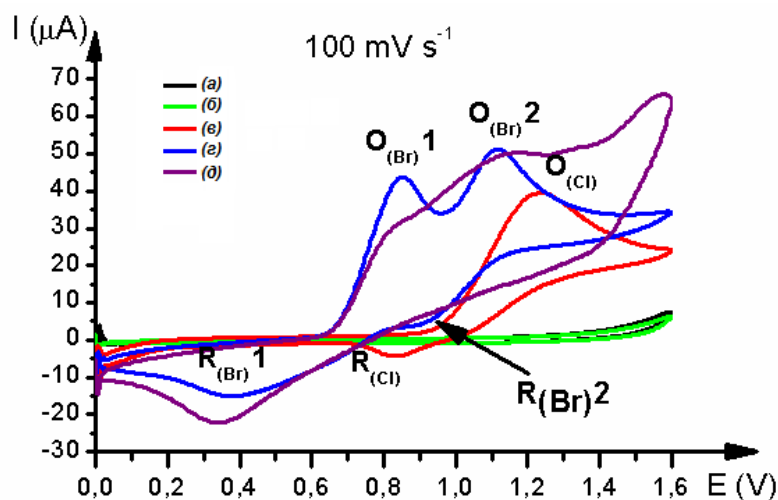


Схема 19. Могуће електродне и хемијске реакције при електролизи смеше бромида и хлорида

област потенцијала 0,000 - 1,600 V, у којој, као што је познато, гликал **9** није електроактиван [160].



Сл. 30. Цикловолтамографи раствора 0,1 M  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  у дихлорметану (а), 3 mM **9**/0,1 M  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  у дихлорметану (б), 3 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}$ /0,1 M  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  у дихлорметану (в), 3 mM  $\text{Et}_4\text{NBr}$ /0,1 M  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  у дихлорметану (г) и 3 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}$ /3 mM  $\text{Et}_4\text{NBr}$ /0,1 M  $\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  у дихлорметану (д). Брзина скенирања  $v = 0,1 \text{ Vs}^{-1}$ .

Циклична волтаметрија показала је да у одабраној области потенцијала бромиди подлежу оксидацији, што се манифестује појавом два таласа –  $\text{O}_{(\text{Br})1}$  на потенцијалу 0,873 V и  $\text{O}_{(\text{Br})2}$  на 1,141 V (крива (в) на сл. 30). Овакво понашање бромидних јона у складу је са већ објављеним подацима о њиховој оксидацији на платинској електроди у другим растварачима [160]. Честице добијене оксидацијом (или у некој накнадној реакцији) подлежу редукцији при промени потенцијала у супротном правцу, показујући два редукциона таласа -  $\text{R}_{(\text{Br})1}$  (на 0,335 V) и  $\text{R}_{(\text{Br})2}$  (на 0,910 V). Талас на  $\text{O}_{(\text{Br})1}$  одговара оксидацији бромидна до молекулског брома (једначина 1, схема 19), а после ове хетерогене реакције следи адиција бромидна на електрогенерисани бром, што даје трибромидног анјона,  $\text{Br}_3^\ominus$  (једначина 2, схема 19). На вишем потенцијалу, који одговара таласу  $\text{O}_{(\text{Br})2}$ , трибромидни анјон подлеже оксидацији, дајући такође молекулски бром (једначина 3, схема 19). При промени потенцијала у супротном правцу редукциони  $\text{R}_{(\text{Br})1}$  (на 0,335 V) одговара редукцији брома до брома (једначина 7, схема 19), а и талас  $\text{R}_{(\text{Br})2}$  (на 0,910 V) редукцији трибромидна (једначина 7, схема 19).

Хлориди, међутим, у овој области потенцијала показују један оксидациони ( $\text{O}_{(\text{Cl})}$  на 1,244 V) и један редукциони талас ( $\text{R}_{(\text{Cl})}$  на 0,801 V) (крива (г), сл. 30), који могу да



се опишу хемијским једначинама 4 односно 9 (схема 1). За разлику од цикличне волтаметрије бромида, где се јавља јасан сигнал који представља електрохемијски одговор трибромидног јона при промени потенцијала према негативнијим вредностима, под описаним условима није нађен никакав доказ о формирању трихлоридног јона (једначина 5, схема 19), премда је формирање ове честице већ описано у литератури [177].

У цикловолтамограму смеше бромида и хлорида (крива *(d)*, сл. 30) постоје три раширена оксидациона таласа који се могу приписати истим процесима који се запажају при цикличној волтаметрији бромида и хлорида одвојено. Са друге стране, само један редукциони талас (на 0,303 V) запажа се при повратној промени потенцијала (промена према негативнијим птенцијалма). Изостанак редукционог таласа хлора у овој смеси лако је оправдати: пошто је јачи оксиданс од брома, хлор награђен при електродној оксидацији на потенцијалу  $O_{(Cl)}$  одмах реагује са бромидима (једначина 6, схема 19) дајући бром. Последица тога је знатно већа струја редукционог таласа смеше хлорида и бромида него раствора бромида, иако су концентрације бромида у њима исте. (упоредити криве *(a)* и *(d)* на сл. 30).

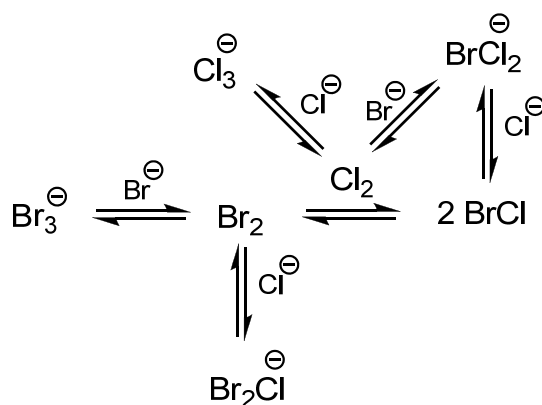
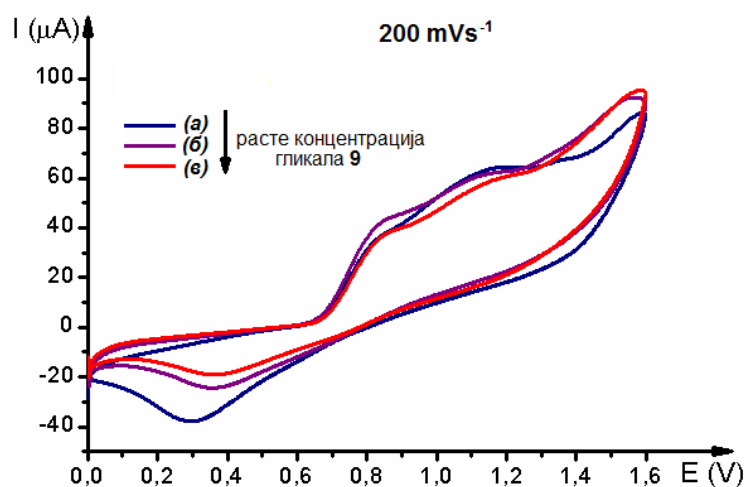


Схема 20. Могући равнотежни процеси у смеси хлора, брома, хлорида и бромида

С друге стране, изостанак још једног редукционог таласа у волтамограму смеше бромида и хлорида нејасан је. Кад су у реакционој средини која садржи и хлориде и бромиде присутни хлор и бром, постоји неколико могућих неелектрохемијских равнотежа, у којима настају електрофилне врсте способне да се адирају на двогубу везу, како је приказано на схема 20. Иако је тешко поверовати да ослобођени халогени не подлежу никаквој асоцијацији са присутним анјонима, ми нисмо приметили никакав електрохемијски одговор при повратној промени потенцијала који би указивао на

стварање трихлорида. Овај проблем изискује додатна и детаљнија кинетичка испитивања, која излазе из оквира овог рада.

Реактивност генерисаног електрофила (ма шта да је) према двогубој вези, испитивана је цикличном волтаметријом смеше бромида и хлорида у присуству гликала **9**. Као што је приказано на сл. 31, криве (а), (б) и (в), честице генерисане на радној електроди током промене потенцијала (или у посебној хемијској реакцији, схема 20) реагују са гликалом **9**, што за последицу има значајно смањење струје на потенцијалу редукционог таласа (око 0,3 V).



Сл. 31. Цикловолтамограми раствора 3 mM Et<sub>4</sub>NCl/3 mM Et<sub>4</sub>NBr/0,1 M Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> у дихлорметану (а), 2 mM **9**/3 mM Et<sub>4</sub>NCl/3 mM Et<sub>4</sub>NBr/0,1 M Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> у дихлорметану (б), 3 mM **9**/3 mM Et<sub>4</sub>NCl/3 mM Et<sub>4</sub>NBr/0,1 M Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub> у дихлорметану (в). Брзина скенирања  $\nu = 0,2 \text{ Vs}^{-1}$ .

### 2.2.2.2 Препаративно електрохемијско бромохлоровање гликала **9**, **10** и **11**

Истраживања су настављена испитивањем услова за препаративно електрохемијско бромохлоровање гликала **9**, **10** и **11** (схема 21), при чему су примењена два поступка. Први начин (метод А) представља једноставну електролизу 0,1 M раствора тетраетиламонијум-хлорида (ТЕАС) у дихлорметану, који садржи тетраетиламонијум-бромид (ТЕАВ) и одговарајући гликал (молски однос ТЕАВ / гликал = 1 : 1), при константној јачини струје (20 mA, 2 F/mol). Реакција је изведена у подељеној електролитичкој ћелији (слика 20б) опремљеној платинском анодом и бакарном катодом. Танкослојна хроматографија добијених реакционих смеша указала је на два производа, али је на основу детаљне анализе <sup>1</sup>H NMR и <sup>13</sup>C NMR спектра сирових реакционих смеша (на исти начин као што је описано у одељку

**2.2.1.2)** утврђено је да сваки од три супстрата даје три производа: из гликала **9** добијени су  $\alpha$ -**16** (главни производ),  $\alpha$ -**17** и  $\alpha$ -**18**, из гликала **9** –  $\alpha$ -**20** (главни производ)  $\alpha$ -**21** и  $\alpha$ -**22**, и из гликала **11** –  $\alpha$ -**24** (главни производ),  $\alpha$ -**25** и  $\alpha$ -**26**. Хроматографијом на стубу (силикагел/толуен – етил-ацетат 99:1) у чистом стању изоловани су само главни производи ( $\alpha$ -**17**,  $\alpha$ -**20** и  $\alpha$ -**24**).

Таблица 5. Електрохемијско бромохлоровање гликала **9**, **10** и **11**

Број огледа	Супстрат	Метод <sup>а)</sup>	Расподела производа <sup>б)</sup>	Однос производа <sup>б)</sup>		Укупан принос <sup>в)</sup>
			$\alpha$ - <b>16</b> / $\alpha$ - <b>17</b> / $\alpha$ - <b>18</b>	( <b>16</b> + <b>18</b> )/ <b>17</b>	( <b>16</b> + <b>17</b> )/ <b>18</b>	
1	<b>9</b>	<b>A</b>	90:3:7	97:3	93:7	79
2	<b>9</b>	<b>B</b>	99:1:Т <sup>г)</sup>	99:1	99:1	97
			$\alpha$ - <b>20</b> / $\alpha$ - <b>21</b> / $\alpha$ - <b>22</b>	( <b>20</b> + <b>22</b> )/ <b>21</b>	( <b>20</b> + <b>21</b> )/ <b>22</b>	
3	<b>10</b>	<b>A</b>	73:15:12	85:15	88:12	72
4	<b>10</b>	<b>B</b>	93:7:Т <sup>г)</sup>	93:7	100:0	89
			$\alpha$ - <b>24</b> / $\alpha$ - <b>25</b> / $\alpha$ - <b>26</b>	( <b>24</b> + <b>26</b> )/ <b>25</b>	( <b>24</b> + <b>25</b> )/ <b>26</b>	
5	<b>11</b>	<b>A</b>	63:34:3	66:34	97:3	69
6	<b>11</b>	<b>B</b>	71:25:4	75:25	95:5	79

<sup>а)</sup> Видети Експериментални део;

<sup>б)</sup> Одређено на основу NMR спектара;

<sup>в)</sup> У односу на полазни супстрат;

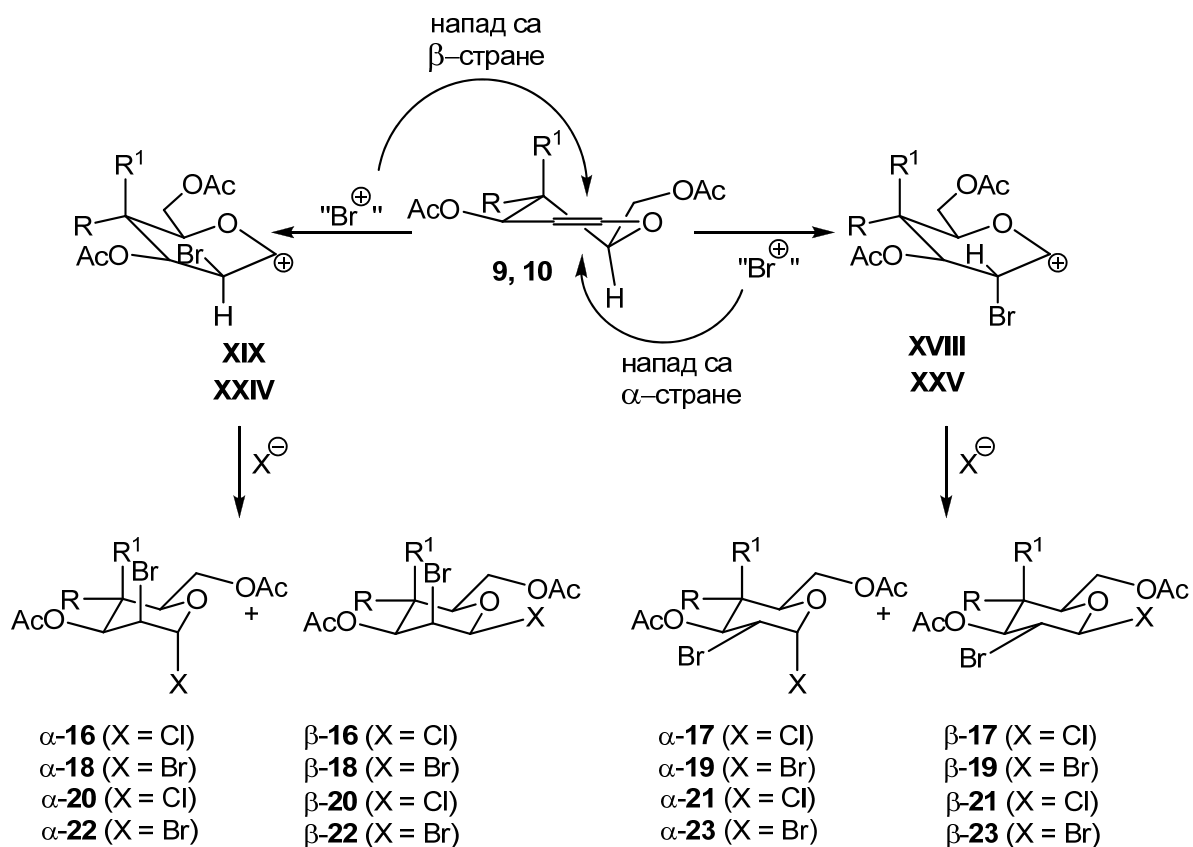
<sup>г)</sup> Трагови.

Добијени резултати дати су у табlici 5 (огледи 1, 3 и 5). Као што се из података датих у њој види, поред бромохлоровања (једињења **16** и **17**, **20** и **21** и **16** и **17**) увек се добијају и извесне количине производа дибромовања (једињења **18** и **22** и **26**). Да би се то предупредило, смишљен је поступак који би требало да обезбеди услове под којима у реакционој смеси не би требало да има молекулског брома. По том поступку (метод **B**), прво се изврши електролиза раствора тетраетиламонијум-хлорида у дихлормртану без присуства бромида и супстрата **9**, **10** и **11**, а потом се генерисаном хлору дадаје еквимоларна количина бромида и супстрата. Добијени резултати дати су, такође, у табlici 5 (огледи 2, 4 и 6).

### 2.2.2.3 Механизам електрохемијског бромохлоровања гликала **9**, **10** и **11**

Имајући у виду равнотеже приказане на схеми 20, у случају електролизе раствора који садржи и бромиде и хлориде теоријски су могуће три реакције незасићених једињења **9**, **10** и **11** са електрофилима награђеним на аноди или у некој накнадној реакцији – дихлоровање, дибромовање и бромохлоровање. Ипак, одређена хемоселективност настајања бромохлоро-деривата могла се очекивати. Наиме, хлориди не би требало да подлежу анодној оксидацији током електролизе при константној јачини струје све док су у средини присутни бромиди, а ако се то и деси – молекулски хлор ће пре реаговати са бромидима (и наградити бром) него са гликалима. То елиминише могућност настајања дихлордеривата. Дибромовање се теоријски може очекивати, али је мало вероватно, јер су хлориди многоструко заступљенији од бромида, па ће у другој фази реакције они реаговати са гликозил-катјоном који настаје у првој фаз.

Прва фаза ове реакције јесте напад електрофилног бромјућег реагенса на двогубу везу супстрата (обележеног као "Br<sup>⊕</sup>" на схеми 21), као што је објашњено у одељку **2.2.1.3** за бромовање гликала **9** у диметилсулфоксиду. Тако се из супстрата **9** добијају гликозил-катјони **XVIII** и **XIX**, а из супстрата **10** – **XXIV** и **XXV**, као производи напада са α-, односно са β-странице ових једињења (схема 21). Равнотежа приказана на схеми 20 нуди пет „кандидата“ за улогу електрофилног бромјућег реагенса: Br<sub>2</sub>, Br<sub>3</sub><sup>⊖</sup>, Br<sub>2</sub>Cl<sup>⊖</sup>, BrCl<sub>2</sub><sup>⊖</sup> и BrCl. Као што је већ речено (**2.2.1.3**), бром би требало искључити из иве конкуренције, пошто је стереоселективност приступа реагенса са мање заштићене β-странице (односи **(16+18)/17**, **(20+22)/21** и **(24+26)/25**, дати у табелици 5, илуструју ту селективност) очигледно много сличнија електрохемијском бромовању гликала и бромовању ових супстрата помоћу тетраалкил-трибромида [148-152] него бромовању помоћу молекулског брома [147-149]. Ако се стреохемијски исход реакције узме као критеријум за одређивање врсте електрофила, онда BrCl такође треба искључити. Остају, дакле три волуминозније честице – Br<sub>3</sub><sup>⊖</sup> и Br<sub>2</sub>Cl<sup>⊖</sup> и BrCl<sub>2</sub><sup>⊖</sup>. Пошто је стереоселективност ове реакције ипак нешто нижа него при бромовању гликала електрохемијски и помоћу тетраалкил-трибромида, може се искључити и Br<sub>3</sub><sup>⊖</sup>. Постоји још један разлог да се верује да овај анјон не учествује у електрофилном нападу. Висока хемоселективност реакције (коју илуструју односи **(16+17)/18** **(20+21)/22** и



**XVII, XIX, 16, 17, 18** и **19**: R = OAc, R' = H; **XXII, XXIII, 20, 21, 22** и **23**: R = H, R' = OAc)

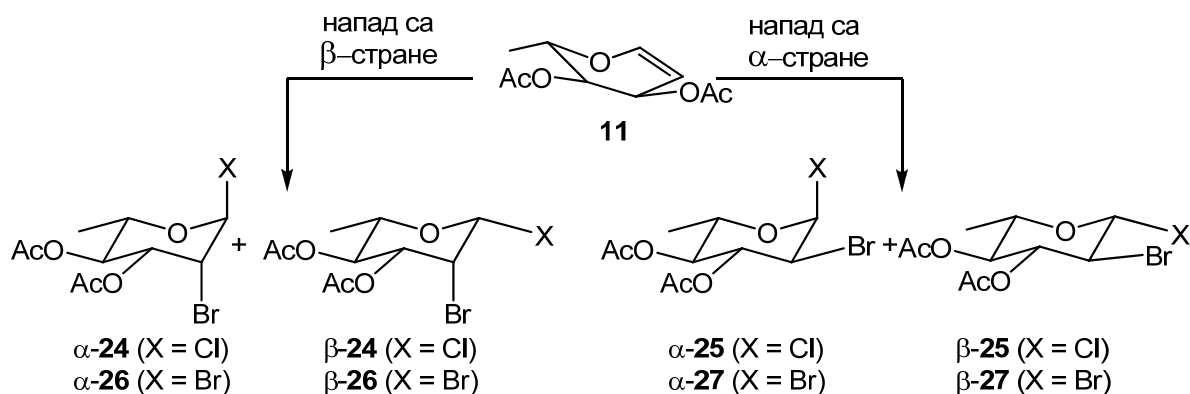


Схема 21. Механизам електрохемијског хлоробромовања

(**24+25**)/**26**, дати у табlici 5) указује на то да бромјућа честица садржи само електрофилни бром, а не и нуклеофилни. Иако у том погледу критеријуме задовољава и  $BrCl$ , највероватнија електрофилна честица јесте комплексни јон  $BrCl_2^{\ominus}$ . Пошто је овај јон мање волуминозан од  $Br_3^{\ominus}$ , то би могло да објасни и нешто нижу стереоселективност ове реакције у поређењу са халогеновањем трибромидима.

У једином раду који се може наћи у литератури о бромохлоровању гликала **9** [176] објављено је да овај супстрат реагује са N-хлорсукцинимидом (NCS) и литијум-

бромидом дајући једињење  $\alpha$ -**16** као једини производ. Пошто је ова реакција изведена са количинама од чак 20 mmol, а производи пречишћавани рекристализацијом, могуће је да мала количина добијених једињења  $\beta$ -**17** и  $\alpha$ -**18** једноставно није наведена, а постоји извесна вероватноћа да су ова једињења заостала у матичном раствору током кристализације. Међутим, недавно је саопштено да третирањем 3,4,6-три-*O*-бензил-*D*-глукала тетрабутиламониум дибромохлоридом ((C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NClBr<sub>2</sub>) настаје један *D*-мано- (структурни еквивалент једињења  $\alpha$ -**16**) и два *D*-глуко- деривата (структурни еквиваленти једињења  $\alpha$ -и  $\beta$ -**17**) у односу *D*-глуко-/*D*-мано- = 47 : 53 [151]. Тешко је веровати да етарска природа овог супстрата узрокује оволику разлику у стереохемији халогеновања од (етарског) гликала **9**; много је вероватније да је узрок томе природа реагенса.

Друга фаза реакције јесте напад нуклеофа на гликозил-катјоне која даје коначне производе. Као што подаци дати у табlici 5 показују, углавном се ради о нападу хлорида. Нешто нижа хемоселективност при примени поступка **A** него при бромохлоровању применом поступка **B** објашњава се чињеницом да су бромиди током електролизи присутни у раствору бар до половине истека времена. У случају супстрата **9** и **10** та селективност веома висока, па се применом поступка **B** добијају готово искључиво 2-бром-1-хлор деривати.

Што се тиче стереохемије овог нуклеофилног напада, нема разлога да се сумња у *анти*-адицију, тј., да нуклеофил приступа гликозил-катјону са стране супротне оној са које супстрату приступио електрофил. Једињења **17**, **21** и **25** добијена у овој реакцији нису производ *син*-адиције, већ изомеризацијом узрокованом познатим аномерним ефектом.

На крају, описан је нови успешан метод за синтезу 2-бром-1-хлор деривата шећера електрохемијском оксидацијом бромида (из ТЕАВ) у средини која садржи хлориде и одговарајући гликал (**9**, **10** или **11**). На основу стереохемије добијених производа закључено је да је Br<sub>2</sub>Cl<sup>⊖</sup> јон највероватнији дозор „позитивног“ брома у случају метода **A**. Како би се минимизирала заступљеност 1,2-дибром деривата, реакција је извођена на дисконтинуирани начин – оксидацијом хлорида и засебним додавањем неопходне количине бромида и заштићених гликала. На овај начин, комплетна количина брома је преведена у облик у ком једино може преузети улогу електрофила. Међу неколико врста чије је формирање могуће током овог процеса, неутрални BrCl и BrCl<sub>2</sub><sup>⊖</sup> јони су највероватнији кандидати одговорни за иницијални

електрофилни напад. Будући да овај напад се одвија претежно са мање заштићене  $\beta$ -стране супстрата, верује се да је последњи комплексни јон одговоран за стереохемију реакције. Извођење ове реакције не захтева сложenu и скупу опрему и њим се избегава коришћење и руковање опасним реагенсима попут брома или хлора, N-хлорсукцинимидом, BrCl и R<sub>4</sub>NBrCl пронађена је овај метод као добра алтернатива за бромохлоровање гликала које је описано у литератури. Практично је ово интересно за синтетичаре који имају потребу за увођењем обележеног молекула брома у молекул шећера у положају 2, без губитка 50% скупог обележеног реагенса.

Е к с п е р и м е н т а л н и   д е о



### 3.1 Опште напомене

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

Хемикалије и растварачи коришћени током израде овог рада доступне су трговачки (Sigma-Aldrich, Fluka, Merck) и употребљавани су без додатног пречишћавања, осим што су растварачи дестиловани и чувани изнад молекулских сита (4Å).

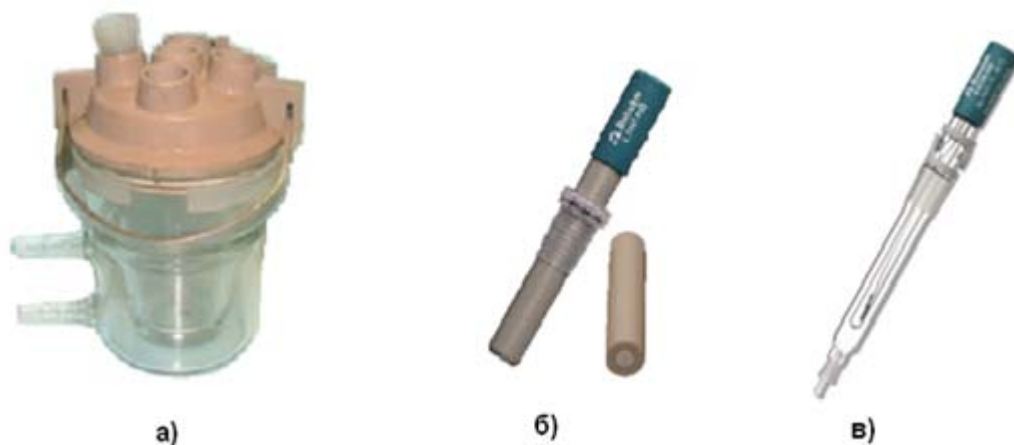
Танкослојна хроматографија извођена је на алуминијумским плочама превученим слојем силика-гела дебљине 0,2 mm (Silica gel 60, Merck). Приликом анализирања смеша мрље су изазване смешом концентроване сумпорне киселине и воде (1 : 1 v/v) уз грејање, а у реакцијама бромовања естрогена визуализација мрља је вршена такође, помоћу ултраљубичастих зрака (UV handheld lamp, Benda, 2×4 W 254 nm/366 nm). Препаративна хроматографија вршена је на стубу силика-гела (Silica gel 60, 0,063 – 0,20 mm, Fluka).

NMR спектри снимани су на уређају Varian Gemini 200 MHz користећи деутерисани диметилсулфоксид (DMSO-d<sub>6</sub>) или деутерисани хлороформ (CDCl<sub>3</sub>) као раствараче. Хемијска померања изражена су у ppm (δ) у односу на тетраметилсилан (TMS), који је употребљен као интерни стандард, док су константе купловања дате у херцима (Hz). <sup>1</sup>H NMR и <sup>13</sup>C NMR спектри су снимани на 200 MHz, односно на 50 MHz.

Циклична волтаметрија извођена је у атмосфери аргона у троелектродној ћелији уз коришћење потенциостата Autolab PGSTAT302N холандског произвођача Eco Chemie. Коришћена је оригинална Metrohm ћелија која је представљена на сл. 32a.

Као радна електрода коришћен је платински диск пречника 2 mm на керамичком носачу. Ова електрода је представљена на сл. 32b.

Платинска жица употребљена је као помоћна електрода, а сви потенцијали су мерени у односу на Ag/AgCl референтну электроду са дуплим зидом швајцарског произвођача Metrohm (сл. 32в), која се у суштини састоји од два цилиндрична суда различитих пречника при чему је мањи смештен унутар већег тако да имају један заједнички зид. Унутрашњост мањег суда је испуњена воденим раствором калијум-хлорида (C<sub>KCl</sub> = 3 mol/dm<sup>3</sup>) у који је уроњена сребрна електрода, док се у спољашњем налази електролит који се користи при мерењу. Проток наелектрисања између ова два раствора обезбеђен је веома малим отвором на заједничком зиду, а електрична комуникација са испитиваним раствором остварује се преко малог отвора на спољашњем зиду већег суда.



Сл. 32. Опрема коришћена за цикловолтаметријска испитивања **а)** ћелија, **б)** радна диск Pt електрода и **в)** референтна Ag/AgCl електрода.

За препаративну електролизу при константној јачини струје коришћена је ћелија конструисана у нашој лабораторији која представља стаклену посуду са округлим дном дужине 100 mm и пречника 25 mm, снабдевену магнетном мешалицом, одговарајућим електродама и (према потреби) керамичком мембраном (сл. 20). Платински лим димензија 20×10 mm коришћен је као анода (код електролиза у подељеној ћелији савијен у облику полуцилиндра), а графитна плоча (25×10×5 mm), графитни штапић (дужине 150 mm и пречника 5 mm) или спирала (дужине 15 mm и пречника 6 mm) направљена од бакарне жице (пречника 2 mm) употребљавани су као катода. Као мембрана за одвајање електродних простора употребљена је керамичка епрувета дужине 150 mm, пречника 10 mm и дебљине зида 0,5 mm. Као извор једносмерне електричне струје коришћен је апарат Uniwatt Beha Labor-Netzgerät (NG 394).

За електролизе при константном потенцијалу коришћене су ћелије приказане на сликама 20в и 32а. Као радна електрода коришћена је платинска плоча 20×20 mm, као помоћна - платинска спирала, а као референтна - електрода приказана на сл. 32в. У свим огледима коришћен је потенциостат Autolab PGSTAT302N.

## 3.2 Бромовање естрогена

### 3.2.1 Општи пропис за електрохемијско бромовање естрогена 1 и 2

У анодни део електролитичке ћелије (изван керамичке мембране; сл. 20 б) стави се одмерена количина супстрата и 20 mL 0,05 M раствора тетраетиламонијум-бромида

(Et<sub>4</sub>NBr) у одговарајућем растварачу. Исти раствор сипа се у катодни простор (унутар керамичке мембране) водећи рачуна да нивои течности у два дела ћелије буду исти (око 4 mL). Успостави се напон на електродама (6 – 12 V, зависно од растварача) и пропусти 2 или 4 F/mol електрицитета (моно-, односно дибромавање), коришћењем струје јачине 20 mA, уз непрестано мешање раствора који се налази у анодном делу електролитичке ћелије. Електролиза је вршена толико дуго да се обезбеди 5% вишка брома. По завршеној електролизи, електроде, спољашњи део мембране и стаклена посуда исперу се датим растварачем (кад је као растварач коришћен диметилсулфоксид – етром) и реакциона смеша даље обради у зависности од растварача који је коришћен.

### **3.2.2 Општи пропис за хемијско бромавање естрона (1)**

Раствору одмерене количине брома у 20 mL одговарајућег растварача дода се потребна количина естрона (1). Смеша се меша 2 сата и потом обради као при електрохемијским поступцима.

### **3.2.3 Бромавање естрона (1)**

#### **3.2.3.1 Електрохемијско монобромавање у сирћетној киселини**

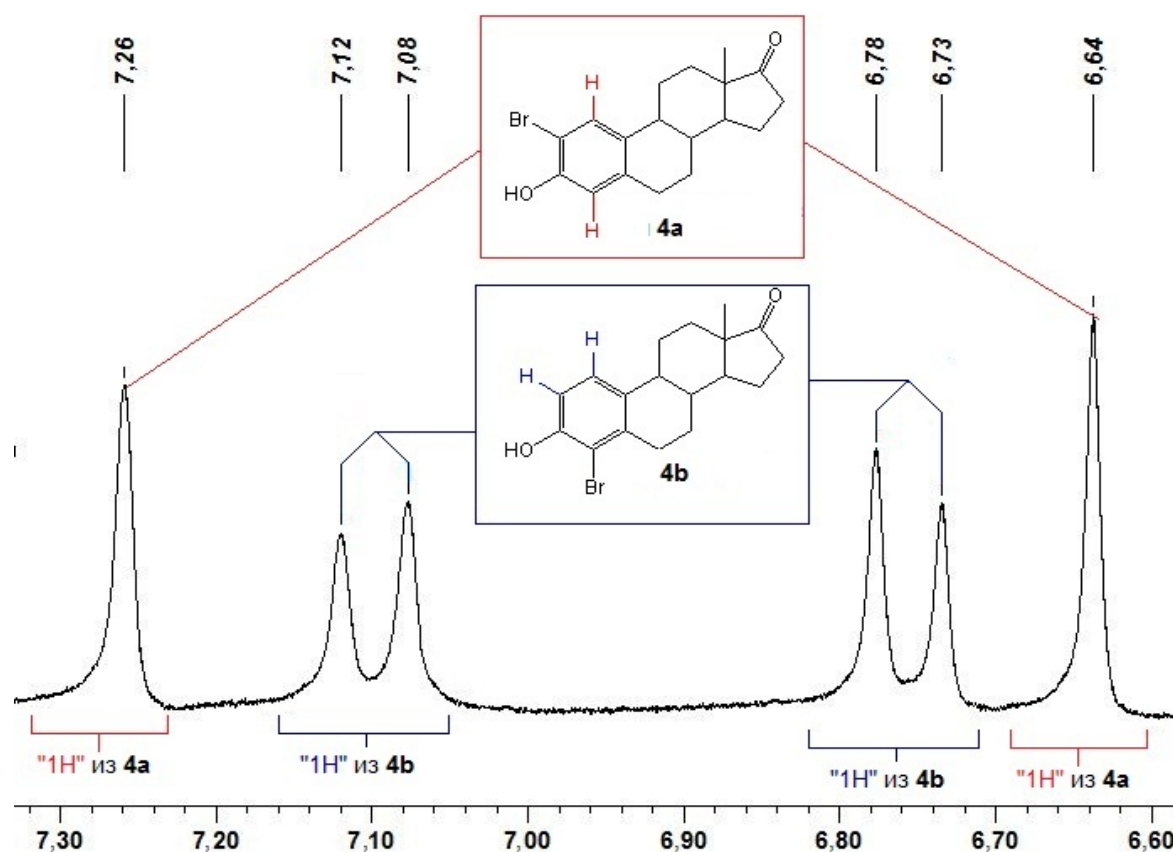
Електролизирано је, према општем пропису (3.2.1), 100 mg (0,37 mmol) естрона (1) у 0,05 M раствору Et<sub>4</sub>NBr у глацијалној сирћетној киселини 65 min. Реакциона смеша (анолит) пренесе се у балон и растварач удаљи дестилацијом. Остатку у балону дода се 20 mL воде и смеша екстрахује три пута са по 30 mL диетил-етра. Етарски слојеви се споје и исперу 10%-ним NaHSO<sub>3</sub>, како би се уклонили трагови елементарног брома. Потом се органски слојеви исперу засићеним раствором NaHCO<sub>3</sub> и на крају раствором NaCl. Након сушења преко ноћи помоћу анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растварач се упари, а остатак пропусти кроз кратку колону силика-гела (2-3 g). Добијено је 120 mg беле, чврсте супстанца за коју је, на основу <sup>1</sup>H NMR спектра, утврђено да се састоји од два региоизомерна моноброместрона (видети таблицу 1, оглед 1) који нису раздвојени, а њихов однос је одређен на основу <sup>1</sup>H NMR спектра (сл. 33).

### 3.2.3.2 Електрохемијско монобромавање у смеси воде и сирћетне киселине

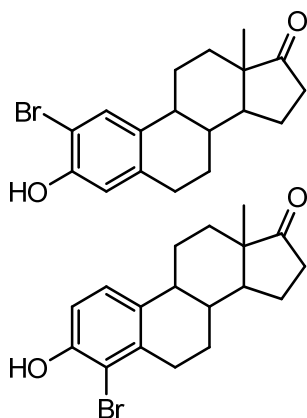
Изведена су три огледа са по 100 mg (0,37 mmol) естрона и коришћењем 0,05 М раствору Et<sub>4</sub>NBr у сирћетној киселини којој је додато 2, 6 и 10% воде, а затим реакциона смеше обрађена и анализирана на исти начин као и у претходном огледу (3.2.3.1). Резултати су дати у табlici 1 (оглед 2).

### 3.2.3.3 Електрохемијско монобромавање у смеси ацетанхидрида и сирћетне киселине

Изведена су три огледа са по 100 mg (0,37 mmol) естрона и коришћењем 0,05 М раствору Et<sub>4</sub>NBr у сирћетној киселини којој је додато 20, 25 и 30% ацетанхидрида, а затим реакциона смеше обрађена и анализирана на исти начин као и у претходна два огледа (3.2.3.1 и 3.2.3.2). Резултати су дати у табlici 1 (оглед 3).



Сл. 33. Део спектра смеше бромованих естрона на основу кога је одређиван однос региоизомера 4a и 4b



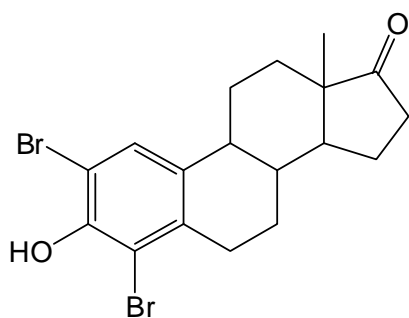
**2-Броместрон (4a):**  $^1\text{H NMR}^*$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 9,55 (s, 1H).

**4-Броместрон (4b):**  $^1\text{H NMR}^*$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,80 (s, 3H), 6,75 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 9,97 (s, 1H).

*\*дато су само хемијска померања за јасно дефинисане сигнале*

### 3.2.3.4 Електрохемијско дибромовање у сирћетној киселини

Електролизирано је, према општем пропису (3.2.1), 100 mg (0,37 mmol) естрона (1) у 0,05 M раствору  $\text{Et}_4\text{NBr}$  у глацијалној сирћетној киселини 130 min. Након обраде реакционе смеше као у огледу 3.2.3.1 добијено је 150 mg беле, чврсте супстанце, која на танком слоју показује само једну мрљу. Пречишћавањем хроматографијом на стубу (10 g силика-гела, толуен : етил-ацетат = 9 : 1) добијено је 143 mg беле, чврсте супстанце, којој је на основу спектралних података приписана структура 2,4-диброместрона (5; видети таблицу 1, оглед 4).



**2,4-Диброместрон (5):** бели прах;  $T.T=224-226$  °C; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3270, 2937, 2869, 1723, 1545, 1464, 1275, 1171, 762;  $^1\text{HNMR}$ : (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,79 (s, 3H), 1,00–3,00 (m, 15H), 7,40 (s, 1H), 9,53 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  13,6, 21,2, 25,6, 26,1, 31,0, 31,3, 35,5, 36,8, 43,4, 47,3, 49,5, 108,9, 115,6, 128,6, 134,9, 135,4, 148,6, 219,6.

### 3.2.3.5 Електрохемијско монобромовање у дихлорметану

Експеримент је изведен по општем пропису (3.2.1) тако што је 100 mg (0,37 mmol) естрона (1) електролизирано 65 min. Електроде се исперу дихлорметаном, реакциона смеша (анолит) пренесе у левак за одвајање и третира са 50 mL воде. Водени слој се одбаци, а органски испере са нових 30 mL воде, затим 10%-ним раствором  $\text{NaHSO}_3$  (како би се уклонили трагови елементарног брома), zasiћеним растворима

$\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$ . Након сушења преко ноћи изнад анхидрованог  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  удаљи се растварач дестилацијом, а остатак пропусти кроз кратку колону силика-гела (2-3 g). Добија се 125 mg беле супстанце и резултати су дати у табlici 1 (оглед 5). На основу  $^1\text{H}$  NMR спектра, утврђено је да се смеша састоји од два региоизомерна моноброместрона чији је однос одређен на основу анализе  $^1\text{H}$  NMR спектра (сл. 33).

### 3.2.3.6 Електрохемијско дибромавање у дихлорметану

Према општем пропису (3.2.1) у току 130 min електролизиран је дихлорметански раствор који садржи 100 mg (0,37 mmol) естрона (**1**). Након обраде реакционе смеше као у огледу 3.2.3.5 добијено је 160 mg беле супстанце која је танкослојном хроматографијом идентификована као 2,4-диброместрон (**5**). После пречишћавања хроматографијом на стубу (10 g силика-гела, толуен : етил-ацетат = 9 : 1) добијено је 155 mg беле, чисте супстанце **5** (видети таблицу 1, оглед 6), чија је структура потврђена анализом NMR спектра.

### 3.2.3.7 Електрохемијско монобромавање у диметилсулфоксиду

Експеримент је изведен по општем пропису (3.2.1), тако што је 100 mg (0,37 mmol) естрона (**1**) у 0,05 M раствору  $\text{Et}_4\text{NBr}$  у диметилсулфоксиду електролизирано 65 min. Реакциона смеша (анолит) пренесе се у левак за одвајање, дода јој се 50 mL воде, остави да се охлади на собну температуру, а па се екстрахује три пута са по 40 mL диетил-етра. Етарски слојеви се споје, исперу 10%-ним  $\text{NaHSO}_3$ , (како би се уклонили трагови елементарног брома) и засићеним растворима  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$ . Етарски раствор се третира као у огледу 3.2.3.1. Добијено је 124 mg смеше производа **4a** и **4b**, а резултати си дати у табlici 1 (оглед 7).

### 3.2.3.8 Електрохемијско дибромавање у диметилсулфоксиду

Оглед је изведен по општем пропису (3.2.1) са 100 mg (0,37 mmol) естрона (**1**) 130 min. Реакциона смеша (анолит) је обрађена као у огледу 3.2.3.7 при чему је добијено 155 mg супстанце. Пречишћавањем хроматографијом на стубу (10 g силика-гела, толуен : етил-ацетат = 9 : 1) добијено је 144 mg беле, чврсте супстанце, за коју је

на основу спектралних података потврђено да је 2,4-диброместрон (**5**; видети таблицу 1, оглед 8).

### 3.2.3.9 Хемијско бромовање у сирћетној киселини

Оглед је изведен према општем пропису (3.2.2). Раствору брома (60 mg, 0,37 mmol) у 20 mL сирћетне киселине дода се 100 mg (0,37 mmol) естрона (**1**). Смеша је обрађена као у огледу (3.2.3.1). Добијено је 112 mg смеше монобромованих региоизомера **4a** и **4b**, а резултати су дати у таблицу 2 (оглед 1).

### 3.2.3.10 Хемијско бромовање у сирћетној киселини у присуству тетраетиламонијум-бромида

Оглед је изведен према општем пропису (3.2.2). 100 mg (0,37 mmol) естрона (**1**) дода се у 20 mL 0,05 M раствора тетраетиламонијум-бромида у сирћетној киселини који садржи (60 mg, 0,37 mmol) брома. Смеша је обрађена као у огледу (3.2.3.1). Добијено је 118 mg смеше монобромованих региоизомера **4a** и **4b**. Резултати су дати у таблицу 2 (оглед 2).

### 3.2.3.11 Хемијско бромовање у дихлорметану

Оглед је изведен према општем пропису (3.2.2). Раствору брома (60 mg, 0,37 mmol) у 20 mL дихлорметана дода се 100 mg (0,37 mmol) естрона (**1**). Смеша је обрађена као у огледу (3.2.3.5). Добијено је 127 mg смеше производа и резултати су дати у таблицу 2 (оглед 3).

### 3.2.3.12 Хемијско бромовање у дихлорметану у присуству тетраетил-амонијум-бромида

Оглед је изведен према општем пропису (3.2.2). 100 mg (0,37 mmol) естрона (**1**) дода се у 20 mL 0,05 M раствора тетраетиламонијум-бромида у дихлорметану који садржи (60 mg, 0,37 mmol) брома. Смеша је обрађена као у огледу (3.2.3.5). Добијено је 124 mg смеше монобромованих региоизомера **4a** и **4b**. Резултати су дати у таблицу 2 (оглед 4).

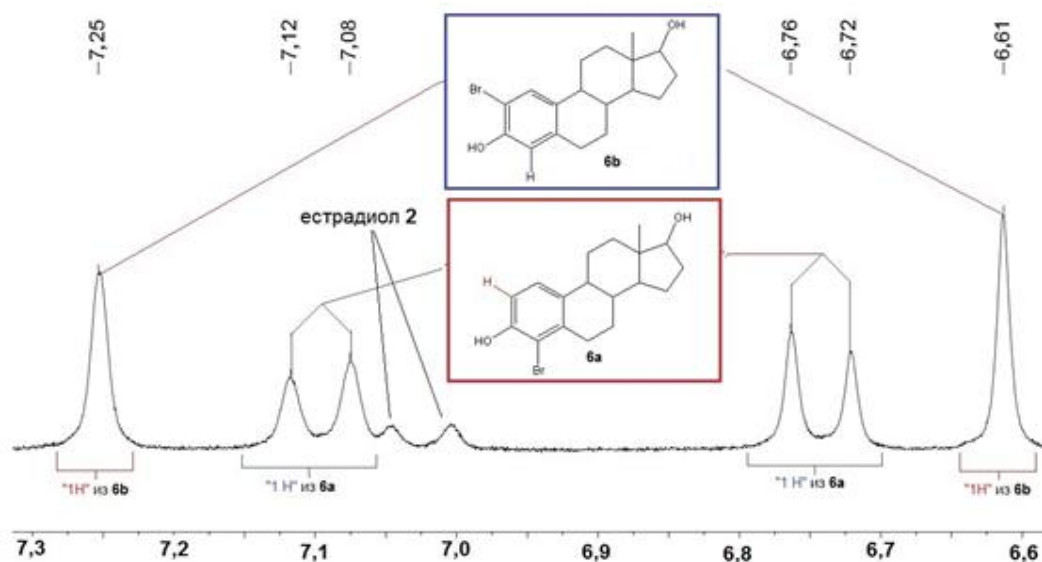
### 3.2.3.13 Хемијско бромавање у диметилсулфоксиду

Оглед је изведен према општем пропису (3.2.2). Раствору брома (60 mg, 0,37 mmol) у 20 mL диметилсулфоксида дода се 100 mg (0,37 mmol) естрона (1). Смеша је обрађена као у огледу (3.2.3.7). Добијено је 116 mg смеше производа, а резултати су дати у табlici 2 (оглед 5).

### 3.2.3.14 Хемијско бромавање у дихлорметану у присуству тетраетил-амонијум-бромид

Оглед је изведен према општем пропису (3.2.2). 100 mg (0,37 mmol) естрона (1) дода се у 20 mL 0,05 M раствора тетраетиламонијум-бромид у диметилсулфоксиду који садржи (60 mg, 0,37 mmol) брома. Смеша је обрађена као у огледу (3.2.3.5). Добијено је 124 mg смеше монобромованих региоизомера **4a** и **4b**. Резултати су дати у табlici 2 (оглед 6).

### 3.2.4 Бромавање естрадиола (2)



Сл. 34. Део спектра смеше бромованих естрона на основу кога је одређиван однос региоизомера **6a** и **6b**

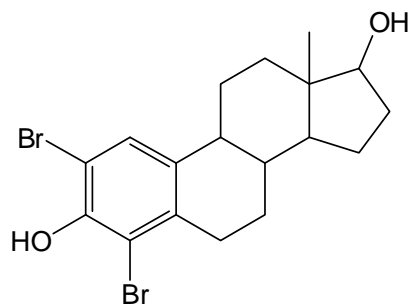


### 3.2.4.1 Електрохемијско монобромање у сирћетној киселини

Радећи према прописима 3.2.1 и 3.2.3.1, из 100 mg (0,368 mmol) естрадиола (**2**) добијено је 121 mg беле, чврсте супстанца која, на основу анализе  $^1\text{H}$  NMR спектра (као што је приказано на сл. 34) представља смешу два региоизомерна моноброместрадиола **6a** и **6b** (видети таблицу 3, оглед 1). Региоизомери су раздвојени поступком ацетиловање/хроматографија/деацетиловање (видети одељак 3.2.4.7).

### 3.2.4.2 Електрохемијско дибромање у сирћетној киселини

Дибромање је изведено по општем пропису (3.2.1). Раствор који садржи 100 mg (0,368 mmol) естрадиола (**2**) електролизира се 128 min и потом се реакциона смеша обради као у огледу 3.2.4.1. Добија се 162 mg беле супстанце која показује једну мрљу на танкослојном хроматограму. Пречишћавањем хроматографијом на стубу (10 g силика-гела, толуен : етил-ацетат = 9 : 1) добијено је 150 mg беле, чврсте супстанце, којој је на основу спектралних података приписана структура 2,4-диброместрадиола (**7**; видети таблицу 3, оглед 2).



**2,4-Диброместрадиол (7):** бели прах; Т.Т=219–222 °C; IR (cm<sup>-1</sup>): 3585, 3293, 1542, 1464, 1269, 1180, 1014, 761;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0,62 (s, 3H), 0,95–3,00 (m, 16H), 4,52 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 9,50 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  11,3, 22,9, 26,3, 27,0, 30,1, 31,2, 36,6, 37,6, 42,8, 43,5, 49,5, 80,1, 108,8, 116,6, 128,5, 135,5, 136,5, 148,5.

### 3.2.4.3 Електрохемијско монобромање у дихлорметану

Из 100 mg (0,368 mmol) естрадиола (**2**) према прописима 3.2.1 и 3.2.3.5 добијено је 125 mg производа, а резултати анализе (сл. 34) дати су у табlici 3 (оглед 3).

### 3.2.4.4 Електрохемијско дибромање у дихлорметану

Оглед је изведен према прописима 3.2.1 и 3.2.3.5, тако да је из 100 mg (0,368 mmol) естрадиола (**2**) добијено је 152 mg једињења **7** (видети таблицу 3, оглед 4).

### 3.2.4.5 Електрохемијско монобромовање у диметилсулфоксиду

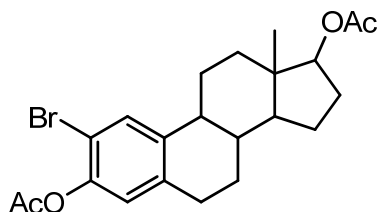
Експеримент је изведен према прописима 3.2.1 и 3.2.3.7 са 100 mg (0,368 mmol) естрадиола (**2**), тако да је добијено 125 mg смеше производа **4a** и **4b**, а резултати су дати у табlici 3 (оглед 5).

### 3.2.4.6 Електрохемијско дибромовање у диметилсулфоксиду

Радећи по прописима 3.2.1 и 3.2.3.8 од 100 mg (0,37 mmol) естрадиола (**2**) добијено 155 mg производа. Резултати су дати у табlici 3, оглед 6.

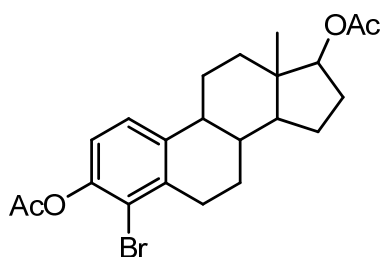
### 3.2.4.7 Ацетиловање сирове смеше 2- и 4-броместрадиола

Сирова смеша 2- и 4-броместрадиола (**6a** и **6b**; око 130 mg), добијена електролизом 100 mg (0,368 mmol) естрадиола (**2**), раствори се у 10 mL дихлорметана, у добијени раствор дода се 0,1 mL ацетил-хлорида и 0,1 mL пиридина, па се меша преко ноћи. Раствор се разблажи са 20 mL дихлорметана, а добијени безбојни раствор испере водом, 1 M HCl и засићеним раствором NaHCO<sub>3</sub> (по 30 mL). Након сушења изнад анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растварач се удаљи дестилацијом, а потом смеша ацетата раздваја на дугачком стубу силика-гела (20 g) користећи смешу петролетар : етил-ацетат = 99 : 1 као елуент. Првих неколико фракција садржи чист **8a**, а последњих неколико чист **8b**, одакле је издвојено 30 mg првог и 15 mg другог. У осталим фракцијама налазе се оба региоизомера, па су оне поново хроматографисане да би се добила већа количина чистих ацетата.



**2-Броместрадиол-диацетат (8a):** бели прах; Т.Т=165–168 °C; IR (cm<sup>-1</sup>): 3067, 2964, 2927, 1770, 1728, 1486, 1375, 1255, 1197, 1042, 910; <sup>1</sup>H NMR\* (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,78 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,60 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,49 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR: δ 12,1, 20,8, 21,1, 23,0, 25,8, 26,4, 27,4, 28,6, 36,6, 37,7, 42,7, 43,4, 49,2, 82,0, 112,5, 124,1, 129,8, 138,0, 140,2, 145,6, 168,8, 170,7.

\*дата су само хемијска померања за јасно дефинисане сигнале

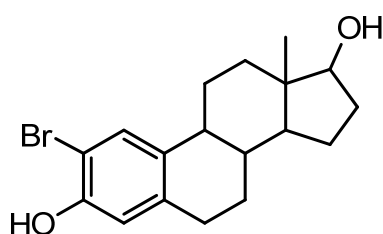


**4-Броместрадиол-диацетат (8b):** бели прах; Т.Т=168–171 °С; IR (cm<sup>-1</sup>): 2968, 2930, 2874, 2852, 1769, 1721, 1470, 1370, 1261, 1197, 1043, 1019; <sup>1</sup>H NMR\* (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,77 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,62 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR: δ 12,1, 20,1, 21,1, 23,0, 26,1, 26,8, 27,4, 36,6, 37,1, 37,7, 42,6, 43,8, 49,2, 82,1, 118,8, 120,9, 125,8, 137,4, 140,3, 146,1, 168,8, 170,7.

\*дата су само хемијска померања за јасно дефинисане сигнале

### 3.2.4.8 Хидролиза 2-броместрадиол-диацетата 8a

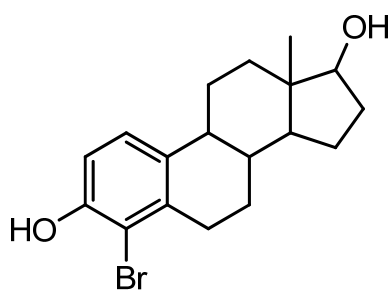
У 10 mL 0,5 М раствора КОН у метанолу дода се 30 mg (0,064 mmol) 2-броместрадиол-диацетата (**8a**), а настала смеша се рефлуктује 2 h. Метанол се удаљи дестилацијом, у остатак се сипа 5 mL 2М раствора НСl и екстрахује етром (две порције од по 50 mL). Након сушења изнад анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> преко ноћи и упаравања растварача добија се 21 mg (0,060 mmol) 2-броместрадиола (**6a**; 93%).



**2-Броместрадиол (6a):** бели прах; Т.Т=189–192 °С; IR (cm<sup>-1</sup>): 3248, 2955, 1604, 1500, 1414, 1342, 1255, 1053, 1026, 1008, 884, 730; <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,65 (s, 3H), 0,95–3,00 (m, 16H), 4,50 (d, J=4,7 Hz, 1H, C17H), 6,62 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 9,81 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR: δ 11,4, 23,0, 26,2, 26,9, 28,8, 30,1, 36,7, 39,5, 43,0, 43,4, 49,6, 80,2, 106,6, 116,3, 129,5, 132,9, 137,0, 151,7.

### 3.2.4.9 Хидролиза 4-броместрадиол-диацетата 8a

Према пропису 3.2.4.9 из 15 mg (0,032 mmol) 4-броместрадиол-диацетата (**8b**) добијено је 10 mg (0,029 mmol) 4-броместрадиола (**6b**; 89%).



**4-Броместрадиол (6b):** бели прах; Т.Т.=205–207 °С;  
 IR (cm<sup>-1</sup>): 3399, 3153, 2924, 2854, 1467, 1378, 1292, 976,  
 790; <sup>1</sup>H NMR: (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,64 (s, 3H),  
 0,95–3,00 (m, 16H), 4,50 (d, J= 4,7 Hz, 1H, C17H), 6,74 (d,  
 J=8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H);  
<sup>13</sup>C NMR: δ 11,4, 22,9, 26,4, 27,2, 30,1, 31,0, 36,7, 37,8,  
 42,9, 43,9, 49,6, 80,2, 112,7, 113,3, 125,1, 132,9, 136,5,  
 152,0.

### 3.3 Електрохемијско бромовање 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (9) у диметилсулфоксиду

#### 3.3.1 Општи пропис за електролизу на константном потенцијалу

У суд приказан на сл. 32а (при електролизи у неподељеној ћелији) или у део подељене ћелије око радне и референтне електроде (сл. 20в) стави се 100 mg (0,368 mmol) глукала **9**, 35,2 mg (0,368 mmol) LiBr и 30 mL 0,1 М раствора LiClO<sub>4</sub> у диметилсулфоксиду. У простор око помоћне електроде сипа се толико 0,1 М раствора LiClO<sub>4</sub> у диметилсулфоксиду да нивои течности у оба крака ћелије буду исти. Радној електроди зада се одређена вредност потенцијала (**O1** или **O2**) и по успостављању напона између електрода раствор се, уз стално мешање, електролизира до потрошње 71,5 C (2 F/mol) електрицитета. Раствору из простора око радне електроде дода се 75 mL воде, добијена смеша остави се да се охлади на собну температуру и екстрахује етром (3×20 mL). Спојени етарски раствори суше се преко ноћи изнад анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растварач се удаљи дестилацијом, остатку дода 0,5 mL анхидрида сирћетне киселине и 0,5 mL пиридина и остави преко ноћи. Добијена смеша разори се засићеним раствором NaHCO<sub>3</sub>, екстрахује етром (2×20 mL), спојени етарски раствори исперу 2 М HCl и водом, суши изнад анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Након удаљавања етра добијена смеша производа анализирана је спектроскопски (NMR), као што је приказано на сл. 24,. Главни производ - 4,6-ди-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\alpha$ -*D*-манопиранозил-ацетат ( **$\alpha$ -13**) - изолован је хроматографски (15 g SiO<sub>2</sub>, толуол : етил-ацетат = 99 : 1), а његови спектри се у потпуности слажу са литературним подацима [166].

### 3.3.1.1 Електролиза у неподељеној ћелији на потенцијалу O1 (0,634 V)

Оглед је изведен према општем пропису (3.3.1) и добијено је 125 mg смеше производа и полазног супстрата **9**. Резултати анализе дати су у табlici 4, оглед 1.

### 3.3.1.2 Електролиза у подељеној ћелији на потенцијалу O1 (0,634 V)

Радећи по општем пропису (3.3.1) добијено је 151 mg смеше производа, а резултати анализе дати су у табlici 4, оглед 2.

### 3.3.1.3 Електролиза у неподељеној ћелији на потенцијалу O2 (1,066 V)

Укупно 129 mg смеше производа и полазног супстрата **9** је добијено радећи општем пропису (3.3.1). Резултати анализе дати су у табlici 4, оглед 3.

### 3.3.1.4 Електролиза у подељеној ћелији на потенцијалу O2 (1,066 V)

Експеримент је изведен према општем пропису (3.3.1) и добијено је 148 mg смеше производа. Резултати анализе дати су у табlici 4, оглед 4.

## 3.3.2 Електролиза при константној јачини струје

У анодни простор електрохемијске ћелије приказане на сл. 20б сипа се 15 mL 0,1 M раствора  $\text{LiClO}_4$  у диметилсулфоксиду, 100 mg (0,368 mmol) 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**9**) и 35,2 mg (0,368 mmol)  $\text{LiBr}$ , а у катодни део 4 mL 0,1 M раствора  $\text{LiClO}_4$  у диметилсулфоксиду. Успостави се напон на електродама (6 – 15 V) и пропусти 2 F/mol електрицитета, коришћењем струје јачине 20 mA, уз непрестано мешање раствора који се налази у анодном делу електролитичке ћелије. По завршетку електролизе анолит се третира као у огледу 3.3.1. Добијено је 151 mg смеше, а резултати анализа су дати у табlici 4, оглед 5.

## 3.4 Електрохемијско бромохлоровање заштићених гликала

### 3.4.1 Општи пропис – метод А

Одмерена количина гликала (**9**, **10** или **11**) и еквимоларне количине тетраетил-амонијум-бромида раствори се у 25 mL 0,1 M раствора тетраетиламонијум-хлорида у дихлорметану и смести у анодни простор подељене електролитичке ћелије (изван мембране; видети одељак 3.1 и сл. 20б). 3 mL тог раствора стави се у катодни део ћелије (унутар мембране), па се на електродама успостави потенцијал (8 – 15 V) и пропусти 2 F/mol електрицитета при константној јачини струје ( $I = 20 \text{ mA}$ ; време електролизе се подеси да се направи 10%-ни вишак брома). Анолит се пренесе у левак за одвајање у коме има 25 mL воде, органски слој се одвоји, а водени екстрахује са две порције од по 15 mL дихлорметана. Спојени органски раствори суше се анхидрованим  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растварач упари а остатак нанесе на кратку колону силика-гела (2-3 g) и спира смешом толуен : етил-ацетат = 9 : 1. Добијена сирова реакциона смеша се даље спектроскопски анализира ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектроскопија) и пречишћава да би се добили главни производи ( **$\alpha$ -16**,  **$\alpha$ -20**,  **$\alpha$ -24**).

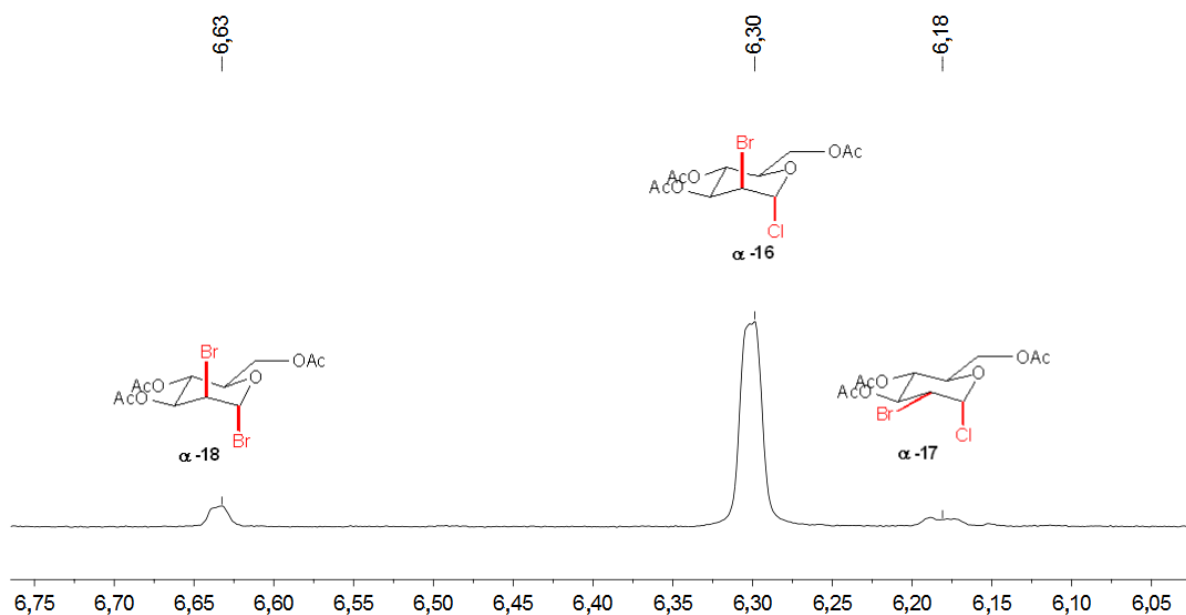
### 3.4.2 Општи пропис – метод Б

У анодни и катодни простор подељене електролитичке ћелије (видети одељак 3.1 и сл. 20б) стави се 0,1 M раствор тетраетиламонијум-хлорида у дихлорметану (25 mL, 2,5 mmol у први и 4 mL у други), па се спроведе електролиза при константној јачини струје (2 F/mol;  $I = 20 \text{ mA}$ ). Време електролизе се прорачуна за 100 mg супстрата (**9**, **10** или **11**) и увећа за 25% (74 min). По завршеној електролизи електроде и мембрана се исперу дихлорметаном и удаље, а у анолит се дода 1,1 еквивалент тетраетиламонијум-бромида (рачунато у односу на супстрат) у анодни простор, а после 15 min и 100 mg одговарајућег супстрата. Смеша се меша још пола сата и потом обрађује као у претходном огледу (3.4.1).

### 3.4.3 Бромохлоровање 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глюкала (9)

#### 3.4.3.1 Метод А

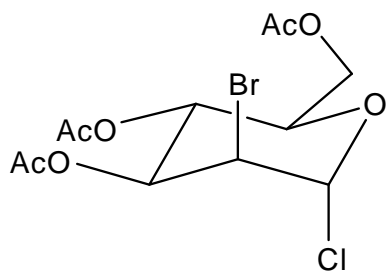
Према општем пропису (3.4.1) 100 mg (0,368 mmol) гликала **9** и 77 mg тетраетиламонијум-бромида електролизирано је 62 min и добијено 113 mg производа који је прво анализиран (сл. 35; резултати анализе дати су у табlici 5, оглед 1), а затим хроматографисан на стубу (15 g силика-гела, смеша толуен : етил-ацетат = 99 : 1 као елуент). Издвојено је 30 mg чистог 3,4,6-три-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\alpha$ -*D*-манопиранозил-хлорида ( **$\alpha$ -16**) које су искоришћене за спектроскопска одређивања, док су остале фракције биле смеше.



Сл. 35. Део спектра смеше производа који се добијају бромохлоровањем гликала **9** на основу кога је одређиван њихов однос

#### 3.4.3.2 Метод Б

Према општем пропису (3.4.2) из 85 mg тетраетиламонијум-бромида и 100 mg (0,368 mmol) гликала **9** добијено је 138 mg производа, а резултати анализе дати су у табlici 5 (оглед 2).

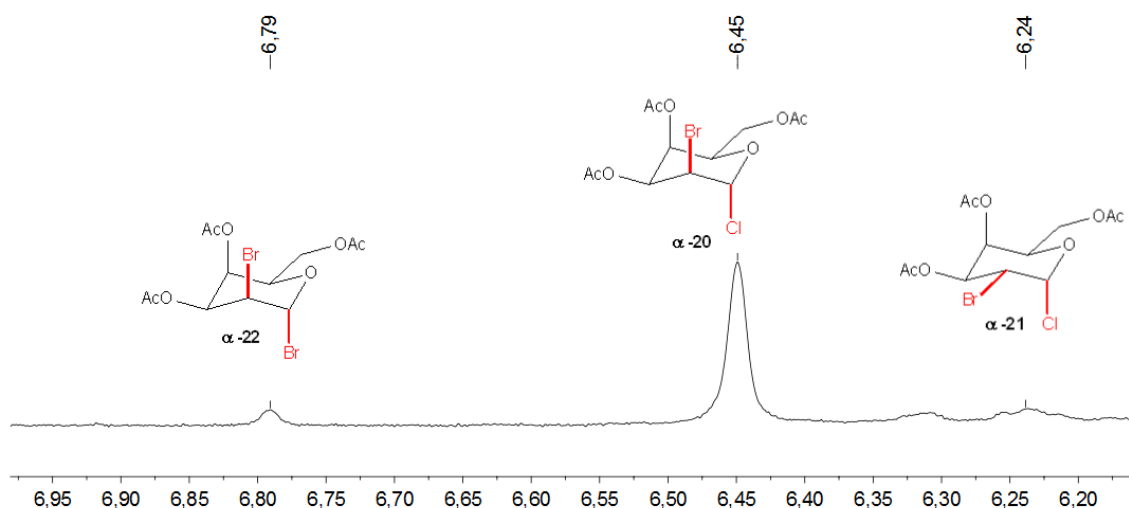


**3,4,6-Три-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\alpha$ -D-манопиранозил-хлорид ( $\alpha$ -16):** IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2994, 1750, 1370, 1227, 1137, 1064, 908, 721, 649, 634;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,09 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 4,39–4,20 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 5,60–5,37 (m, 2H), 6,30 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  20,5, 20,6, 20,7, 51,4, 61,4, 65,3, 68,2, 72,0, 90,9, 169,2, 169,8, 170,5.

### 3.4.4 Бромохлоровање 3,4,6-три-*O*-ацетил-D-галактала (10)

#### 3.4.4.1 Метод А

Према општем пропису (3.4.1) 100 mg (0,368 mmol) гликала **10** и 77 mg тетраетиламонијум-бромида електролизирано је 62 min и добијено 103 mg производа који је анализиран NMR спектроскопијом (сл. 36; резултати анализе дати су у табlici 5, оглед 3). Након анализе смеша производа је раздвајана на стубу силика-гела (15 g  $\text{SiO}_2$ ) користећи смешу толуен / етил-ацетат (99 : 1) као елуент. Издвојено је 35 mg чистог 3,4,6-три-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\alpha$ -D-галопиранозил-хлорида ( $\alpha$ -20) пречишћеног за спектроскопска мерења, док су остале фракције биле смеше.

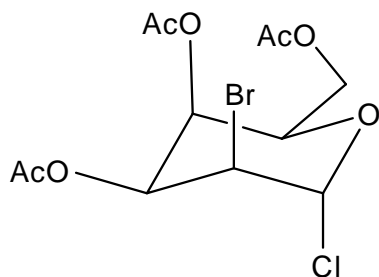


Сл. 36. Део спектра смеше производа који се добијају бромохлоровањем гликала **10** на основу кога је одређиван њихов однос



### 3.4.4.2 Метод Б

Према општем пропису (3.4.2) из 85 mg тетраетиламонијум-бромиди и 100 mg (0,368 mmol) гликала **10** добијено је 127 mg смеше производа, а резултати су дати у табlici 5 (оглед 4).



**3,4,6-Три-*O*-ацетил-2-бром-2-деокси- $\alpha$ -D-галопиранозил-хлорид ( $\alpha$ -20):** IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 1752, 1372, 1228, 1137, 1087, 1050, 985, 914, 732, 661, 608;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,07 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 4,28–4,12 (m, 2H), 4,48 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 4,62 (t,  $J=5,8$  Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,52 (t,  $J=4,0$  Hz, 1H), 6,45 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  20,4, 20,5, 20,6, 46,5, 61,2, 64,0, 64,9, 69,9, 92,7, 169,4, 169,9, 170,2.

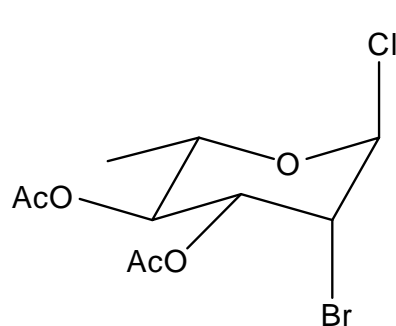
### 3.4.5 Бромохлоровање 3,4-ди-*O*-ацетил-6-деокси-L-глюкала (**11**)

#### 3.4.5.1 Метод А

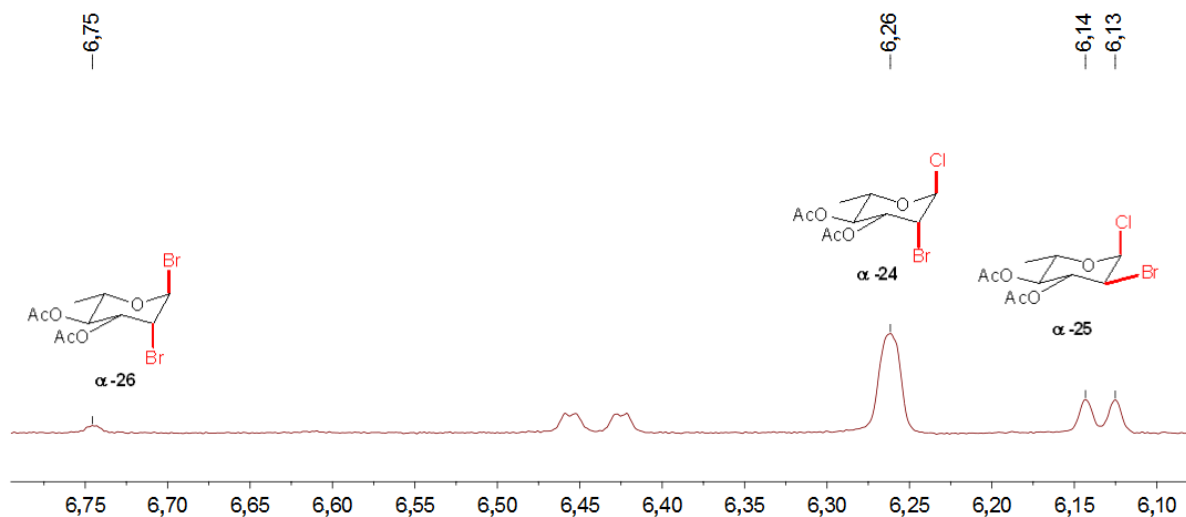
Према општем пропису (3.4.1) 100 mg (0,467 mmol) гликала **11** и 98 mg тетраетиламонијум-бромиди електролизирано је 83 min и добијено 108 mg производа који је анализиран NMR спектроскопијом (сл. 37; резултати анализе дати су у табlici 5, оглед 5). Након анализе смеша производа је раздвајана на стубу силика-гела (15 g  $\text{SiO}_2$ ) користећи смешу толуен : етил-ацетат (99 : 1) као елуент. Издвојено је 25 mg чистог 3,4-ди-*O*-ацетил-2-бром-2,6-дидеокси- $\alpha$ -L-манопиранозил-хлорида ( $\alpha$ -24) искоришћених за спектроскопска мерења, а остале фракције су биле смеше.

#### 3.4.5.2 Метод Б

Према општем пропису (3.4.2) из 107 mg тетраетиламонијум-бромиди и 100 mg (0,467 mmol) гликала **11** добијено је 121 mg смеше производа. Резултати анализе дати су у табlici 5 (оглед 6).



**3,4-Ди-*O*-ацетил-2-бром-2,6-дидеокси- $\alpha$ -L-манопиранозил-хлорид ( $\alpha$ -24):** IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2926, 1753, 1370, 1235, 1139, 1068, 908, 720, 651, 625;  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H) 2,09 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 4,24 (dd,  $J=9,1, 6,2$  Hz, 1H), 4,73 (dd,  $J=3,6, 1,4$  Hz, 1H), 5,43–5,21 (m, 2H), 6,26 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  17,0, 20,6, 20,7, 52,0, 68,2, 70,1, 70,3, 91,3, 169,5, 169,8.



Сл. 37. Део спектра смеше производа који се добијају бромохлоровањем гликала **11** на основу кога је одређиван њихов однос

## Извод

У овом раду испитане су могућности примене електрохемијског генерисања халогена у органској синтези. Како се елементарним халогенима органска једињења могу халогеновати на два начина – електрофилним супституцијама (аромати) и адицијама (незасићена једињења) – као супстрати су одабрани естрон (**1**) и естрадиол (**2**) (за изучавање прве реакције) и перацетиловани гликали: 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукал (**9**), 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-галактал (**10**) и 3,4-ди-*O*-ацетил-6-деокси-*L*-глукал (**11**) (за изучавање друге реакције).

Монобромавање А-прстена естрона и естрадиола успешно је остварено једноставном електролизом раствора ових једињења и тетраетиламонијум-бромида у сирћетној киселини, дихлорметану и диметилсулфоксиду при константној јачини струје. При електролизи са утрошком  $2 \text{ Fmol}^{-1}$  у сва три растварача оба естрогена дају по два региоизомерна бромована деривата (2- и 4-броместрон (**4a** и **4b**), односно 2- и 4-броместрадиол (**6a** и **6b**)). Однос региоизомерних бромида добијених у сирћетној киселини и дихлорметану је 1:1,09 - 1:1,50, а додатак воде или анхидрида сирћетне киселине сирћетној киселини као растварачу нема утицаја на однос добијених региоизомера. Бромавање естрогена класичним поступцима описаним у литератури, која су такође спроведена током израде овог рада (ради поређења), дало је исте резултате, а присуство бромида при тим бромавањима не утиче на однос два региоизомера. Међутим, и при хемијском и при електрохемијском бромавању у диметилсулфоксиду као растварачу тај однос износи 1:2,5 - 2,6. Укупан принос (оба региоизомера) при електрохемијским монобромавањима био је врло висок (до 97%).

Кад се електролиза врши уз утрошак  $4 \text{ Fmol}^{-1}$  у свим растварачима добијају се 2,4-диброместрогени, уз готово квантитативни принос.

За испитивање адиције електрохемијски генерисаног брома на незасићена једињења као супстрати одабрани су перацетиловани гликали 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукал (**9**), 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-галактал (**10**) и 3,4-ди-*O*-ацетил-6-деокси-*L*-глукал (**11**).

Прво је детаљно изучено електрохемијско бромавање 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукала (**9**) у диметилсулфоксиду као растварачу, што је започето цикловолтаметријским мерењима. На основу тих мерења изведена је препаративна електролиза у неподељеној и подељеној електролитичкој ћелији (на потенцијалима радне електроде на којима се јављају оксидациони таласи бромида). Показало се да је нуклеофилност

диметилсулфоксида пресудна за исход ове реакције. Наиме, познато је да се бромовањем гликала и електрохемијским и класичним, хемијским поступцима у растварачима као што су дихлорметан, ацетонитрил и други добијају 1,2-дибром-деривати шећера. Под условима који су оптимизовани током израде овог рада, добија се смеша монобром-деривата глукозе и манозе са бромом везаним за угљеников атом у положају 2, док се за аномерни угљеников атом везује кисеонична функција. (Производи који се добијају обрадом реакционе смеше водом садрже хидроксилну групу. Међутим, они су нестабилни, па је реакциона смеша ацетилована одмах након обраде водом, што је дало стабилне 1-ацетил-2-бром деривате.) Пошто је стереохемија ове реакције (нађено је да *глуко/мано*-однос износи око 30:70) сличнија стереохемији бромовања гликала комплексним јоном трибромидом ( $\text{Br}_3^\ominus$ ) него елементарним бромом, изнета је претпоставка да је бромуюћа честица комплексни јон  $[\text{DMSO}\cdot\text{Br}]^\oplus$ . Такав стереохемијски исход реакције, такође, указује на то да се почетни напад електрофила на двогубу везу одвија углавном са мање заштићене  $\beta$ -странице молекула супстрата. Треба нагласити да се електролизом у подељеној ћелији остварају приноси нижи од 50%, док се подељеној ћелији постижу приноси чак и до 100%. Како није запажена разлика у производима електролизе (у подељеној ћелији) на два потенцијала, спроведена је, такође, електролиза при константној струји, која је дала исте резултате као и претходне две.

Коначно, трећа група резултата остварених овим истраживањима показали су да се перацетиловани гликали (3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-глукал (**9**), 3,4,6-три-*O*-ацетил-*D*-галактал (**10**) и 3,4-ди-*O*-ацетил-6-деокси-*L*-глукал (**11**)) успешно могу бромохлоровати халогенима генерисаним електрохемијском оксидацијом халогенида. Ова реакција је извођена на два начина – континуираним и дисконтинуираним поступком. Континуирани поступак представља једноставну електролизу ( $2 \text{ Fmol}^{-1}$ ) дихлорметанског раствора смеше бромида и супстрата у присуству великог вишка хлоридних јона ( $\text{Br}^\ominus/\text{гликал}/\text{Cl}^\ominus = 1:1:6.8$ ) при константној јачини струје. У дисконтинуираном поступку прво се електролизира раствор тетраетиламонијум-хлорида у дихлорметану ( $2 \text{ Fmol}^{-1}$ ), па се додају бромиди и супстрат у еквимоларном односу (тако даје однос реактанат  $\text{Cl}_2/\text{Br}^\ominus/\text{гликал} = 1:1:1$ ). И један и други поступак дали су високе приносе одговарајућих 2-бром-1-хлор-деривата шећера, али се у другом остварује нешто виша хемоселективност (учешће 1,2-дибром-деривата шећера сведено је на трагове). То се објашњава чињеницом да је у овом случају електрофилни реагенс или  $\text{BrCl}$ , или комплексни јон

$\text{BrCl}_2^\ominus$ , реагенси који не садрже нуклеофилне врсте брома (тј. бромиде). Стереохемијски исход реакције, с друге стране, указују на то да се напад електрофилног реагенса одвија углавном са  $\beta$ -стране гликала.

Ови резултати су веома корисни за увођење природно мање заступљеног изотопа брома у положај 2 моносахарида, јер се реакцијом „обележеног“ елементарног брома са гликалима губи 50% овог скупог реагенса.

## Abstract

In this work the possibilities of the application of an electrochemical generation of halogens in organic synthesis were investigated. Since organic compounds can be halogenated by free halogens in two ways – by electrophilic substitutions (aromatics) and additions (unsaturated compounds) – estrone (**1**) and estradiol (**2**), as well as peracetylated glycals 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (**9**), 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-galactal (**10**) and 3,4-di-*O*-acetyl-6-deoxy-L-glucal (**11**), were chosen as the substrate in order to study both reaction types.

The monobromination of the A-rings of estrone and estradiol has been successfully achieved by simple constant current electrolysis of these compounds and tetraethylammonium bromide in acetic acid, dichloromethane and dimethylsulfoxide as the solvents. With the  $2 \text{ Fmol}^{-1}$  charge consumption electrolysis both estrogens gave two regioisomers (2- and 4-bromoestrone (**4a** and **4b**), i.e. 2- and 4-bromoestradiol (**6a** and **6b**)) in all three solvents. The ratio of the regioisomeric bromides obtained in acetic acid and dichloromethane was 1:1.09 - 1:1.50, and the addition of water or acetic anhydride to acetic acid did not affect this ratio. The bromination of estrogens by conventional methods described in the literature, that were also been conducted in the course of this study (for comparison of purposes), gave the same result and the presence of bromides during the brominations did not influence the ratio of the two regioisomers. However, both the chemical and electrochemical brominations in dimethyl sulfoxide resulted in the same product 1:2,5 - 2,6. The overall yield of the both regioisomers electrochemical monobromination was very high (up to 97%).

With a  $4 \text{ Fmol}^{-1}$  charge consumption, the electrolysis proceeded to 2,4-dibromoestrogens that were obtained in an almost quantitative yield.

In order to study the addition of electrochemically generated bromine to unsaturated compounds peracetylated glycals 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (**9**), 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-galactal (**10**) and 3,4-di-*O*-acetyl-6-deoxy-L-glucal (**11**) were chosen as the substrates.

First, we have thoroughly studied the electrochemical bromination of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (**9**) in dimethyl sulfoxide by cyclic voltammetric measurements. On the basis of these measurements the preparative electrolysis in an undivided and a divided electrolytic cell (at the potentials of the working electrode corresponding to those at which the oxidation waves of bromides occur) were performed. It was found that the nucleophilicity of dimethyl sulfoxide has crucial impact on the outcome of this reaction. Namely, it is known that the bromination of glycals by means of both electrochemical and classical, chemical methods in

solvents like dichloromethane, acetonitrile etc., leads to 1,2-dibromo derivatives of sugars. Under the conditions optimized in the present study, the reaction outcome is a mixture of monobromo derivatives of glucose and mannose with the bromine atom connected to C2, whereas an oxygen functionality was bonded to the anomeric carbon atom. (Products isolated from the reaction mixtures quenched with water contain the hydroxyl group. However, these compounds turned out to be unstable and the raw materials were for this reason immediately acetylated, upon isolation and this yielded stable 1-acetyl-2-bromo derivatives.) Since the stereochemistry of this reaction (the *gluco/manno* ratio was found to be 30:70) resembles the one of the bromination of glycols by means of the complex ion tribromide ( $\text{Br}_3^\ominus$ ) more than it does to that the bromination with molecular bromine, one can assume that the brominating species might be a complex ion  $[\text{DMSO-Br}]^\oplus$ . This stereochemical outcome also suggests that initial attack of the electrophiles from the less hindered  $\beta$ -side of the substrate. It should be highlighted that the electrolysis in an undivided cell proceeds with a yield lower than 50%, whereas the use of a divided cell allows for the monobromination in yields even up to 100%.

Eventually, the third group of results of the present investigations showed that peracetylated glycols (3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (**9**), 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-galactal (**10**) and 3,4-di-*O*-acetyl-6-deoxy-L-glucal (**11**)) can be successfully bromochlorinated by means of halogens generated by electrochemical oxidation of halides. This reaction was conducted in two different ways – by a continuous method and by a discontinuous one. The continuous protocol supplies a constant electrical current ( $2 \text{ Fmol}^{-1}$ ) to the dichloromethane solution of a mixture of the substrate, bromides and an excess of chlorides ( $\text{Br}^\ominus/\text{glycal}/\text{Cl}^\ominus = 1:1:6.8$ ). In the discontinuous procedure, the dichloromethane solution of tetraethylammonium chloride was electrolyzed ( $2 \text{ Fmol}^{-1}$ ), then the substrate and the bromides in an equimolar ratio (as to provide the overall ratio of reactants  $\text{Cl}_2/\text{Br}^\ominus/\text{glycal} = 1:1:1$ ). Both protocols give high yields of the corresponding 2-bromo-1-chloro sugar derivatives, but the second one is of slightly higher chemoselectivity (1,2-dibromo derivatives were present only in trace). In this case the electrophile agent is probably either  $\text{BrCl}$  or the complex ion  $\text{BrCl}_2^\ominus$ , the electrophiles that do not include a nucleophilic bromine species (i.e., bromides). The stereochemical outcome of this reaction, on the other hand, implies that the attack of the electrophilic agent proceeds mainly from the  $\beta$ -side of the glycol molecule.

These results are very useful when in need of introducing the naturally less abounded isotope of bromine into the position 2 of monosaccharides, since the reaction of the labeled elemental bromine with glycols is accompanied with a 50% loss of this expensive reagent.

## Литература

- [1] R. D. Vukićević, M. Radović, S. Konstantinović, *Monatsh. Chem.*, 129 (1998) 1309; R. Vukićević, S. Konstantinović, M. Lj. Mihailović, *J. Serb. Chem. Soc.*, 53 (1988) 713.
- [2] S. Milisavljević, R. D. Vukićević, *J. Serb. Chem. Soc.*, 69 (2004) 941.
- [3] H. H. Bauer, *J. Electroanal. Chem.*, 16 (1968) 419.
- [4] H. Matsuda, Y. Ayabe, *Z. Elektrochem.*, 59 (1955) 494.
- [5] R. S. Nicholson, *Anal. Chem.*, 37 (1965) 1351.
- [6] H. Wang, O. Hammerich, *Acta Chem. Scand.*, 46 (1992) 563.
- [7] L. Nadjo, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 48 (1973) 113.
- [8] A. C. Testa, W. H. Reinmuth, *Anal. Chem.*, 33 (1961) 1320.
- [9] G. J. Hoytink. y H. Gerischer, C. W. Tobias (уредници), *Advances in Electrochemistry and Electrochemical Engineering*, Vol. 7 New York: Wiley-Interscience, 1970, стр. 221.
- [10] M. D. Hawley, S. W. Feldberg, *J. Phys. Chem.*, 70 (1966) 3459.
- [11] C. P. Andrieux, L. Nadjo, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 26 (1970) 147.
- [12] L. Nadjo, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 44 (1973) 327.
- [13] J. D. Debad, J. C. Morris, P. Magnus, A. J. Bard, *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 530.
- [14] R. S. Nicholson, I. Shain, *Anal. Chem.*, 36 (1964) 706.
- [15] V. D. Parker y A. J. Fry, W. E. Britton (уредници), *Topics in Organic Electrochemistry*, New York: Plenum Press, 1986, поглавље 2.
- [16] V. D. Parker y A. J. Bard (едитори), *Electroanalytical Chemistry*, Vol. 14, New York: Dekker, 1986, стр 1.
- [17] E. Ahlberg, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B35 (1981) 117.
- [18] S. P. Perone, T. R. Mueller. *Anal. Chem.*, 37 (1965) 3; C. V. Evins, S. P Perone. *Anal. Chem.*, 39 (1967) 309.
- [19] S. P. Perone y J. S. Mattson, H. B. Mark Jr, H. C. MacDonald Jr, (уредници), *Electrochemistry: Calculations, Simulation and Instrumentation*, New York: Dekker, 1972, поглавље 13.



- [20] I. Fussing, M. Gtillfi, O. Hammerich, A. Hussain, M. F. Nielsen, J. H. P. Utley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, (1996) 649.
- [21] H. Wang, K. Handoo, V. D. Parrer, *Acta Chem. Scand.*, 51 (1997) 963.
- [22] A. P. Bettencourt, A. M. Freitas, M. I. Montenegro, M. F. Nielsen, J. H. P. Utley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2 (1998) 515.
- [23] M. F. Nielsen, O. Hammerich, *Acta Chem. Scand.*, 43 (1989) 269.
- [24] O. Hammerich, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B37 (1983) 851; B. Aalstad, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B36 (1982) 47; V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B35 (1981) 655; V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B35 (1981) 595.
- [25] M. F. Nielsen, O. Hammerich, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B41 (1987) 50.
- [26] M. F. Nielsen, O. Hammerich, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B41 (1987) 64.
- [27] M. F. Nielsen, O. Hammerich, *Acta Chem. Scand.*, 46 (1992) 883.
- [28] R. S. Nicholson, I. Shain, *Anal. Chem.*, 37 (1965) 178, 190.
- [29] R. S. Nicholson, J. M. Wilson, M. L. Olmstead, *Anal. Chem.*, 38 (1966) 542.
- [30] M. L. Olmstead, R. G. Hamilton, R. S. Nicholson, *J. Electroanal. Chem.*, 41 (1969) 260.
- [31] C. P. Andrieux, L. Nadjo, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 42 (1970) 223.
- [32] C. P. Andrieux, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 53 (1974) 165.
- [33] F. Ammar, C. P. Andrieux, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 53 (1974) 407.
- [34] M. Mastragostino, L. Nadjo, J-M. Savéant, *Electrochim. Acta*, 13 (1968) 721.
- [35] J-M. Savéant, *Electrochim. Acta*, 12 (1967) 753.
- [36] J-M. Savéant, E. Vianello, *C. R. Acad. Sci.*, 256 (1963) 2597.
- [37] V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B35 (1981) 373.
- [38] V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B34 (1980) 359.
- [39] V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B35 (1981) 259.
- [40] R. J. Forster, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 1 (1999) 1543.
- [41] B. Beaver, Y. Teng, P. Guiriec, P. Hapiot, P. Neta, *J. Phys. Chem. A*, 102 (1998) 6121.
- [42] M. L. Andersen, D. D. M. Wayner, *Acta Chem. Scand.*, 53 (1999) 830.

- [43] M. L. Andersen, D. D. M. Wayner, *J. Electroanal. Chem.*, 412 (1996) 53.
- [44] M. F. Nielsen, O. Hammerich, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B40 (1986) 101.
- [45] T. Lund, S. U. Pedersen, *J. Electroanal. Chem.*, 362 (1993) 109.
- [46] C. Amatore, A. Jutand, F. Pflfiger, *J. Electroanal. Chem.*, 218 (1987) 361.
- [47] P. Hapiot, D. Lorcy, A. Tallec, R. Carlier, A. Robert, *J. Phys. Chem.*, 100 (1996) 14823.
- [48] Y. Wang, J. M. Tanko, *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 8201.
- [49] C. Combellas, F. Kanoufi, A. Thiébault, *J. Electroanal. Chem.*, 432 (1997) 181.
- [50] I. Fussing, O. Hammerich, A. Hussain, M. F. Nielsen, J. H. P. Utley, *Acta Chem. Scand.*, 52 (1998) 328.
- [51] M. E. Peover, J. D. Davies, *J. Electroanal. Chem.*, 6 (1963) 46.
- [52] J. M. Savéant, E. Vianello, *Electrochim. Acta*, 12 (1967) 1545.
- [53] H. Wang, S. Ingemann, J. Ulstrup, O. Hammerich, *Acta Chem. Scand.* 46 (1992) 178 и референце цитиране у овом раду.
- [54] N. Gupta, H. Linschitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 119 (1997) 6384.
- [55] E. Laviron, *J. Electroanal. Chem.*, 365 (1994) 1.
- [56] P. Huebler, J. Heinze, *Ber Bunsen. Phys. Chem.*, 102 (1998) 1506.
- [57] A. Neudeck, P. Audebert, L. Guyard, L. Dunsch, P. Guiriec, P. Hapiot, *Acta Chem. Scand.*, 53 (1999) 867.
- [58] C. Amatore, D. Garreau, M. Hammi, J. Pinson, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 184 (1985) 1 и референце цитиране у овом раду.
- [59] R. Eliason, O. Hammerich, V. D. Parker, *Acta Chem. Scand.*, B42 (1988) 7, и референце цитиране у овом раду.
- [60] M. D. Ryan, D. D. Swanson, R. S. Glass, G. S. Wilson, *J. Phys. Chem.*, 85 (1981) 1069.
- [61] J. Heinze, P. Tschuncky, A. Smie, *J. Solid State Electr.*, 2 (1998) 102.
- [62] E. Levillain, J. Roncali, *J. Am. Chem. Soc.*, 121 (1999) 8760.
- [63] M. L. Andersen, M. F. Nielsen, O. Hammerich, *Acta Chem. Scand.*, 51 (1997) 94.
- [64] B. Svensmark Jensen, V. D. Parker, *Electrochim. Acta*, 18 (1973) 665; V. D. Parker, G. Zheng, H. Wang, *Acta Chem. Scand.*, 49 (1995) 351.

- [65] H. Wang, V. D. Parker, *Acta. Chem. Scand.*, 51 (1997) 865; V. D. Parker, K Handoo, G. Zheng, H. Wang, *Acta. Chem. Scand.*, 51 (1997) 869.
- [66] H. Wang, G. Zheng, V. D. Parker, *Acta. Chem. Scand.*, 49 (1995) 311.
- [67] V. D. Parker, M. Tilset, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 2521; V. D. Parker, B. Reitstøen, M. Tilset, *J. Phys. Org. Chem.*, 2 (1989) 580; B. Reitstøen, F. Norsell, V. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 111 (1989) 8463; B. Reitstøen, V. D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 6954.
- [68] M. F. Nielsen, O. Hammerich, *Acta Chem. Scand.*, B41 (1987) 668.
- [69] C. P. Andrieux, J-M. Savéant y C. F. Bernasconi (уредник), *Investigations of Rates and Mechanisms of Reactions*, New York: Wiley, 1986, поглавље VII.
- [70] C. P. Andrieux, J. M. Dumas-Buchiat, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 113 (1980) 1; C. P. Andrieux, C. Blocman, J. M. Dumas-Buchiat, F. M'Halla, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 113 (1980) 19.
- [71] C. P. Andrieux, P. Hapiot, J-M. Savéant, *Chem. Rev.*, 90 (1990) 723.
- [72] C. P. Andrieux, J-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.*, 205 (1986) 43.
- [73] L. Ebersson, *Acta Chem. Scand.*, 53 (1999) 751 и референце цитиране у овом раду.
- [74] J-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, 109 (1987) 6788; *Adv. Phys. Org. Chem.*, 26 (1990) 1; *Acc. Chem. Res.*, 26 (1993) 455.
- [75] H. Lund, K. Daasbjerg, T. Lund, S. U. Pedersen, *Acc. Chem. Res.*, 28 (1995) 313.
- [76] H. Lund, K. Daasbjerg, D. Ochiellini, S. U. Pedersen, *Russ. J. Electrochem.*, 31 (1995) 865; K. Daasbjerg, S. U. Pedersen, H. Lund y Z. B. Afassi (уредник), *General Aspects of the Chemistry of Radicals*, New York: Wiley, 1999, поглавље 12.
- [77] C. P. Andrieux, C. Blocman, J. M. Dumas-Buchiat, J-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, 101 (1979) 3431; C. P. Andrieux, C. Blocman, J. M. Dumas-Buchiat, F. M'Halla, and J-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, 102 (1980) 3806.
- [78] A. Anne, S. Fraoua, J. Moiroux, J-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 3938.
- [79] A. Gennaro, A. A. Isse, M-G. Severin, E. Vianello, I. Bhugun, J-M. Savéant, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 92 (1996) 3963; A. Gennaro, A. A. Isse, J-M. Savéant, M-G. Severin, E. Vianello, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 7190.
- [80] J. C. Rühl, D. H. Evans, P. Hapiot, P. Neta, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 5188; J. C. Rühl, D. H. Evans, P. Neta, *J. Electroanal. Chem.*, 340 (1992) 257.
- [81] D. Occhialini, S. U. Pedersen, K. Daasbjerg, *J. Electroanal. Chem.*, 369 (1994) 39.

- [82] S. U. Pedersen, *Acta Chem. Scand.*, A41 (1987) 39; K. Daasbjerg, *Acta Chem. Scand.*, 47 (1993) 398.
- [83] R. Pouillen, R. Minko, M. Verniette, P. Martinet, *Electrochim. Acta* 24 (1979) 1189.
- [84] C. Visy, M. Novak, *Electrochim. Acta*, 32 (1987) 1757.
- [85] G. Casalbore, M. Mastragostino, S. Valcher, *J. Electroanal. Chem.*, 87 (1978) 411.
- [86] M. Lj. Mihailović, S. Konstantinović, R. Vukićević, *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987) 4343.
- [87] S. Konstantinović, R. Vukićević, M. Lj. Mihailović, *Tetrahedron Lett.*, 28 (1987) 6511.
- [88] R. Vukićević, S. Konstantinović, M. Lj. Mihailović, *Tetrahedron*, 47 (1991) 859.
- [89] R. Vukićević, S. Konstantinovic, Lj. Joksović. G. Ponticelli, M. Lj. Mihailović, *Chem. Lett.*, (1995) 275.
- [90] R. D. Vukićević, Z. Sebastijan, S. Konstantinović, M. Lj. Mihailović, *Indian J. Chem.*, 37B (1998) 1126.
- [91] R. D. Vukićević, Z. R. Ratković, M. D. Vukićević, S. K. Konstantinović, *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998) 5837.
- [92] M. D. Vukićević, Z. R. Ratković, A. V. Teodorović, G. S. Stojanović, R. D. Vukićević, *Tetrahedron*, 58 (2002) 9001.
- [93] J. Predojević, M. D. Vukićević, K. Wurst, K.-H. Ongania, G. Lausd, R. D. Vukićević, *Carbohydr. Res.*, 339 (2004) 37.
- [94] D. K. Granner y R. K. Murray, *D. K. Granner, P. A. Mayes, V. W. Rodwell*, Harper's Illustrated Biochemistry 26<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill Companies, Inc., 2003, поглавље 42.
- [95] J. Fishman, *Endocrinol. Metab.*, 23 (1963) 207.
- [96] E. L. Cavalieri, D. E. Stack, P. D. Devanesan, R. Todorovic, I. Dwivedy, S. Higginbotham, S. L. Johansson, K. D. Patil, M. L. Gross, J. K. Gooden, R. Ramanathan, R. L. Cerny, E. G. Rogan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 94 (1997) 10937.
- [97] J. G. Liehr, *Endocr. Rev.*, 21 (2000) 40.
- [98] P. Ball, R. Knuppen, *Acta Endocrinol.*, Suppl. 232 (1980) 1.
- [99] N. J. Macluskey, F. Naftolin, L. C. Krey, S. Franks, *J. Steroid Biochem.*, 15 (1981) 111.

- [100] J. A. Spicer, D. F. Preston, R. J. Baranczuk, E. Harvey, M. M. Guffey, D. L. Bradshaw, R. G. Robinson, *J. Nucl. Med.*, 20 (1979) 761.
- [101] M. Numazawa, S. Satoh, *J. Steroid Biochem.*, 33 (1989) 111.
- [102] J. G. Liehr, *Mol. Pharmacol.*, 23 (1983) 278.
- [103] J. J. Li, R. H. Purdy, E. H. Appelman, J. K. Klicka, S. A. Li, *Mol. Pharmacol.*, 27 (1985) 559.
- [104] P. N. Rao, J. E. Burdett, Jr., *Synthesis*, (1977) 168.
- [105] X. Zheng, W. Wang, Z. Zhong, Z. Xu, H. Zhao, *Steroids*, 40 (1982) 121.
- [106] M. Numazawa, Y. Ogura, K. Kimura, M. Nagaoka, *J. Chem. Res., Synop.*, (1985) 348.
- [107] D. J. Pert, D. D. Ridley, *Aust. J. Chem.*, 42 (1989) 421.
- [108] A. J. Lee, S. J. Walter, W. E. Cotham, T. B. Zhu, *Steroids*, 69 (2004) 61.
- [109] M. Numazawa, K. Kimura, *Steroids*, 41 (1983) 675.
- [110] J. Pinkus, D. Charles, S. C. Chatteraj, *J. Biol. Chem.*, 246 (1971) 633.
- [111] J. Fishman, H. Guzik, L. Hellman, *Biochemistry*, 9 (1970) 1593.
- [112] B. H. Albrecht, D. D. Hagerman, *Steroids*, 19 (1972) 177.
- [113] M. M. Coombs, H. R. Roderick, *Steroids*, 11 (1968) 925.
- [114] R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, 62 (1940) 1625.
- [115] W. R. Slaunwhite, Jr., L. Neely, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 1749.
- [116] T. Utne, R. B. Jobson, F. W. Landraf, *J. Org. Chem.*, 33 (1968) 1654.
- [117] D. S. Wilbur, H. A. O'Brien, *J. Org. Chem.*, 47 (1982) 359.
- [118] Z. Szendi, G. Dombi, I. Vincze, *Steroids*, 56 (1991) 392.
- [119] P. C. Bulman Page, F. Hussain, N. M. Bonham, P. Morgan, J. L. Maggs, B. K. Park, *Tetrahedron*, 47 (1991) 2871.
- [120] B. E. Conway, Y. Phillips, S. Y. Qian, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, 91 (1995) 283
- [121] A. K. Mallams у J. F. Kennedy (уредник), Carbohydrate Chemistry, Oxford Science Publications. Oxford, UK, 1988, поглавље 3, стр. 73.
- [122] K. L. Rinehart, T. Suami, *ACS Symp. Ser.*, (1980) 125.
- [123] C. Martin. *ACS Symp. Ser.*, (1988) 401.

- [124] видети W. A. Rerners (уредник), *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*, Wiley, New York. 1978.
- [125] J. W. Lown (уредник), *Anthracycline and Anthracenedione Based Anticancer Agents*, Elsevier, Amsterdam. 1988.
- [126] H. J. Gabius. G. A. Nagel (уредници), *Lectins and Glycoconjugates in Oncology*, Springer. New York. 1988.
- [127] T. W. Smith, *N. Engl. J. Med.* 318 (1988) 358.
- [128] H. F. Oettgen, *Gangliosides und Cancer*, VCH, Weinheim, **1989**.
- [129] K. Toshima. K. Tatsuta, *Chem. Rev.*, 93 (1993) 1503.
- [130] R. R Schmidt y B. M. Trost. I. Fleming. E. Winterfeld (уредници), *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 6 Pergamon, Oxford, 1991, стр. 33.
- [131] R. A. Dwek, *Chem. Rev.* 96 (1996) 683.
- [132] C. R. Bertozzi, L. L. Kiessling, *Science*, 291 (2001) 2357.
- [133] E. Fischer, K. Zach, *Chem. Zentralblatt*, I (1913) 1968.
- [134] R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 20 (1965) 67.
- [135] R. J. Ferrier, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 24 (1969) 199.
- [136] S. J. Danishefsky, M. T. Bilodeau, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35 (1996) 1380.
- [137] L. J. Williams, R. M. Garbaccio, S. J. Danishefsky y B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaj (едитори), *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Vol. 1, Wiley-VCH, Weinheim, 2000, стр.61–92.
- [138] R. J. Ferrier, J. O. Hoberg, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* 58 (2003) 55.
- [139] W. Koenigs, E. Knorr, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 34 (1901) 957.
- [140] H. Arita, N. Ueda, Y. Matsuhima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45 (1992) 567.
- [141] R.W. Binkley, D. Bankaitis, *J. Carbohydr. Chem.* 1 (1982) 1.
- [142] K. Bock, I. Lundt, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, 130 (1984) 125.
- [143] D. Horton, W. Priebe, O. Varela, *Carbohydr. Res.*, 144 (1985) 305.
- [144] J. Borowiecka, *Heteroatom Chem.*, 11 (2000) 292.
- [145] E. Fischer, M. Bergmann, H. Schotte, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 53B (1920) 509.
- [146] H. Nakamura, S. Tejima, M. Hagaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 12 (1964) 1302.

- [147] R. U. Lemieux, B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, 42 (1964) 532.
- [148] A. Boschi, C. Chiappe, A. De Ruberts, M. Francoise Ruasse, *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 8470.
- [149] M. Čolović, M. Vukićević, D. Šegan, D. Manojlović, N. Sojic, L. Somsak, R. D. Vukićević, *Adv. Synth. Catal.*, 350 (2008) 29.
- [150] M. Teichmann, G. Descotes, D. Lafont, *Synthesis*, (1993) 889.
- [151] G. Bellucci, C. Chiappe, F. D'Andrea, G. Lo Moro, *Tetrahedron*, 53 (1997) 3417.
- [152] R. U. Lemieux, B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, 43 (1965) 1460.
- [153] M. Lefar, C. Weill, *E. J. Org. Chem.*, 30 (1965) 954.
- [154] K. Igarashi, T. Honma, T. Imagawa, *J. Org. Chem.*, 35 (1970) 610.
- [155] D. Horton, W. Priebe, O. Varela, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 3479.
- [156] T. Sakakibara, T. Yatabe, K. Yoshino, Y. Ishido, *Chem. Lett.*, (1987) 7.
- [157] B. G. Cox, A. Gibson, *J. Chem. Soc. Perkin II*, (1973) 1355.
- [158] D. R. Dalton, V. P. Dutta, D. C. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (1968) 5498.
- [159] D. Martin, A. Berger, R. Pesche, *J. Prakt. Chem.*, 312 (1970) 683.
- [160] T. Linker, D. Schanzenbach, E. Elamparuthi, T. Sommermann, W. Fudickar, V. Gyollai, L. Somsak, W. Demuth, M. Schmittel, *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (2008) 16003.
- [161] T. Iwasata, M. C. Giordano, *Electrochim. Acta*, 14 (1969) 1045.
- [162] F. Magno, G.-A. Mazzocchin, G. Bontempelli, *J. Electroanal. Chem.*, 461 (1973) 461
- [163] G. D. Allen, M. C. Buzzeo, C. Villagrán, C. Hardacre, R. G. Compton, *J. Electroanal. Chem.*, 575 (2005) 311.
- [164] G. D. Allen, M. C. Buzzeo, I. G. Davies, C. Villagrán, C. Hardacre, R. G. Compton, *J. Phys. Chem. B*, 108 (2004) 16322
- [165] P. Pouillen, A. M. Martre, P. Martinet, *Bull. Chem. Soc. Fr.*, 9-10 (1979) 1387.
- [166] K. Liu, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 3748.
- [167] I. Fokt, S. Szymanski, S. Skora, M. Cybulski, T. Madden, W. Priebe, *Carb. Res.*, 344 (2009) 1464.
- [168] M. Finkelstein, S. A. Hart, W. M. Moore, S. D. Ross, *J. Org. Chem.*, 51 (1986) 3548.
- [169] R. E. Buckles, A. I. Popov, W. F. Zelezny, R. J. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 73 (1951) 4525.

- [170] K. Fries, *Ann.*, 346 (1906) 217.
- [171] D. Vorlander, E. Siebert, *Ber.*, 63 (1919) 283.
- [172] H. McCombie, T. H. Reade, *J. Chem. Soc.*, 198 (1923) 141.
- [173] F. D. Chattaway, G. Hoyle, *J. Chem. Soc., Trans.*, 123 (1923) 654.
- [174] L. Farkas and O. Schachter, *J. Am. Chem. Soc.*, 71 (1949) 2252.
- [175] D. R. Dalton, V. P. Dutta, D. C. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 90 (1968) 5948.
- [176] Y.-G. Zhou, C.-Y. Shiue, A. P. Wolf, C. D. Amett, *Eur. J. Nucl. Med.*, 11 (1985) 252.
- [177] C. Chiappe, F. Del Moro, M. Raugi, *Eur. J. Org. Chem.*, (2001) 3501.



## Биографија

Иван С. Дамљановић рођен је у породици Светомира и Јадранке 05.08.1979. у Крагујевцу, где је завршио основну школу и Прву Крагујевачку гимназију. Прву годину основних студија на Природно-математичком факултету, одсек Хемија, смер Истраживање и развој уписао је школске 1998/99. године и дипломирао 2004. са просечном оценом у току студија 9,17. Добитник је једнократне стипендије Норвешке владе која најбољим студентима завршних година студија. Током септембра 2001. у оквиру програма размене студената боравио је на *Институту за Биохемијску Физику, Руске Академије Наука* у Москви.

Магистарске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, смер Органска хемија, уписао је 2004. године, али је школске 2006/07 прешао на докторске студије истог факултета. Област његовог истраживачког рада су органска и електроорганска синтеза. Од 2005. (са прекидом од годину дана због одслужења војног рока) учествовао је на изради истраживачких пројеката које су финансирала одговарајућа министарства Владе Републике Србије (бр. 1245 и 142042), а тренутно је учесник на пројекту бр. 172034 под називом *Нове електрохемијске и хемијске методе у синтези органских једињења од интереса за медицину и хемију материјала* (руководилац проф. др Растко Д. Вукићевић), који финансира Министарство науке и просвете Владе републике Србије. Такође учествује у изради трилатералног међународног пројекта (Швајцарска-Србија-Бугарска) у оквиру програма за научну сарадњу између Источне Европе и Швајцарске (Scientific co-operation between Eastern Europe and Switzerland – SCOPES) под називом „*Chiral Cations and Ligands with Tunable Properties for Asymmetric Synthesis and Catalysis*“ (2009/2012), који се финансира средствима Националне научне фондације Швајцарске (Swiss National Science Foundation; швајцарски координатор пројекта професор Жером Лакур са Универзитета у Женеви (Jerome Lacour, University of Geneva); руководилац српског тима професор Растко Д. Вукићевић). У оквиру овог програма у неколико наврата боравио је у лабораторијама којима руководи проф. др Владимир Димитров у Институту за

органику хемију са центром за фитохемију Бугарске академије наука. Све време постдипломских студија био је ангажован у настави и држао вежбе из предмета Органске синтезе, Органска хемија 2, Практична фармацеутска хемија и Фармацеутска и биолошка хемија 2. У звање асистента изабран је 06.05.2008. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, где и сад ради.

Ожењен је и има једно дете (кћи).

## Списак радова и саопштења Ивана С. Дамљановића

Иван Дамљановић до сада је објавио четрнаест научних радова и девет саопштења на научним скуповима.

### 1 Списак научних радова Ивана Дамљановића

**\*Радови под бројем 1.2, 1.7, 1.9, 2.1.1, 2.1.4 и 2.1.5 су у оквиру теме за докторску дисертацију**

1. 1 I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, *Monatsh. Chem.*, 137 (2006) 301
1. 2 I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 80 (2007) 407.
1. 3 I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, N. S. Radulović, R. M. Palić, E. Ellmerer, Z. R. Ratković, M. D. Joksović, R. D. Vukićević, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 (2009) 1093.
1. 4 I. S. Damljanović, K. Wurst, G. Laus, M. D. Joksović, Z. R. Ratković, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, *Z. Krist.-New Cryst. St.*, 224 (2009) 313.
1. 5 M. D. Joksović, V. Marković, Z. D. Juranić, T. P. Stanojković, Lj. S. Jovanović, I. S. Damljanović, K. F. Mesáros-Secenji, N. M. Todorović, S. S. Trifunović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.*, 694 (2009) 3935.
1. 6 I. S. Damljanović, M. Čolović, M. D. Vukićević, D. D. Manojlović, N. S. Radulović, K. Wurst, G. Laus, Z. R. Ratković, M. D. Joksović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.*, 694 (2009) 1575.
1. 7 I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, D. D. Manojlović, N. Sojic, O. Buriez, R. D. Vukićević, *Electrochim. Acta*, 55 (2010) 965.
1. 8 D. Ilić, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, N. S. Radulović, V. Kahlenberg, R. D. Vukićević, *Polyhedron*, 29 (2010) 1863.
1. 9 I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, *Carbohydr. Res.*, 346 (2011) 2683
1. 10 I. S. 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. 11 D. Stevanović, I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, N. T. Manojlović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Helv. Chim. Acta*, 94 (2011) 1406
1. 12 A. Pejović, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Polyhedron*, 31 (2012) 789

1. 13 A. Pejović, D. Stevanović, I. S. Damljanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, Ultrasound-assisted synthesis of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones, *Helv. Chim. Acta*, doi: 10.1002/hlca.201200009, *in press*.
1. 14 D. Ilić, I. S. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, Sulfur-containing ferrocenyl alcohols and oximes: new promising antistaphylococcal agents, *Chem. Biodivers.*, doi: 10.1002/cbdv.201200029, *in press*.

## 2 Списак научних саопштења Ивана Дамљановића

### 2.1 Списак научних саопштења на међународним научним скуповима Ивана Дамљановића

- 2.1.1 “Electrochemical bromination of estrogens”, I. Damljanović, M. Vukićević, R. D. Vukićević, 5<sup>th</sup> International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Chemical Sciences at the European Crossroads, Ohrid, Macedonia, September 10-14, **2006.**, Book of Abstracts BCH – 9, p. 113.
- 2.1.2 “The Vilsmeier-Haack reaction in synthesis of some new ferrocene derivatives”, I. S. Damljanović, M. Čolović, D. D. Manojlović, M. D. Vukićević, Z. R. Ratković, R. D. Vukićević, XVII EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry, Sofia, Bulgaria, September 1-6 2007, Book of Abstracts PP 108.
- 2.1.3 “Synthesis of some new ferrocene containing pyrazoles”, I. S. Damljanović, M. Čolović, M. D. Vukićević, Z. R. Ratković, R. D. Vukićević, XVII EuCheMS Conference on Organo-metallic Chemistry, Sofia, Bulgaria, September 1-6 2007, Book of Abstracts PP 109.
- 2.1.4 “Bromination of peracetylated glycals in DMSO as the solvent”, R. D. Vukićević, I. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, 25<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Tokyo, Japan August 1-6 2010 Book of Abstracts A-P2-155 p. 300
- 2.1.5 “Electrochemical bromo-chlorination of some peracetylated glycals”, M. Vukićević, I. Damljanović, D. Stevanović, R. D. Vukićević, 25<sup>th</sup> International Carbohydrate Symposium, Tokyo, Japan August 1-6 2010 Book of Abstracts A-P3-008 p. 158

### 2.2 Списак научних саопштења на националним научним скуповима Ивана Дамљановића

- 2.2.1 “Synthesis of 3-aminoaryl-1-ferrocenyl-propan-1-ones”, A. Pejović, I. S. Damljanović, D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, 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 “2-Ferrocenylthiazolidin-4-ones: Synthesis and spectral characteristics”, I. S. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, 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 “Michael addition catalyzed by electrochemically generated zirconium compounds”, A. Pejović, I. S. Damljanović, D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, Golden Jubilee Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia 14-15 June 2012 Book of Abstracts OH P26 p. 169.
- 2.2.4 “Ferrocene containing alcohols and oximes: the synthesis, spectral and electrochemical characterization and antimicrobial activity”, I. S. Damljanović, D. S. Ilić-Komatina, D. D. Stevanović, A. Z. Pejović, M. D. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, Golden Jubilee Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia 14-15 June 2012 Book of Abstracts OH P23 p. 166.

# Прилог

## Electrochemical A-Ring Bromination of Estrogens

Ivan Damljanović, Mirjana Vukićević,  
and Rastko D. Vukićević\*

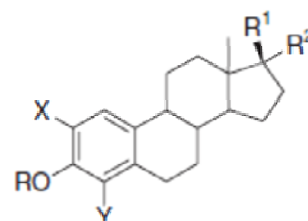
Department of Chemistry, Faculty of Science, University of  
Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

Received May 10, 2006; E-mail: vuk@kg.ac.yu

A-ring bromination of estrogens has been achieved by constant current electrolysis of the solutions of these substrates and  $\text{Et}_4\text{NBr}$  in appropriate solvents. Thus, electrolysis consuming  $2\text{ F mol}^{-1}$  charge gave mixtures of 2- and 4-estrogens (1:1.1–2.5; up to 97%), whereas  $4\text{ F mol}^{-1}$  charge experiments yielded 2,4-dibromoestrogens as the sole products.

One of the major metabolism pathways of estrogens, which are important mammalian hormones, is A-ring functionalization<sup>1</sup> to give products, which are themselves active compounds, characterized by different biological properties.<sup>2–5</sup> A-ring halogenated estrogens, which are not naturally occurring compounds, have been used in a variety of medical applications, such as diagnostic radio-imaging agents,<sup>6</sup> inhibitors of steroid metabolizing enzymes,<sup>7</sup> and metabolic probes of estrogen carcinogenesis.<sup>8,9</sup> From a synthetic point of view, these compounds are interesting because they are good starting materials for the synthesis of the other A ring mono- and disubstituted derivatives. Thus, deuterium-labeled<sup>10–12</sup> and tritiated estrogens<sup>13</sup> have been prepared starting from the corresponding brominated compounds. Naturally occurring A-ring-oxygenated compounds, which are metabolites of estrogens, have been synthesized by halogen–oxygen exchange reactions,<sup>14–18</sup> while the bromo–nitrogen exchange reaction had been used to synthesize 2-aminoestrogens.<sup>19</sup> Therefore, there is strong interest in the synthesis of A-ring-brominated estrogens.

The first well documented direct bromination of an estrogen has been reported by Woodward,<sup>20</sup> who obtained 2,4-dibromo- $\alpha$ -estradiol in a 68% yield by treating  $\alpha$ -estradiol with *N*-bromoacetamide (NBA) in ethanol (EtOH). A better yield has been achieved in a similar dibromination of estriol by using *N*-bromosuccinimide (NBS).<sup>12</sup> Selective bromination of estrogens at the 2- or 4-position and dibromination with elemental bromine in acetic acid (AcOH) has been reported in 1962.<sup>21</sup> However, it has not been confirmed in other laboratories.<sup>22</sup> Wilbur and O'Brien<sup>23</sup> have tested several systems for bromination of estradiol, such as NCS/NaBr/EtOH, NCS/LiBr/THF, NBA/EtOH, NBS/EtOH, pyridinium bromide perbromide (PBPB)/EtOH, PBPB/THF, PBPB/AcOH, and  $\text{Br}_2/\text{AcOH}$ . Their investigations have shown that brominations with one equivalent of NCS and NBS independent of the solvent used give 2- and 4-bromo derivatives in a similar ratio (1:2.38–2.80), along with 2,4-dibromide. However, this ratio dramati-



- 1a (R = R<sup>2</sup> = X = Y = H; R<sup>1</sup> = OH)  
 1b (R = X = Y = H; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = O)  
 2a (R = R<sup>2</sup> = Y = H; R<sup>1</sup> = OH; X = Br)  
 2b (R = Y = H; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = O; X = Br)  
 3a (R = R<sup>2</sup> = X = H; R<sup>1</sup> = OH; Y = Br)  
 3b (R = X = H; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = O; Y = Br)  
 4a (R = Ac; R<sup>1</sup> = OAc; R<sup>2</sup> = Y = H; X = Br)  
 5a (R = Ac; R<sup>1</sup> = OAc; R<sup>2</sup> = X = H; Y = Br)  
 6a (R = R<sup>2</sup> = H; R<sup>1</sup> = OH; X = Y = Br)  
 6b (R = H; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = O; X = Y = Br)

Scheme 1.

cally changes if  $\text{Br}_2$  or PBPB in AcOH are used for bromination (1:1.27 and 1:0.85, respectively). All later reports concerning this reaction mainly confirm these results.<sup>15,17,18,24,25</sup>

In continuation of our investigations of electrochemically generated agents and electrochemical halogenation of steroids,<sup>26,27</sup> we decided to subject  $\beta$ -estradiol (1a) and estrone (1b) to reaction conditions, in which bromine is generated at the anode. This technique has already been used in the bromination of organic compounds,<sup>28</sup> among which phenols have been used as substrates.<sup>29</sup> Although oxidation potentials of phenols strongly depend on the number and types of substituents,<sup>30</sup> the oxidation of bromides is possible using potential uncontrolled electrolysis.<sup>29,30</sup> Our focus has been to examine whether this methodology is applicable to the synthesis of brominated estrogens.

Bearing in mind the reaction conditions of classical brominations of estrogens with bromine described in the literature,<sup>20,22</sup> we started with constant current electrolysis (20 mA) of the substrate 1a in a  $0.05\text{ mol L}^{-1}$  glacial acetic acid solution of tetraethylammonium bromide. When this electrolysis was performed in an undivided electrolytic cell using a platinum anode and a graphite cathode, consuming  $2\text{ F mol}^{-1}$  charge, which generates one equivalent of bromine, a complex mixture of products was obtained. On the basis of the position of aromatic protons signals in <sup>1</sup>H NMR spectra, this mixture contained unconsumed 1a, both 2- (2a) and 4-bromoestradiol (3a) (Scheme 1), and some unknown products. Approximate calculations from the <sup>1</sup>H NMR spectrum showed that more than 50% of 1a remained. That prompted us to perform an experiment with  $4\text{ F mol}^{-1}$  charge consumption. However, even then considerable amounts of 1a remained.

In the next experiment substrate 1a was electrolyzed under the same conditions, but in a divided electrolytic cell with a ceramic membrane with  $2\text{ F mol}^{-1}$  charge consumption. In the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the obtained crude reaction mixture, compounds 2a and 3a and only negligible amounts of 1a were observed. Since monobromo derivatives have very similar *R<sub>f</sub>* values in many solvents and in mixtures, the mixture was treated with acetyl chloride and pyridine, and the obtained diacetates (4a and 5a) were separated by column chromatography ( $\text{SiO}_2/\text{ethyl acetate-petrol ether } 99:1$ ). After hydrolysis, 2a and 3a were obtained as pure compounds in the ratio of

Table 1. Bromination of Estrogens

Substrate	Solvent	Method <sup>a)</sup>	Products	Yield /%	Ratio (2:3)
<b>1a</b>	AcOH	A	<b>2a</b> + <b>3a</b>	94	1:1.16 <sup>b)</sup>
		B	<b>6a</b>	95	
	DMSO	A	<b>2a</b> + <b>3a</b>	97	1:2.15 <sup>b)</sup>
		B	<b>6a</b>	92	
<b>1b</b>	AcOH	A	<b>2b</b> + <b>3b</b>	93	1:1.09 <sup>c)</sup>
		B	<b>6b</b>	90	
		C	<b>2b</b> + <b>3b</b>	87	1:1.20 <sup>c)</sup>
		D	<b>2b</b> + <b>3b</b>	91	1:1.18 <sup>c)</sup>
	DMSO	A	<b>2b</b> + <b>3b</b>	96	1:2.50 <sup>c)</sup>
		B	<b>6b</b>	91	
		C	<b>2b</b> + <b>3b</b>	90	1:2.30 <sup>c)</sup>
		D	<b>2b</b> + <b>3b</b>	96	1:2.60 <sup>c)</sup>

a) See experimental. b) Based on the isolated bromides after acetylation/hydrolysis procedure. c) Estimated from <sup>1</sup>H NMR spectra of the mixture.

1:1.16 (94%), respectively.

On the other hand, when electrolysis was carried out under the same experimental conditions, but with 4 F mol<sup>-1</sup> charge consumption, 2,4-dibromoestradiol (**6a**, Scheme 1) was obtained as the sole product (95%), which could be identified by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopies.

Similar results were obtained with estrone (**1b**), as shown in Table 1 and Scheme 1. However, in this case, regioisomers **2b** and **3b** could not be separated, even after acetylation.

Since in classical bromination of estrogens with elemental bromine,<sup>20,22</sup> the solvent affects the distribution of 2- and 4-bromo products, several additional experiments were carried out using different solvents. The addition 5–10% of water or 20–30% of acetic anhydride to acetic acid did not affect either the overall yield or the ratio of **2** and **3** in the 2 F mol<sup>-1</sup> charge consumption experiments. Electrolysis in dichloromethane also gave similar results. However, the use of dimethyl sulfoxide as the solvent significantly changed the ratio of the 2- and 4-bromo isomers, although the overall yield remained almost the same (see Table 1). This solvent effect is not specific for the electrochemical reaction, and it has been found in chemical bromination of estrone with elemental bromine using the same solvents with or without Et<sub>4</sub>NBr (see Table 1).

In conclusion, we have shown that  $\beta$ -estradiol and estrone can be smoothly brominated by anodically generated bromine from tetraethylammonium bromide dissolved in acetic acid or DMSO, in a divided electrolytic cell. Controlling the charge consumption, this method allows for the preparation of the corresponding 2- and 4-monobromo- and 2,4-dibromoestrogens in high yields. The regiochemistry of the monobrominated product depended on the solvent used. The process compares favorably in yield and ease of operation with classic bromination reactions but avoids the use of hazardous brominating reagents. Since the necessary equipment is very simple, inexpensive, and readily available, this methodology should replace classical ones.

### Experimental

**General.** All chemicals were commercially available and used as received, except for the solvents which were purified by distil-

lation. A Uniwatt Beha Labor-Netzgerät (NG 394) was used as a direct current source for the electrolysis. A cylindrical glass vessel equipped with a magnetic stirrer, a cylindrical platinum foil as the anode ( $\phi = 2.5$  cm), a ceramic tube as the membrane ( $\phi = 1.5$  cm), and a graphite stick as the cathode ( $\phi = 0.5$  cm) was assembled as the divided electrochemical cell. NMR spectra were recorded on a Varian Gemini (200 MHz) spectrometer, using (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO as the solvent. Chemical shifts are expressed in  $\delta$  (ppm). IR measurements were carried out with a Perkin-Elmer 457 grating FT instrument in KBr tablets. For TLC, silica gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (Merck), was used.

**General Procedure for Electrochemical Bromination, Methods A and B.** Substrate **1a** or **1b** (100 mg,  $\approx 0.37$  mmol) and a 0.05 M solution of Et<sub>4</sub>NBr in the corresponding solvent (20 mL) were placed in the anodic compartment of the cell (outside the ceramic tube). The same solution of Et<sub>4</sub>NBr (2.5 mL) was used as the catholyte. Constant current electrolysis (20 mA) was stopped after 60 (method A) or 120 min (method B) in order to provide 2 or 4 F mol<sup>-1</sup> charge. If acetic acid was used the solvent was removed by evaporation, H<sub>2</sub>O (20 mL) was added to the residue, and the mixture was extracted with three portions of ether (3  $\times$  30 mL). The organic layers were first collected and washed with a solution of NaHSO<sub>3</sub> (10%, 40 mL) to remove residual amounts of bromine, then with saturated NaHCO<sub>3</sub> (40 mL), brine (40 mL), and H<sub>2</sub>O (40 mL). After drying over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> overnight, the solvent was evaporated, and the crude reaction mixture was subjected to column chromatography on SiO<sub>2</sub> (5–10 g). The elution (dichloromethane) was monitored by TLC. Monobromides **2** and **3** were eluted as one fraction, whereas dibromides **6a** and **6b** were isolated as the pure compounds. In the case of substrate **1a** the two isomeric monobromides were separated through an acetylation/hydrolysis procedure (see below).

If DMSO was used as the solvent, the mixture was diluted after electrolysis with water and extracted with Et<sub>2</sub>O, then worked up as it is described above.

**General Procedure for Chemical Bromination, Methods C and D.** To a solution of Br<sub>2</sub> (60 mg, 0.37 mmol) in 20 mL of the corresponding solvent **1b** (100 mg, 0.37 mmol) was added, and the mixture was stirred 2 h. Work up was the same as previous experiments (method C). For method D, Et<sub>4</sub>NBr (210 mg) was added.

**Acetylation/Hydrolysis Procedure for Separation of Monobromoestradiols.** To a dichloromethane solution of crude reaction mixture obtained after the 2 F mol<sup>-1</sup> charge consumption electrolysis of  $\beta$ -estradiol ( $\approx 130$  mg/10 mL), acetyl chloride (0.1 mL) and pyridine (0.1 mL) were added, and the resulting mixture was stirred vigorously overnight with a magnetic stirrer. The mixture was diluted with dichloromethane (20 mL), washed with water (30 mL), 1 mol L<sup>-1</sup> HCl, saturated NaHCO<sub>3</sub>, brine and water subsequently and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After evaporation of the solvent, the mixture was separated by column chromatography (SiO<sub>2</sub>/petrol ether–ethyl acetate 99:1) to give pure **4a** and **5a**. The separated diacetates were dissolved in 10 mL of 0.5 mol L<sup>-1</sup> KOH in methanol and the obtained solution was refluxed 2 h. After evaporation of the methanol, to the resulting residue was added 20 mL of water, and the mixture extracted with ether (3  $\times$  20 mL). Evaporation of the solvent gave pure compounds **2a** and **3a**.

**2-Bromo- $\beta$ -estradiol (2a):** White solid; mp 189–192 °C (lit.: 197–198,<sup>22</sup> 191–193,<sup>23</sup> 200–207 °C<sup>31</sup>); IR (cm<sup>-1</sup>): 3248, 2955, 1604, 1500, 1414, 1342, 1255, 1053, 1026, 1008, 884, 730; <sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  0.65 (s, 3H, 18-Me), 4.50 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, C17H),



6.62 and 7.26 (two s, 2H, C1 and C4), 9.81 (s, 3-OH);  $^{13}\text{C}$ NMR:  $\delta$  11.4, 23.0, 26.2, 26.9, 28.8, 30.1, 36.7, 39.5, 43.0, 43.4, 49.6, 80.2, 106.6, 116.3, 129.5, 132.9, 137.0, 151.7.

**2- and 4-Bromoestrone (2b and 3b):**  $^1\text{H}$ NMR:  $\delta$  0.80 (s, 3H, 18-Me of both isomers), 6.64 and 7.27 (two s, 2H, C1H and C4H of 2a), 6.75 and 7.10 (two d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, C1H and C2H of 3a), 9.55 (s, 1H, OH of 2a), 9.97 (s, 1H, OH of 3a).

**4-Bromo- $\beta$ -estradiol (3a):** White solid; mp 205–207 °C (lit.: 213–215,<sup>22</sup> 207–208.5,<sup>23</sup> 209–211,<sup>31</sup> 209–212 °C<sup>32</sup>); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3399, 3153, 2924, 2854, 1467, 1378, 1292, 976, 790;  $^1\text{H}$ NMR:  $\delta$  0.64 (s, 3H, 18-Me), 4.50 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, C17H), 6.74 and 7.08 (two d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, C1H and C2H), 9.83 (s, 1H, 3-OH);  $^{13}\text{C}$ NMR:  $\delta$  11.4, 22.9, 26.4, 27.2, 30.1, 31.0, 36.7, 37.8, 42.9, 43.9, 49.6, 80.2, 112.7, 113.3, 125.1, 132.9, 136.5, 152.0.

**2-Bromo-3,17 $\beta$ -estradiol Diacetate (4a):** White solid; mp 165–168 °C (lit.: 166–168 °C<sup>22</sup>); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3067, 2964, 2927, 1770, 1728, 1486, 1375, 1255, 1197, 1042, 910;  $^1\text{H}$ NMR:  $\delta$  0.78 (s, 3H, 18-Me), 2.00 (s, 3H, COMe), 2.28 (s, 3H, COMe), 4.60 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, C17H), 6.96 and 7.49 (two s, 2H, C1H and C4H);  $^{13}\text{C}$ NMR:  $\delta$  12.1, 20.8, 21.1, 23.0, 25.8, 26.4, 27.4, 28.6, 36.6, 37.7, 42.7, 43.4, 49.2, 82.0, 112.5, 124.1, 129.8, 138.0, 140.2, 145.6, 168.8, 170.7.

**4-Bromo-3,17 $\beta$ -estradiol Diacetate (5a):** White solid; mp 168–171 °C (lit.: 175.5–177.5,<sup>22</sup> 171–173 °C<sup>32</sup>); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2968, 2930, 2874, 2852, 1769, 1721, 1470, 1370, 1261, 1197, 1043, 1019;  $^1\text{H}$ NMR:  $\delta$  0.77 (s, 3H, 18-Me), 2.01 (s, 3H, COMe), 2.29 (s, 3H, COMe), 4.62 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, C17H), 7.04 and 7.37 (two d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, C1H and C2H);  $^{13}\text{C}$ NMR:  $\delta$  12.1, 20.1, 21.1, 23.0, 26.1, 26.8, 27.4, 29.2, 30.9, 36.6, 37.1, 37.7, 42.6, 43.8, 49.2, 82.1, 118.8, 120.9, 125.8, 137.4, 140.3, 146.1, 168.8, 170.7.

**2,4-Dibromo- $\beta$ -estradiol (6a):** White solid; mp 219–222 °C (lit.: 223–226,<sup>22</sup> 225–226,<sup>23</sup> 220–222 °C<sup>33</sup>); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3585, 3293, 1542, 1464, 1269, 1180, 1014, 761;  $^1\text{H}$ NMR:  $\delta$  0.62 (s, 3H, 18-Me), 4.52 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, C17H), 7.37 (s, 1H, C1H), 9.50 (s, 1H, 3-OH);  $^{13}\text{C}$ NMR:  $\delta$  11.3, 22.9, 26.3, 27.0, 30.1, 31.2, 36.6, 37.6, 42.8, 43.5, 49.5, 80.1, 108.8, 116.6, 128.5, 135.5, 136.5, 148.5.

**2,4-Dibromoestrone (6b):** White solid; mp 224–226 °C (lit.: 220–226,<sup>33</sup> 235–237 °C<sup>34</sup>); IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3270, 2937, 2869, 1723, 1545, 1464, 1275, 1171, 762;  $^1\text{H}$ NMR:  $\delta$  0.79 (s, 1H, 18-Me), 7.40 (s, 1H, C1H), 9.53 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$ NMR:  $\delta$  13.6, 21.2, 25.6, 26.1, 31.0, 31.3, 35.5, 36.8, 43.4, 47.3, 49.5, 108.9, 115.6, 128.6, 134.9, 135.4, 148.6, 219.6.

This work was supported by the Ministry of Science and Environmental Protection of the Republic of Serbia (grant 2042).

## References

- 1 J. Fishman, *Endocr. Metab.* **1963**, *23*, 207.
- 2 E. L. Cavalieri, D. E. Stack, P. D. Devanesan, R. Todorovic, I. Dwivedy, S. Higginbotham, S. L. Johansson, K. D. Patil, M. L. Gross, J. K. Gooden, R. Ramanathan, R. L. Cemy, E. G. Rogan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 10937.

- 3 J. G. Liehr, *Endocr. Rev.* **2000**, *21*, 40.
- 4 P. Ball, R. Knuppen, *Acta Endocrinol., Suppl.* **1980**, *232*, 1.
- 5 N. J. Macluskey, F. Naftolin, L. C. Krey, S. Franks, *J. Steroid Biochem.* **1981**, *15*, 111.
- 6 J. A. Spicer, D. F. Preston, R. J. Baranczuk, E. Harvey, M. M. Guffey, D. L. Bradshaw, R. G. Robinson, *J. Nucl. Med.* **1979**, *20*, 761.
- 7 M. Numazawa, S. Satoh, *J. Steroid Biochem.* **1989**, *33*, 111.
- 8 J. G. Liehr, *Mol. Pharmacol.* **1983**, *23*, 278.
- 9 J. J. Li, R. H. Purdy, E. H. Appelman, J. K. Klicka, S. A. Li, *Mol. Pharmacol.* **1985**, *27*, 559.
- 10 J. Pinkus, D. Charles, S. C. Chattoraj, *J. Biol. Chem.* **1971**, *246*, 633.
- 11 J. Fishman, H. Guzik, L. Hellman, *Biochemistry* **1970**, *9*, 1593.
- 12 B. H. Albrecht, D. D. Hageman, *Steroids* **1972**, *19*, 177.
- 13 M. M. Coombs, H. R. Roderick, *Steroids* **1968**, *11*, 925.
- 14 P. N. Rao, J. E. Burdett, Jr., *Synthesis* **1977**, 168.
- 15 X. Zheng, W. Wang, Z. Zhong, Z. Xu, H. Zhao, *Steroids* **1982**, *40*, 121.
- 16 M. Numazawa, Y. Ogura, K. Kimura, M. Nagaoka, *J. Chem. Res., Synop.* **1985**, 348.
- 17 D. J. Pert, D. D. Ridley, *Aust. J. Chem.* **1989**, *42*, 421.
- 18 A. J. Lee, S. J. Walter, W. E. Cotham, T. B. Zhu, *Steroids* **2004**, *69*, 61.
- 19 M. Numazawa, K. Kimura, *Steroids* **1983**, *41*, 675.
- 20 R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1625.
- 21 W. R. Slaunwhite, Jr., L. Neely, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1749.
- 22 T. Utne, R. B. Jobson, F. W. Landraf, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1654.
- 23 D. S. Wilbur, H. A. O'Brien, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 359.
- 24 Z. Szendi, G. Dombi, I. Vincze, *Steroids* **1991**, *56*, 392.
- 25 P. C. Bulman Page, F. Hussain, N. M. Bonham, P. Morgan, J. L. Maggs, B. K. Park, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2871.
- 26 S. Milisavljević, R. D. Vukićević, *J. Serb. Chem. Soc.* **2004**, *69*, 941.
- 27 S. S. Milisavljević, K. Wurst, G. Laus, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, *Steroids* **2005**, *70*, 867.
- 28 *Organic Electrochemistry an Introduction and Guide*, 3rd ed., ed. by H. Lund, M. M. Baizer, Marcel Dekker, New York, **1991**.
- 29 T. Bejerano, E. Gileadi, *Electrochim. Acta* **1976**, *21*, 231.
- 30 M. M. Ngundi, O. A. Sadik, T. Yamaguchi, S. Suye, *Electrochem. Commun.* **2003**, *5*, 61, and literature cited there.
- 31 A. J. Lee, J. W. Sowell, W. E. Cotham, B. T. Zhu, *Steroids* **2004**, *69*, 61.
- 32 A. D. Cross, E. Denot, R. Acevedo, R. Urquiza, A. Bowers, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2195.
- 33 M. Cushman, H.-M. He, J. A. Katzenellenbogen, R. K. Varma, E. Hamel, C. M. Lin, S. Ram, Y. P. Sachdeva, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2323.
- 34 E. Schwenk, C. G. Castle, E. Joachim, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 136.



Contents lists available at ScienceDirect

Electrochimica Acta

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

## Electrochemical bromination of peracetylated D-glucal: Effect of DMSO on chemoselectivity

Ivan Damljanović<sup>a</sup>, Mirjana Vukićević<sup>b</sup>, Dragan Manojlović<sup>c</sup>, Neso Sojic<sup>d</sup>,  
Olivier Buriez<sup>e,\*</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 Medicine, University of Kragujevac, S. Markovića 65, 34000 Kragujevac, Serbia

<sup>c</sup> Faculty of Chemistry, University of Belgrade, P.O. Box 158, 11001 Belgrade, Serbia

<sup>d</sup> Groupe NanoSystèmes Analytiques, Institut des Sciences Moléculaires, UMR 5255 CNRS, Université Bordeaux 1, ENSCPB, France

<sup>e</sup> Ecole Normale Supérieure, Département de Chimie, UMR CNRS-ENS-UPMC 8640 Pasteur, 24 rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 June 2009

Received in revised form

21 September 2009

Accepted 22 September 2009

Available online 26 September 2009

#### Keywords:

Bromination

Cyclic voltammetry

Electrosynthesis

Glucal

Sugar derivatives

### ABSTRACT

The electrochemical bromination of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (**1**) has been investigated in dimethyl sulfoxide (DMSO) by cyclic voltammetry and preparative-scale electrolyses. In this solvent, the bromination involves a bromine–DMSO complex of the type  $[\text{DMSO}-\text{Br}]^+\text{Br}^-$  whose reactivity towards **1** was clearly evidenced by cyclic voltammetry. Importantly, only the monobrominated glucose and mannose derivatives were obtained from electrolyses. This specific behavior was attributed to the nucleophilicity of DMSO that may react with the oxocarbenium intermediate preventing thus a possible second bromination of the transient species. The *gluco/manno* ratio, roughly equal to 30/70, indicated an electrophilic attack by  $[\text{DMSO}-\text{Br}]^+\text{Br}^-$  preferentially from the  $\beta$  side of the starting glycol for steric reasons. The treatment of the crude product obtained after the end of the electrolyses with acetic anhydride allowed the preparation of derivatives in which the anomeric carbon bears an acetoxy group. Based on both the cyclic voltammetry experiments and preparative-scale electrolyses, a mechanism is proposed for the bromination of peracetylated D-glucal in DMSO. These new and original results are of high interest in carbohydrate chemistry and especially for the preparation of new valuable oligosaccharides.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

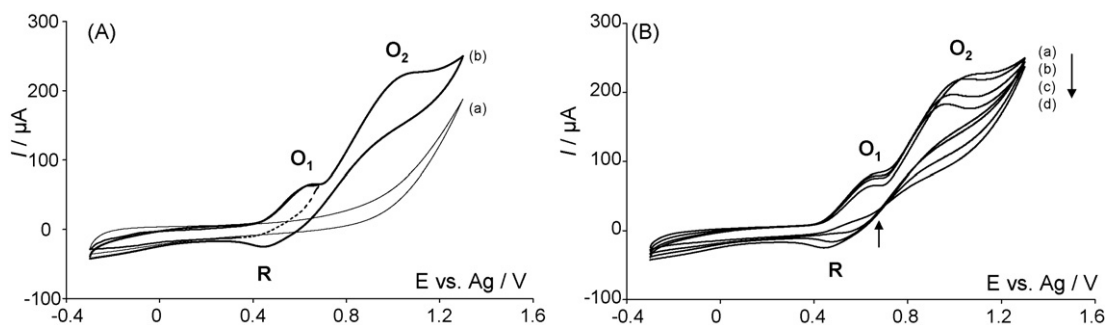
### 1. Introduction

Glycals are unsaturated sugar derivatives which have gained a very significant place in carbohydrate chemistry. They are indeed versatile key compounds that can be used not only as glycosylation donors to form oligosaccharides, but also to study biological systems such as enzymes [1,2]. From the synthetic point of view the double bond of glycals between carbon atoms 1 and 2 (C1 and C2) is very convenient for electrophilic additions since it allows the introduction of various functional groups into the monosaccharide. In this context, the bromination of glycals is of high importance since this leads to very attractive starting materials for the preparation of more complex carbohydrate derivatives, which also represent valuable chiral precursors in the syntheses of numerous non-sugar compounds. The chemical bromination of glycals was formerly achieved by using molecular bromine, but a poor selectivity was obtained in this case [3–7]. Then, the

use of quaternary ammonium tribromides allowed the bromination of glycals with higher selectivities [8–10]. Nevertheless, these chemical processes generate both safety and waste handling problems. In this context, we recently developed an electrochemical method to form *in situ* reactive bromide species able to react with glycals [11]. This electrochemical procedure allowed the bromination of glycals with the same selectivity as that obtained from solid tetraalkylammonium tribromides. However, these brominations performed in dichloromethane and acetonitrile led only to the dibrominated derivatives. Yet, monobrominated sugars are also interesting precursors for the preparation of 2-deoxy sugars since the halogen atom can be easily removed by either reducing agents or photolysis [12,13]. In this context, and in the course of our work aiming at studying the electrochemical generation of reactive species capable of promoting an electrophilic addition to the C–C double bond [11,14,15], we attempted and succeeded in the electrochemical monobromination of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal by anodic oxidation of bromides in DMSO as the solvent. This important result is due to the intervention of the nucleophilic solvent in the process. Moreover, the treatment of the crude product obtained after the preparative electrolyses with acetic anhydride allowed the preparation of sugar derivatives in which

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [olivier.buriez@ens.fr](mailto:olivier.buriez@ens.fr) (O. Buriez),  
[vuk@kg.ac.rs](mailto:vuk@kg.ac.rs) (R.D. Vukićević).



**Fig. 1.** (A) Cyclic voltammograms of DMSO + LiClO<sub>4</sub> (0.05 M) at a platinum disc electrode (2 mm diameter) in the absence (a) and the presence (b) of LiBr (5 mM) at  $\nu = 4 \text{ V s}^{-1}$ . Dashed line corresponds to the cyclic voltammogram obtained when the potential was reversed at 0.7 V, i.e. O<sub>1</sub> oxidation wave. (B) Cyclic voltammograms of LiBr (5 mM) in DMSO + LiClO<sub>4</sub> (0.05 M) at a platinum disc electrode (2 mm diameter) in the absence (a) and the presence of 0.016 M (b), 0.040 M (c), and excess (d) of **1**, respectively and at  $\nu = 4 \text{ V s}^{-1}$ .

the anomeric carbon bears an acetoxy group. Based on the electrochemical data, a mechanism is proposed to explain the effect of DMSO on the electrochemical bromination of peracetylated D-glucal.

## 2. Experimental

### 2.1. Chemicals

All chemicals were of the best commercial quality available and used as received. LiClO<sub>4</sub> was used as the supporting electrolyte. The solvents were purified by distillation. NMR spectra were recorded on both a Varian Gemini 200 and a Bruker AC 300 (200 and 300 MHz, respectively), using CDCl<sub>3</sub> as the solvent and TMS as the internal standard. For TLC, silica gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (Merck) was used, whereas the column chromatography was performed on silica gel (0.063–20 mm, Fluka).

### 2.2. Instrumentation

Cyclic voltammetry experiments were performed at room temperature under argon in a three-electrode cell using an Autolab potentiostat (PGSTAT 302N). The working electrode was a platinum disk (2 mm diameter). The counter electrode was a platinum wire, and a silver wire was used as the reference electrode. Preparative-scale electrolyses were carried out in either a divided or undivided cell using also an Autolab potentiostat. In both cases, 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. The reference electrode was the same as that used in cyclic voltammetry experiments.

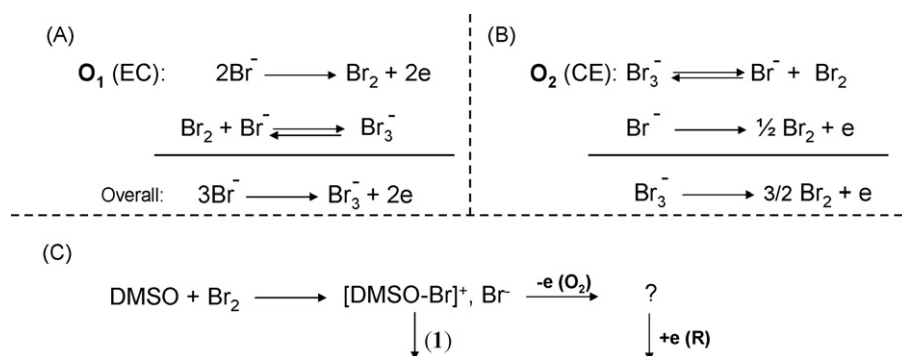
### 2.3. Procedure for the preparative electrolyses

The electrochemical cells (divided and undivided) were filled with DMSO (15 mL) containing LiClO<sub>4</sub> (0.1 M). Glucal **1** (100 mg, 0.368 mmol) and LiBr (35.2 mg, 0.386 mmol) were then added in the anodic compartment. Electrolyses were performed either at constant-potential values (+0.634 and +1.066 V) or at a constant current (20 mA). Reactions were run until a charge of 2 F (71 C) was passed. The crude solution obtained after the end of the electrolysis was treated with water (3 × 30 mL), extracted with diethyl ether, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was then treated with acetic anhydride (0.5 mL)/pyridine (0.5 mL) mixture. This new mixture was quenched with saturated NaHCO<sub>3</sub> (40 mL), extracted with diethyl ether, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and dried under reduced pressure. The residue was finally analyzed by NMR spectroscopy. Compound **6a** was purified by column chromatography (60% yield). The NMR spectra were in good agreement with that described elsewhere [16].

## 3. Results and discussion

The electrochemical behavior of bromide ions was first investigated by cyclic voltammetry in DMSO, in the absence and the presence of compound **1**. Based on our earlier experience [11], as well as on the literature data [17], we did not expect any response of compound **1** in the potential window of interest and, therefore, we assumed to be able to evaluate the feasibility of achieving the bromination of 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal under these unprecedented conditions (Fig. 1).

As already observed in a number of traditional solvents [18,19], the oxidation of bromide ions in DMSO also exhibited two



**Scheme 1.** Electro-oxidation of bromide ions in DMSO.

**Table 1**  
Electrochemical bromination of 3,4,6-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -glucal (**1**).

Run	Conditions <sup>a</sup>	Overall yield (%)	Products abundance <sup>b</sup>						<i>gluco</i> / <i>manno</i> ratio <sup>b</sup>
			<i>gluco</i>			<i>manno</i>			
			<b>5a</b>	<b>5b</b>	$\alpha/\beta$ ratio <sup>b</sup>	<b>6a</b>	<b>6b</b>	$\alpha/\beta$ ratio <sup>b</sup>	
1	A	46.5	20.7	11.5	64.3:35.7	62.1	5.7	91.6:8.4	32.2:67.8
2	B	100	14.3	14.1	50.4:49.6	63.9	7.8	89.1:10.9	28.3:71.7
3	C	53.4	14.2	16.1	46.9:53.1	63.2	6.5	90.7:9.3	30.3:69.7
4	D	97.5	13.3	14.8	47.3:52.7	65.0	6.9	90.4:9.6	28.1:71.9
5	E	100	15.7	13.2	54.3:45.7	62.9	8.2	88.5:11.5	28.9:71.1

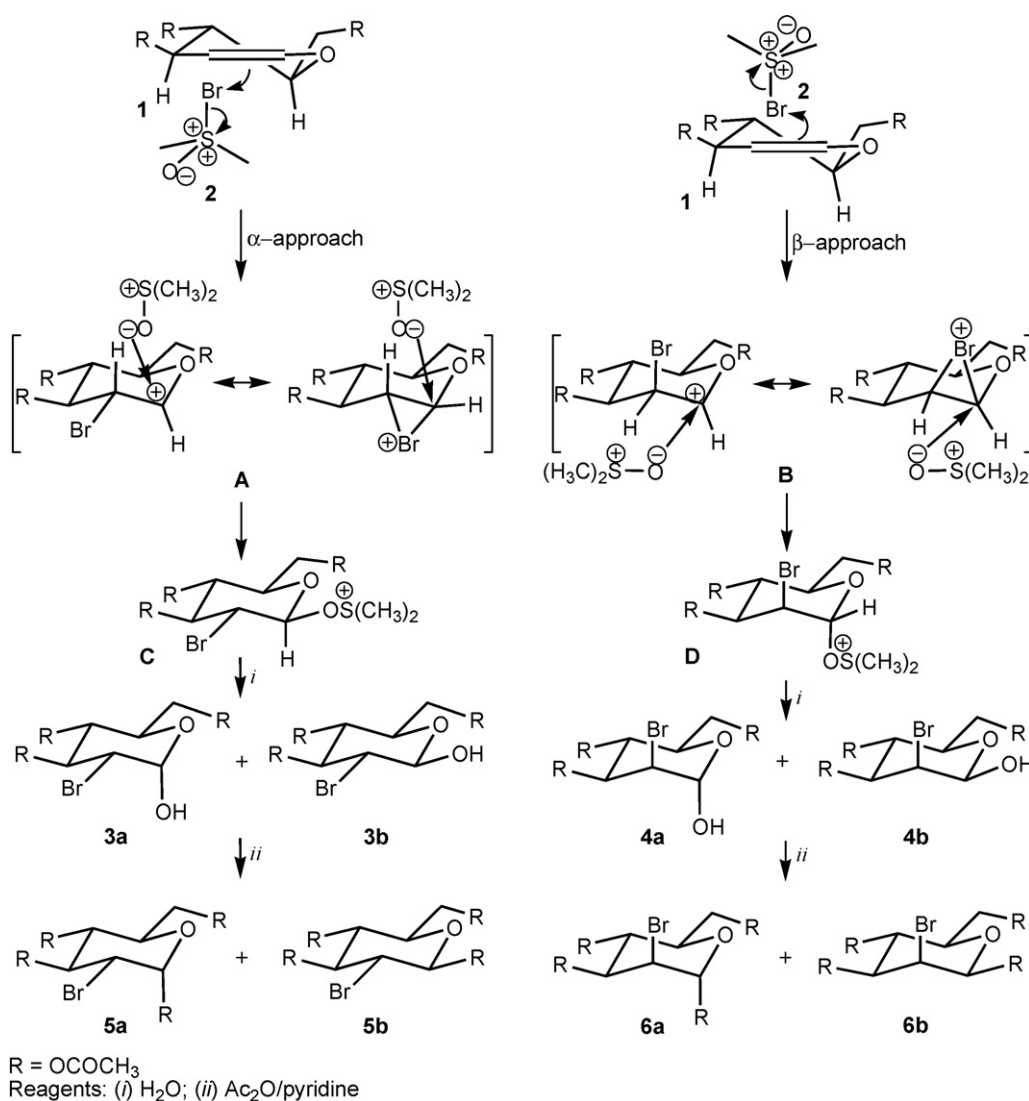
<sup>a</sup> Constant-potential electrolyses performed in an undivided cell at  $E_{O_1}$  (A) and at  $E_{O_2}$  (C), and in a divided cell at  $E_{O_1}$  (B) and at  $E_{O_2}$  (D). Entry E: constant-current electrolysis (20 mA) performed in a divided cell.

<sup>b</sup> Characterized and quantified by  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR analysis on the basis of the H(1) and/or C(1) signals.

successive waves (Fig. 1A). As described by Compton in an elegant work, the first wave  $O_1$  corresponds to the oxidation of bromide ions into molecular bromine,  $\text{Br}_2$ , followed by the addition of bromide,  $\text{Br}^-$ , forming the tribromide anion through an EC mechanism (Scheme 1A) [20,21]. Conversely, a CE mechanism would be involved in  $O_2$ . Indeed, the tribromide anion produced in  $O_1$  would dissociate to bromine and bromide which would be immediately oxidized into  $\text{Br}_2$  (Scheme 1B). On the other hand, it was established that molecular bromine is able to react with DMSO leading to a

bromine–DMSO complex of the type  $[\text{DMSO}-\text{Br}]^+\text{Br}^-$  (Scheme 1C) [22,23]. Importantly, it was also shown that the oxidation of the latter occurs at the same potential value as the oxidation of tribromide ions leading therefore to a higher peak current intensity for  $O_2$  than for  $O_1$ , as shown in Fig. 1A [22]. These results established that the  $[\text{DMSO}-\text{Br}]^+\text{Br}^-$  species can be generated both in  $O_1$  and in  $O_2$ .

Interestingly, a reduction wave R was also observed on the backward potential scan. This wave appeared only when the potential range was swept until  $O_2$  (Fig. 1A, dashed line) indicating



**Scheme 2.** Proposed mechanism for the bromination of **1**.

that R corresponds to the reduction of a species generated in O<sub>2</sub>. Moreover, even at high scan rate values until 500 V s<sup>-1</sup>, cyclic voltammetry performed at a Pt microelectrode (10 μm radius) showed no reduction wave R when it was scanned until only O<sub>1</sub> (data not shown). In agreement with the sequence described in Scheme 1, R could be thus assigned to the reduction of a new species which would be generated after the oxidation of [DMSO–Br]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>. Nevertheless, at this stage, we have no information about the exact nature of this species. Importantly, upon the addition of increasing amounts of glucal **1**, the peak current intensities of both O<sub>2</sub> and R gradually decreased in the same time-scale indicating a reaction between **1** and [DMSO–Br]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> and confirming the “family tie” between O<sub>2</sub> and R (Fig. 1B).

The results obtained by cyclic voltammetry led us to attempt the electrochemical bromination of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal (**1**). Accordingly, preparative-scale electrolyses were carried out in both an undivided cell and a divided one at constant-potential values corresponding to the peak potentials of either O<sub>1</sub> or O<sub>2</sub>, respectively (Table 1). The electrolyses were stopped after a charge of 2 F was passed corresponding to the theoretical charge required to totally consume the starting glucal. The crude solution was then treated with water, extracted with diethyl ether, dried, filtered, and the solvent removed under reduced pressure (see details in Section 2). The residue was finally analyzed by NMR spectroscopy indicating the presence of several products. Unfortunately, their characterization was impossible owing to their rapid decomposition at room temperature. To overcome this drawback, the residue was therefore further treated with acetic anhydride in the presence of pyridine. Under these new conditions, four stable 1-acetoxy-2-bromo derivatives (Scheme 2—**5a**, **5b**, **6a**, **6b**) could be characterized and accurately quantified by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR analysis on the basis of the H(1) and/or C(1) signals (Table 1) [9]. The purification of the more abundant compound **6a** by column chromatography confirmed the NMR quantifications.

Importantly, similar product distributions were obtained whatever the electrochemical cell used (divided or undivided) and the value of the applied potential. The only difference came from the consumption of the starting glucal **1** which was not complete when an undivided cell was used suggesting the presence of some electrochemical side reactions under these conditions.

More importantly, the fact that the results were not dependant of the applied potential suggests the involvement of a common species in O<sub>1</sub> and O<sub>2</sub>. This supports the formation of the bromine–DMSO complex [DMSO–Br]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, at the level of the two oxidation waves allowing thus the bromination of **1** at any potential value. Accordingly, the same product distribution was obtained when a constant-current electrolysis was performed (Table 1, entry E).

From the mechanistic point of view, the *gluco/manno* ratio (30/70) clearly showed that **1** undergoes preferentially an electrophilic attack by [DMSO–Br]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> from the β side (the side at which the C6 carbon is located) at the C2 carbon corresponding to the more nucleophilic olefinic carbon (Scheme 2). This stereospecific attack, although leading to a product with the less favorable axial position of the bromine atom, is apparently due to steric reasons, contrary to the less voluminous non-solvated bromine, which rather approaches the double bond from the α side since, resulting in the derivative with a more favorable equatorial bromine position [6,7,11]. Thus, the selectivity of this reaction is somewhat lower than that observed in the case of bromination with tribromides, which was found (depending on the reaction conditions) to be up to about 90/10 in the best cases [8–11]. Importantly, only monobrominated derivatives were obtained in DMSO whereas dibrominated compounds were produced in non-nucleophilic solvents such as dichloromethane or acetonitrile. This clearly established that the key step would be a chemoselective reaction between the transient

oxocarbenium species **A** or **B** and DMSO leading to complexes **C** and **D**, respectively, and preventing thus a second bromination of the intermediate [24,25]. The hydrolysis of **C** and **D** would give the unstable 2-bromo-1-hydroxy compounds **3** and **4** which can be then quenched with acetic anhydride to finally produce the stable compounds **5** and **6**, respectively. Owing to their instability, it was not possible to determine the α/β ratio for **3** and **4**. As a consequence, it is difficult to know whether the final α/β ratio obtained for the *gluco* (**5a** and **5b**) and *manno* (**6a** and **6b**) derivatives reflects really the ratio of the *syn/anti* addition of [DMSO–Br]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> and DMSO in the first and the second step, respectively. Indeed, though the favored *anti* addition should preferentially give the **3b** (equatorial anomeric OH) and **4a** (axial anomeric OH) derivatives (i.e., **5b** and **6a** as the final products), their subsequent anomerisation (before the acetylation) may also lead to the **3a** and **4b** compounds (i.e., **5a** and **6b** as the final products). The general rule that six membered cyclic derivatives having an equatorial hydroxyl group are more stable than the corresponding epimers is not valid in the case of anomeric glycosides, because of the known anomeric effect. Thus, both, α-glucosides and α-manosides (axial anomeric substituents) are more stable than their anomers (equatorial anomeric substituents), but their abundance in synthetic mixtures strongly depends on the used solvent [26,27].

#### 4. Conclusions

The electrochemical bromination of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal (**1**) in DMSO as solvent allowed the facile preparation of monobrominated derivatives whereas dibrominated compounds were usually obtained in traditional solvents such as dichloromethane and acetonitrile. This specificity is due to the nucleophilicity of DMSO which may react with the oxocarbenium intermediate preventing thus a second bromination of the transient species. In DMSO, the bromination involves a bromine–DMSO complex of the type [DMSO–Br]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> whose reactivity was clearly evidenced by cyclic voltammetry. The *gluco/manno* ratio obtained after the preparative-scale electrolyses indicated an electrophilic attack of the bromine–DMSO complex from the β side of **1** and at the C2 carbon for steric reasons. Importantly, similar brominated product distributions were obtained whatever the applied potential value allowing thus the easy bromination of **1** by performing a constant-current electrolysis. The treatment of the unstable crude product obtained after the end of the electrolyses with acetic anhydride allowed the preparation of compounds in which the anomeric carbon bears an acetoxy group. These unprecedented results are of high interest since they open new opportunities for the preparation of new valuable oligosaccharides.

#### Acknowledgement

This work was supported by the Ministry of Science and Environmental Protection of the Republic of Serbia (grant 2042).

#### References

- [1] R.A. Dwek, Chem. Rev. 96 (1996) 683.
- [2] C.R. Bertozzi, L.L. Kiessling, Science 291 (2001) 2357.
- [3] E. Fischer, M. Bergmann, H. Schotte, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 53B (1920) 509.
- [4] H. Nakamura, S. Tejima, M. Hagaki, Chem. Pharm. Bull. 12 (1964) 1302.
- [5] R.U. Lemieux, B. Fraser-Reid, Can. J. Chem. 42 (1964) 532.
- [6] P. Boullanger, G. Descotes, Carbohydr. Res. 51 (1976) 55.
- [7] D. Horton, W. Priebe, O. Varela, J. Org. Chem. 51 (1986) 3479.
- [8] M. Teichmann, G. Descotes, D. Lafont, Synthesis (1993) 889.
- [9] G. Bellucci, C. Chiappe, F. D'Andrea, G. Lo Moro, Tetrahedron 53 (1997) 3417.
- [10] A. Boschi, C. Chiappe, A. De Rubertis, M.F. Ruasse, J. Org. Chem. 65 (2000) 8470.
- [11] M. Čolović, M. Vukićević, D. Šegan, D. Manojlović, N. Sojic, L. Somsák, R.D. Vukićević, Adv. Synth. Catal. 350 (2008) 29.
- [12] H. Arita, N. Ueda, Y. Matsuhima, Bull. Chem. Soc. Jpn. 45 (1992) 567.

- [13] R.W. Binkley, D. Bankaitis, *J. Carbohydr. Chem.* 1 (1982) 1.
- [14] J. Predojević, M.D. Vukićević, K. Wurst, K.-H. Ongania, G. Laus, R.D. Vukićević, *Carbohydr. Res.* 339 (2004) 37.
- [15] S.S. Milisavljević, K. Wurst, G. Laus, M.D. Vukićević, R.D. Vukićević, *Steroids* 70 (2005) 867.
- [16] K.-C.L. Kevin, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* 57 (1992) 3748.
- [17] T. Linker, D. Schanzenbach, E. Elamparuthi, T. Sommermann, W. Fudickar, V. Gyöllai, L. Somsák, W. Demuth, M. Schmittel, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 16003.
- [18] T. Iwasata, M.C. Giordano, *Electrochim. Acta* 14 (1969) 1045.
- [19] F. Magno, G.-A. Mazzocchin, G. Bontempelli, *J. Electroanal. Chem.* 461 (1973) 461.
- [20] G.D. Allen, M.C. Buzzeo, C. Villagrán, C. Hardacre, R.G. Compton, *J. Electroanal. Chem.* 575 (2005) 311.
- [21] G.D. Allen, M.C. Buzzeo, I.G. Davies, C. Villagrán, C. Hardacre, R.G. Compton, *J. Phys. Chem. B* 108 (2004) 16322.
- [22] P. Pouillen, A.M. Martre, P. Martinet, *Bull. Chem. Soc. Fr.* 9–10 (1979) 1387.
- [23] B.G. Cox, A. Gibson, *J. Chem. Soc. Perkin II* (1973) 1355.
- [24] D.R. Dalton, V.P. Dutta, D.C. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 5498.
- [25] V.L. Heasley, R.A. Skidgel, G.E. Heasley, D. Strickland, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 3953.
- [26] D.G. Gorenstein, *Chem. Rev.* 87 (1987) 1047.
- [27] A.J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer, Berlin, 1983.



## Electrochemical bromochlorination of peracetylated glycals

Ivan Damljanović<sup>a</sup>, Dragana Stevanović<sup>a</sup>, Mirjana Vukićević<sup>b</sup>, Rastko D. Vukićević<sup>a,\*</sup>

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

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

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 28 May 2011

Received in revised form 12 September 2011

Accepted 19 September 2011

Available online 24 September 2011

#### Keywords:

Peracetylated glycals

Bromochlorination

Electrochemical halogenation

Cyclic voltammetry

2-Bromoglycopyranosyl chlorides

### ABSTRACT

Peracetylated glycals—3,4,5-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal (**1a**), 3,4,5-tri-*O*-acetyl-*D*-galactal (**1b**) and 3,4-di-*O*-acetyl-6-deoxy-1-*D*-glucal (**1c**)—have been bromochlorinated by a suitable halogenating agent, generated electrochemically from a mixture of bromides and chlorides in dichloromethane. The reaction was performed in two ways: (i) by a constant current electrolysis (2 F mol<sup>-1</sup>) of bromides and substrates in a milieu containing an excess of chlorides (Br<sup>⊖</sup>/1/Cl<sup>⊖</sup> = 1:1:6.8) and (ii) by anodic generation of free chlorine from chlorides (2 F mol<sup>-1</sup>) and subsequent addition of bromides and substrates in a ratio Br<sup>⊖</sup>/1 = 1:1. The corresponding 2-bromo-2-deoxy-glycopyranosyl chlorides were obtained in high yields.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Halogenosugars are an important class of intermediates in sugar synthetic chemistry,<sup>1</sup> displaying a wide range of reactivity due to presence of the carbon–halogen bond. In addition to their versatility as starting materials in the synthesis of other carbohydrate derivatives, they also represent valuable chiral precursors in synthesis of diverse non-sugar compounds. The particularly important derivatives among halogenosugars are those bearing halogens at C-1 and C-2. The first ones have become by far the most frequently used glycosyl donors in *O*-glycosylation of both sugar and non-sugar compounds (aglycons).<sup>2</sup> Despite the general opinion that this ‘natural’ electrophilic reactivity of the anomeric carbon is the dominant property of sugars, glycosyl halides (1-halogeno sugars) have been successfully applied also in the formation of the corresponding anomeric carbanions<sup>3</sup> and radicals.<sup>4,5</sup> 2-Halogeno sugars, on the other hand, are important precursors of naturally occurring and synthetic 2-deoxysugars, since the halogen atom can be removed by reducing agents,<sup>6</sup> or by photolysis.<sup>7</sup> Therefore, 1,2-dihalogenosugars also represent promising intermediates, which was already demonstrated.<sup>8–10</sup>

The simplest way to synthesize 1,2-dihalogeno sugars is surely the addition of elemental halogens to the corresponding protected glycals—a class of valuable unsaturated sugar derivatives (I, Fig. 1). This method is known for almost one century,<sup>11</sup> but its drawback is the lack of stereoselectivity. Namely, the addition of free halogens theoretically may lead to several diastereomeric products,

although certain restrictions in producing some of them could be expected, since two trigonal carbon atoms are unequal. Thus, the regiochemistry of this addition must surely be defined by the fact that glycals are enol ethers, which means that the initial attack of the electrophilic species (whatever it is) must proceed at the position 2 (giving the cation stabilized by the adjacent oxygen atom). Even then, theoretically, four possible diastereoisomers might be formed as the products ( $\alpha$ -II,  $\beta$ -II,  $\alpha$ -III, and  $\beta$ -III, Fig. 1). However, it has been found by several research groups that the addition of molecular bromine to 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal gives only two products—1,2-dibrominated  $\alpha$ -*D*-gluco- and  $\alpha$ -*D*-manno derivatives in a ratio depending on polarity of the used solvent.<sup>12–14</sup> Considerably higher selectivity in the bromination of glycals was achieved by using quaternary ammonium tribromides as the bromine donating reagents.<sup>13–17</sup> A similar behavior has been observed in chlorination of glycals, where the stereochemistry was strongly dependent on the polarity of the reaction medium.<sup>18–21</sup>

To the best of our knowledge, there are only two reports<sup>16,22</sup> on the synthesis of 2-bromoglycopyranosyl chlorides among just a few articles dealing with the mixed 1,2-dihalogenosugars, despite the fact that the bromochlorination of olefins has been previously widely studied.<sup>23</sup> In the continuation of our permanent interest in

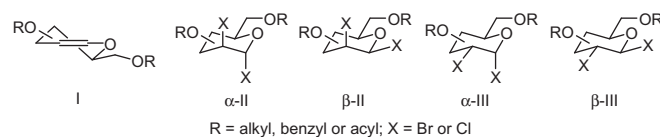


Figure 1. Protected glycals and (possible) products of their halogenation.

\* Corresponding author. Tel.: +381 34 30 02 68; fax: +381 34334050.

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

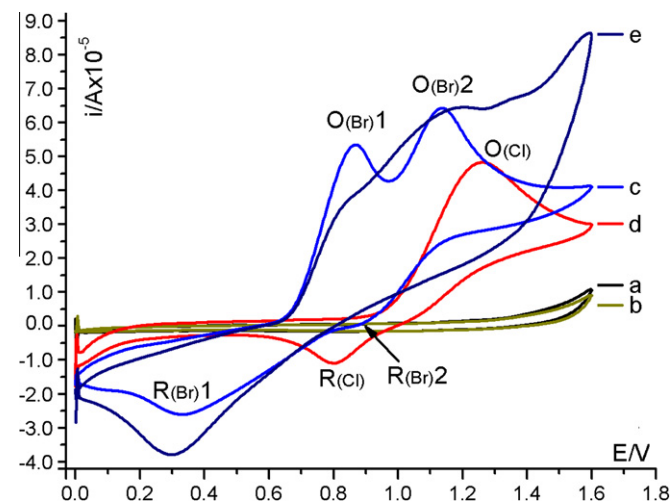
studying the functionalization of glycals by anodically generated electrophiles,<sup>14,24,25</sup> we wish to report herein on the electrochemical bromochlorination of three peracetylated glycals—3,4,5-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal (**1a**), 3,4,5-tri-*O*-acetyl-*D*-galactal (**1b**) and 3,4-di-*O*-acetyl-6-deoxy-*L*-glucal (**1c**).

## 2. Results and discussion

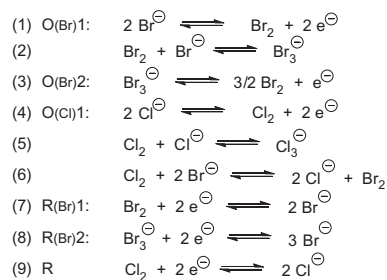
The present studies are aimed at optimizing the conditions for the generation of molecular bromine in an environment containing unsaturated substrates—glycals **1a–c**—and an excess of chlorides. We thought that it might provide a simultaneous introduction of bromine and chlorine atoms into the substrate molecules. Prior to the preparative electrolysis experiments, however, we performed some cyclic voltammetric measurements, in order to investigate the electrochemical properties of bromides, chlorides, and glycals, as well as their mixtures, in a dichloromethane solution containing 0.1 M of tetrabutylammonium perchlorate (TBAP).

### 2.1. Cyclic voltammetry

Our study started by cyclic voltammetric investigations. On the basis of preliminary measurements we have chosen the potential window of 0.000–1.600 V for the given solvent/electrolyte system, and glycal **1a** as the representative substrate. As depicted in Figure 2, 3,4,6-tri-*O*-acetyl-*D*-glucal (**1a**) is not electroactive in this potential window (curve **b**, Fig. 2), and this is in agreement with a recent literature report concerning the oxidation stability of glycals.<sup>26</sup> Bromides underwent the oxidation on the forward potential sweep, exhibiting two waves (O(Br)1 at 0.873 V and O(Br)2 at 1.141 V; curve **c**, Fig. 2). The species obtained by oxidation (or in some subsequent reaction) underwent reduction on the back potential sweep, exhibiting also two waves (R(Br)1 at 0.335 V and R(Br)2 at 0.910 V. This behavior is in concordance with already reported data on the oxidation of bromides at Pt electrode in different solvents.<sup>14,25</sup> The O(Br)1 wave corresponds to the electro-oxidation of bromide which leads to formation of molecular bromine (Eq. 1, Scheme 1). This heterogeneous reaction is followed by the addition of bromide to the electrogenerated bromine, forming the tribromide anion, Br<sub>3</sub><sup>−</sup> (Eq. 2, Scheme 1). At the higher potential, one corresponding to the O(Br)2 wave, tribromide undergoes oxidation giving Br<sub>2</sub> (Eq. 3, Scheme 1).<sup>14,25</sup> On the backward potential sweep, the R(Br)1 wave corresponds to the



**Figure 2.** Cyclic voltammograms of electrolyte (a), 3 mM **1a** (b), 3 mM Et<sub>4</sub>NBr (c), 3 mM Et<sub>4</sub>NCl (d), and 3 mM Et<sub>4</sub>NCl + 3 mM Et<sub>4</sub>NBr (e) at the Pt electrode (2 mm diameter) by a 0.2 V s<sup>−1</sup> scan rate in a 0.1 M dichloromethane solution of Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>.



**Scheme 1.** Electrode processes and (possible) subsequent chemical reactions.

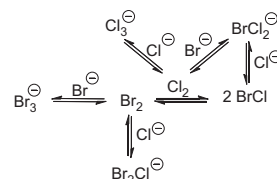
reduction of molecular bromine (Eq. 7, Scheme 1), whereas the R(Br)2 wave is due to the reduction of the tribromide ion, formed through a chemical process presented by Eq. 2 (Scheme 1).

However, chlorides, in this potential window, exhibited one oxidative (O(Cl) at 1.244 V) and one reductive wave (R(Cl) at 0.801 V) (curve **d**, Fig. 2). The corresponding electrochemical processes can be described by Eqs. 4 and 9, respectively (Scheme 1). Unlike the cyclic voltammetry of bromides, where an electrochemical response of the formed tribromide ion was observed, under the described conditions, we did not find any evidence of the formation of a trichloride ion (Eq. 5, Scheme 1), although the formation of this species has been described elsewhere.<sup>27</sup>

There are three broadened oxidation waves in the cyclic voltammogram of the mixture of bromides and chlorides (curve **e**, Fig. 2), which might be attributed to the same processes occurred in cyclic voltammetry experiments of bromides and chlorides separately. On the other hand, only one reduction peak (at 0.303 V) appeared on the backward potential sweep. The lack of the reduction peak of chlorine is easily rationalized: being more electronegative than bromine, chlorine (Cl<sub>2</sub>) obtained at the potential O(Cl) (Eq. 4, Scheme 1) reacts immediately with the bromides from the reaction mixture, giving free bromine (Eq. 6, Scheme 1). The consequence of this is the considerably larger peak current at the reduction peak of the mixture (0.303 V) than that at the reduction peak of bromides alone (compare curves **c** and **d** in Fig. 2). On the other hand, the lack of one additional reduction peak (observed during the cyclic voltammetry of bromides) is rather less straightforward to explain.

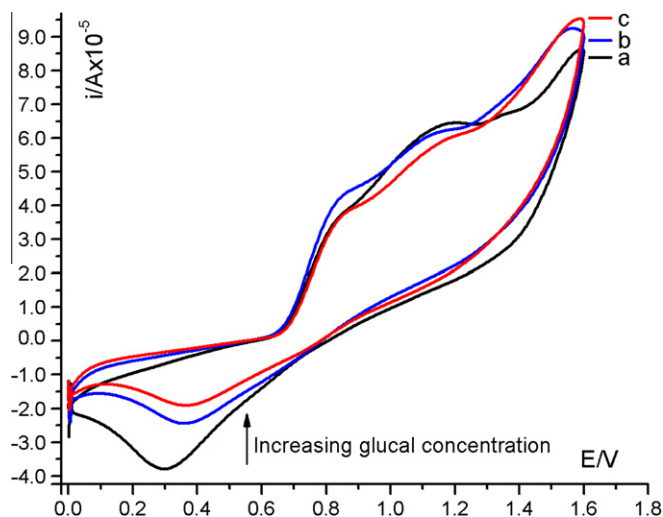
As depicted in Scheme 2, there are several possible non-electrochemical equilibria in a medium containing chlorine, bromine, chlorides, and bromides, producing electrophilic species capable of reacting with an olefinic bond. Despite the fact that it is difficult to believe that the liberated halogens do not undergo some association with the bromides or chlorides, in the cyclic voltammetric measurements we performed we did not observe an electrochemical response at either forward or back potential sweeps, that would correspond to the mentioned possible associates. This problem deserves some additional, more detailed investigations which, however, exceed the scope of this work.

The reactivity of the generated electrophile, whatever it is, toward the double bond of glycals was investigated by cyclic voltammetry of a mixture of bromides and chlorides in the presence of glycal **1a**. As depicted in Figure 3 (curves **a–c**), the species

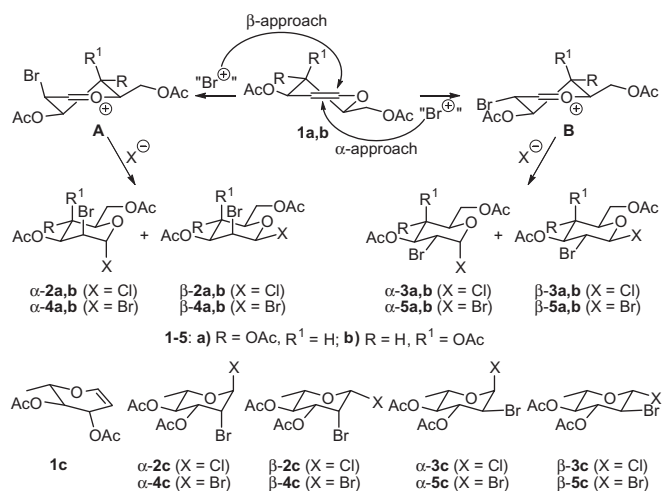


**Scheme 2.** Possible equilibria in a medium containing Cl<sub>2</sub>, Br<sub>2</sub>, Cl<sup>−</sup> and Br<sup>−</sup>.





**Figure 3.** Cyclic voltammograms of 3 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}$  + 3 mM  $\text{Et}_4\text{NBr}$  without **1a** (a), 3 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}$  + 3 mM  $\text{Et}_4\text{NBr}$  + 2 mM **1a** (b), and 3 mM  $\text{Et}_4\text{NCl}$  + 3 mM  $\text{Et}_4\text{NBr}$  + 3 mM **1a** (c) (for additional conditions see legend of Fig. 2).



**Scheme 3.** Electrochemical bromochlorination of peracetylated glucals **1a–c**.

generated by the forward potential sweep (or obtained in a subsequent chemical reaction, Scheme 2) react with **1a**, causing in this way a marked decrease of the peak current at the reduction potential (near 0.3 V).

## 2.2. Preparative electrolyses

The investigations were continued by optimizing the conditions for preparative electrochemical bromochlorination of peracetylated glucals **1a–c** (Scheme 3) utilizing two techniques (Methods A and B). The first one (Method A) was a simple constant current electrolysis (20 mA,  $2 \text{ F mol}^{-1}$ ) of tetraethylammonium bromide (TEAB) and the corresponding glucal (a molar ratio  $\text{TEAB}/\mathbf{1} = 1:1$ ) in a 0.1 M dichloromethane solution of tetraethylammonium chloride (TEAC). The reaction was conducted in a divided electrolytic cell (a ceramic membrane) supplied with a cylindrical platinum anode and a platinum spiral cathode.

Among the three possible reactions of the unsaturated substrates with electrophiles generated at the anode or in a certain subsequent reaction—dibromination, dichlorination, and bromochlorination—we expected the third one to be predominant for the following reasons. Chlorides will not undergo oxidation at the anode by constant current electrolysis as long as bromides are present in the medium (this precludes dichlorination). Instead, it will provide the initial introduction of the bromine atom into the substrate molecule. This introduction will yield two possible 2-bromoglycosyl cations (**A** and **B**, Scheme 3), depending on the side of the approach to the double bond of the substrate. Cations **A** and **B**, in their turn, undergo an attack by the nucleophilic chlorides and/or bromides producing final reaction products—1,2-dihalogenated sugars. On the basis of these considerations the mixture of eight products is to be expected: two pairs of anomeric 2-bromoglycopyranosyl chlorides ( $\alpha/\beta\text{-2}$  and  $\alpha/\beta\text{-3}$ ) and two pairs of anomeric 2-dibromoglycopyranosyl bromides ( $\alpha/\beta\text{-4}$  and  $\alpha/\beta\text{-5}$ ), as it is depicted in Scheme 3. Since the concentration of chlorides by far exceeds the concentration of bromides, we expected the predomination of bromochlorides **2** and **3**. The experimental data confirmed this assumption. Moreover, on the basis of  $^1\text{H}$  NMR spectra of the crude reaction mixtures, under the given reaction conditions all substrates gave only three products— $\alpha\text{-2a–c}$ ,  $\alpha\text{-3a–c}$ , and some small amount of  $\alpha\text{-4a–c}$ . The results obtained are listed in Table 1 (entries 1, 3 and 5).

When applying Method A, bromides are present in the reaction medium during one half of the necessary electrolysis time, and this causes the formation of small amounts of the dibromo derivatives **4** (up to 12%). In order to suppress it, or to reduce it to a minimum, the reaction was also performed in a discontinuous manner (Method B). In the first step of this procedure free chlorine was generated by a constant current electrolysis of a dichloromethane solution of TEAC (0.1 M) in the same electrolytic cell. In the next step we added TEAB and the corresponding substrate expecting a quick (if not instant) oxidation of the bromides to molecular bromine by means of free chlorine. In this way, the ratio of the reactants was established to be  $\text{Cl}_2/\text{Br}_2/\mathbf{1} = 0.5:0.5:1$ . The latter two species

**Table 1**  
Electrochemical bromochlorination of peracetylated glucals **1a–c**

Entry	Substrate	Method	Product distribution <sup>a</sup> (%)			Product ratio <sup>a</sup>		Overall yield <sup>b</sup> (%)
			$\alpha\text{-2}$	$\alpha\text{-3}$	$\alpha\text{-4}$	(2+4)/3 <sup>c</sup>	(2+3)/4 <sup>d</sup>	
1	<b>1a</b>	A	90	3	7	97:3	93:7	79
2	<b>1a</b>	B	98	1	Trace <sup>e</sup>	99:1	99:1	97
3	<b>1b</b>	A	73	15	12	85:15	88:12	72
4	<b>1b</b>	B	93	7	Trace <sup>e</sup>	93:7	100:0	89
5	<b>1c</b>	A	63	34	3	66:34	97:3	69
6	<b>1c</b>	B	71	25	4	75:25	95:5	79

<sup>a</sup> Determined from  $^1\text{H}$  NMR spectra of the reaction mixtures.

<sup>b</sup> Based on **1**.

<sup>c</sup> Indicating stereoselectivity.

<sup>d</sup> Indicating chemoselectivity.

<sup>e</sup> Traces.

can act only as the donors of electrophilic ('positive') bromine. The obtained results of halogenations under these conditions are listed in Table 1 (entries 2, 4, and 6), and show that the amount of dibromo derivatives **4** might be reduced up to traces. This chemoselectivity (i.e., predomination of 2-bromoglycopyranosyl chlorides **2** and **3** over 2-bromoglycopyranosyl bromides **4** and **5**) points out to BrCl and/or BrCl<sub>2</sub><sup>⊖</sup> (see Scheme 2) as the electrophiles attacking the double bond of the substrates, since these species can act only as the donors of electrophilic ('positive') bromine.

### 3. Conclusion

In conclusion, herein we described a new successful method for the synthesis of 2-bromoglycopyranosyl chlorides by electrochemical oxidation of bromides (from TEAB) in the milieu containing chlorides (TEAC) and the corresponding glycal (**1a–c**). On the basis of the stereochemical outcome observable for the obtained products, one can conclude that Br<sub>2</sub>Cl<sup>⊖</sup> ion is the most probable donor of 'positive' bromine in the case of direct electrolysis of the mixture of bromides, substrates, and chlorides. In order to minimize the abundance of 1,2-dibromo derivatives among the reaction products, the reaction was performed in a discontinuous manner—by oxidation of chlorides and the subsequent addition of the required amount of bromide and peracetylated glycals. In this way, the complete amount of bromine is transformed into the form which can act only as an electrophile. Among several species whose formation is possible during this process, neutral BrCl and the BrCl<sub>2</sub><sup>⊖</sup> ion are the most plausible candidates to be responsible for the initial electrophilic attack. The synthetic methodology proposed in this work does not require complex and/or expensive equipment and avoids the use and handling of harmful agents like the free bromine or chlorine, *N*-chlorosuccinimide, BrCl, and R<sub>4</sub>NBr<sub>2</sub>Cl salts. We find this new method as a good alternative to bromochlorination of glycals described elsewhere in the literature. It is of particular interest for organic chemists involved in the synthesis of sugars with labeled bromine at the position 2, without losing 50% of the expensive labeled reagent.

## 4. Experimental

### 4.1. General remarks

All chemicals were of the 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), using CDCl<sub>3</sub> as the solvent and TMS as the internal standard. Chemical shifts are expressed in δ (ppm). Microanalyses of carbon and hydrogen were carried out with a Carlo Erba 1106 model microanalyzer. Silica Gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (Merck) was used for TLC, whereas the column chromatography was performed on silica gel (0.063–20 mm, Fluka). Cyclic voltammetry experiments were performed at room temperature in a three-electrode cell using an Autolab potentiostat (PGSTAT 302N). The working electrode was a platinum disk (2 mm diameter). The counter electrode was a platinum wire, and an Ag/AgCl electrode was used as the reference one. Preparative-scale electrolyses were carried out in a divided cell (ceramic membrane) using also an Autolab potentiostat and a Uniwatt, Beha Labor-Netzgerät (NG 394). 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.

### 4.2. Method A

A mixture of about 100 mg of the corresponding substrate (**1a–c**) and TEAB in a molar ratio 1:1 was dissolved in 25 mL of a 0.1 M

dichloromethane solution of TEAC and placed into the anode compartment of the electrolytic cell (outside the ceramic tube). The same solution of TEAC (3 mL) was used as the catholyte. The constant current electrolysis was run (20 mA; 2.1 F mol<sup>-1</sup>), the resulting reaction mixture (anolyte) was then diluted with water (25 mL), the organic layer separated and the water layer extracted with dichloromethane (two 15 mL portions). Collected organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was distilled off and the crude reaction mixture passed through a short column (2–3 g SiO<sub>2</sub>/toluene–ethyl acetate 9:1). The product obtained after evaporation of the solvent was analyzed by <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy and then purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>/toluene–ethyl acetate 99:1) in order to isolate compounds **α-2** in pure forms.

### 4.3. Method B

The anode and cathode compartments of the electrolytic cell were filled with 25 and 3 mL, respectively, of the 0.1 M dichloromethane solution of TEAC, and electrolyzed (the constant current electrolysis; 20 mA). After the electrolysis was finished (time estimated on the basis of TEAB and substrate amounts) TEAB and (after several minutes) the corresponding substrate **1a–c** in a molar ratio Cl<sub>2</sub>/TEAB/**1** = 1:1:1 were added to the anolyte. The mixture was stirred for 30 min and worked up as in the previous case.

### 4.4. Spectral data

The main products of these reactions—2-bromoglycopyranosyl chlorides **α-2a–c**—were isolated and fully characterized, whereas the structures of the less abundant products have been elucidated by a careful analysis of the NMR spectra of the reaction mixtures. Thereat, we kept in mind the known fact that axial anomeric protons are located at higher magnetic field and have larger coupling constants than the equatorial ones do. The structures of the dibromo derivatives **4a–c** were assigned by comparing the spectra of the reaction mixtures with the literature data.<sup>12–14</sup>

#### 4.4.1. 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy- $\alpha$ -D-mannopyranosyl chloride (**2a**)

IR (KBr):  $\nu$  = 2994, 1750, 1370, 1227, 1137, 1064, 908, 721, 649, 634 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  = 6.30 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.60–5.37 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.39–4.20 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  = 170.5, 169.8, 169.2, 90.9, 72.0, 68.2, 65.3, 61.4, 51.4, 20.7, 20.6, 20.5; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrClO<sub>7</sub>: C, 37.18; H, 4.16. Found: C, 37.21; H, 4.17.

#### 4.4.2. 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-bromo-2-deoxy- $\alpha$ -D-talopyranosyl chloride (**2b**)

IR (KBr):  $\nu$  = 2928, 1752, 1372, 1228, 1137, 1087, 1050, 985, 914, 732, 661, 608 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  = 6.45 (s, 1H), 5.52 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.62 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 4.28–4.12 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  = 170.2, 169.9, 169.4, 92.7, 69.9, 64.9, 64.0, 61.2, 46.5, 20.6, 20.5, 20.4; Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>BrClO<sub>7</sub>: C, 37.18; H, 4.16. Found: C, 37.16; H, 4.18.

#### 4.4.3. 3,4-Di-*O*-acetyl-2-bromo-2,6-dideoxy- $\alpha$ -L-mannopyranosyl chloride (**2c**)

IR (KBr):  $\nu$  = 2926, 1753, 1370, 1235, 1139, 1068, 908, 720, 651, 625 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  = 6.25 (s, 1H), 5.43–5.21 (m, 2H), 4.73 (dd,  $J$  = 3.6, 1.4 Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J$  = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.29 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  = 169.8, 169.5, 91.3, 70.3, 70.1, 68.2, 52.0, 20.7, 20.6, 17.0; Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>BrClO<sub>5</sub>: C, 36.44; H, 4.28. Found: C, 36.41; H, 4.30.

## Acknowledgment

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

## References

1. Boons, G.-J.; Hale, K. J. *Organic Synthesis with Carbohydrates*; Sheffield Academic Press: UK, 2000. pp 56–65.
2. Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503–1531.
3. Somsák, L. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81–135.
4. Praly, J.-P. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2001**, *56*, 65–151.
5. Togo, H.; He, W.; Waki, Y.; Yokoyama, M. *Synlett* **1998**, 700–717.
6. Arita, H.; Ueda, N.; Matsuhima, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *45*, 567–569.
7. Binkley, R. W.; Bankaitis, D. J. *Carbohydr. Chem.* **1982**, *1*, 1–8.
8. Bock, K.; Lundt, I.; Pedersen, C. *Carbohydr. Res.* **1984**, *130*, 125–134.
9. Horton, D.; Priebe, W.; Varela, O. *Carbohydr. Res.* **1985**, *144*, 305–315.
10. Borowiecka, J. *Heteroatom Chem.* **2000**, *11*, 292–298.
11. Fischer, E.; Bergmann, M.; Schotte, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1920**, *53B*, 509–547.
12. Lemieux, R. U.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 532–538.
13. Boschi, A.; Chiappe, C.; De Ruberts, A.; Françoise Ruasse, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8470–8477.
14. Čolović, M.; Vukičević, M.; Šegan, D.; Manojlović, D.; Sojic, N.; Somsák, L.; Vukičević, R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 29–34.
15. Teichmann, M.; Descotes, G.; Lafont, D. *Synthesis* **1993**, 889–894.
16. Bellucci, G.; Chiappe, C.; D'Andrea, F.; Lo Moro, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3417–3424.
17. Lemieux, R. U.; Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1460–1475.
18. Lefar, M.; Weill, C. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 954–955.
19. Igarashi, K.; Honma, T.; Imagawa, T. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 610–616.
20. Horton, D.; Priebe, W.; Varela, O. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3479–3485.
21. Sakakibara, T.; Yatabe, T.; Yoshino, K.; Ishido, Y. *Chem. Lett.* **1987**, 7–10.
22. Zhou, Y.-G.; Shiue, C.-Y.; Wolf, A. P.; Arnett, C. D. *Eur. J. Nucl. Med.* **1985**, *11*, 252–256.
23. Yamabe, S.; Minato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4449–4451. and literature cited therein.
24. Predojević, J.; Vukičević, M. D.; Wurst, K.; Ongania, K.-H.; Laus, G.; Vukičević, R. D. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 37–41.
25. Damljanović, I.; Vukičević, M.; Manojlović, D.; Sojic, N.; Buriez, O.; Vukičević, R. D. *Electrochim. Acta* **2010**, *55*, 965–969.
26. Linker, T.; Schanzenbach, D.; Elamparuthi, E.; Sommermann, T.; Fudickar, W.; Gyóllai, V.; Somsák, L.; Demuth, W.; Schmittle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16003–16010.
27. Chiappe, C.; Del Moro, F.; Raugi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3501–3510.