



Универзитет у Крагујевцу
Природно-математички факултет

Вера Дивац

Кинетика и механизам фенилселеноетерификације (*Z*)- и
(*E*)-хекс-4-ен-1-ола

Докторска дисертација

Крагујевац, 2013.

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Вера Дивац
Датум и место рођења: 30. 08. 1978. године, Крагујевац
Садашње запослење: Природно-математички факултет (Институт за хемију), Крагујевац, асистент
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Кинетика и механизам фенилселеноетерификације (Z)- и (E)-хекс-4-ен-1-ола
Број страница: 129
Број схема: 37
Број слика: 29
Број табела: 30
Број библиографских података: 122
Установа и место где је рад израђен: Природно-математички факултет, Крагујевац
Научна област (УДК): Органска хемија, практична и експериментална хемија (547.36:542.9+541.127)
Ментор: Проф.Др Зорица Бугарчић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 15.09.2010. (одлука 1570/13)
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Зорица Бугарчић, Проф. др Растко Вукићевић, Проф. др Владимир Павловић
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф. др Зорица Бугарчић, Проф.др Биљана Петровић, Проф. др Владимир Павловић
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. др Зорица Бугарчић, Проф. др Биљана Петровић, Проф. др Владимир Павловић
Датум одбране дисертације:

Овај рад је рађен на Институту за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

Тему за овај рад предложила је др Зорица М. Бугарчић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, која је и руководила његовом израдом. Овим путем јој се најискреније захваљујем на несебичној помоћи и подршци коју ми је све време пружала.

Велику захвалност дугујем и др Биљани Петровић, ванредном професору Природно-математичког факултета у Крагујевцу, као и др Јовани Богојески, асистенту на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, на великој помоћи и сугестијама везаним за кинетичка испитивања.

САДРЖАЈ

ОПШТИ ДЕО

Стереоселективне селеноетерификације незасићених алкохола (Увод)	1
➤ Електрофилни хирални органоселенови реагенси у стереоселективним синтезама цикличних етара из незасићених алкохола	4
1. Електрофилни органоселенови реагенси са кисеоником у бочном ланцу	
1.1. 2-Супституисани селенобензил-деривати	13
1.2. 2,6-Дисупституисани селенобензил-деривати	18
1.3. Полимерно везани селенореагенси на чврстој подлози	27
2. Електрофилни органоселенови реагенси са азотом у бочном ланцу	
2.1. 2-Супституисани селенобензил-деривати	28
2.2. Реагенси на бази камфора	33
2.2.1 Остали реагенси на бази терпена са хетероатомом у бочном ланцу	39
2.2.2 Остали реагенси на бази терпена без хетероатома у бочном ланцу	42
2.3. Фероценски реагенси	44
3. Електрофилни органоселенови реагенси са сумпором у бочном ланцу	47
➤ Каталитичке енантиселективне селеноетерификације са нехиралним селенским реагенсом	53

НАШИ РАДОВИ

➤ Увод	60
1. Фенилселеноетерификације (<i>Z</i>)- и (<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ола у присуству неких Lewis-ових киселина и база као адитива	64
2. Кинетичка испитивања UV-vis спектрофотометријском методом	78
3. Квантно-хемијски прорачун	91

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО

➤ Опште напомене	96
1. Синтеза цикличних етара фенилселеноетерификацијом (<i>Z</i>)- и (<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ола	97
1.1 Фенилселеноетерификације без присуства адитива	97
1.2 Фенилселеноетерификације у присуству Lewis-ових киселина ..	97
1.3 Фенилселеноетерификације у присуству Lewis-ових база	98
2. Кинетичка мерења	98
3. Квантно-хемијски прорачуни	101
➤ ПРИЛОГ	102
➤ ЛИТЕРАТУРА	113
➤ ИЗВОД	124
➤ SUMMARY	127

∞ *Onumu deo* ∞

Стереоселективне селеноетерификације незасићених алкохола

Увод

Развој органоселенске хемије је започео након објављивања првих радова Sharpless-а¹ и Reich-а² о α -селенизацији карбонилних једињења. Ова метода је веома успешно коришћена за синтезу α,β -незасићених карбонилних једињења након оксидативне елиминације органоселенове групе из одговарајућих α -селенованих карбонилних једињења. Ова реакција је представљала прву примену органоселенових деривата у органским синтезама, што је даље довело до наглог развоја како других метода тако и нових селенских реагенаса, који се данас крајње рутински користе у препаративној органској хемији.

Иако су први радови о адицији електрофилних органоселенских реагенаса објављени још давне 1958. године³ овај тип реакција је имао врло ограничену примену све до појаве револуционарних радова Sharpless-а и Reich-а, након чега је адиција селен(II)-халогенида на алкене постала једна од кориснијих реакција трансформација неактивираних олефина. Један од бољих примера Sharpless-ових трансформација је једноставна синтеза алилних алкохола методом алкоксиселеновања алкена, након чега се оксидативном елиминацијом бензенселенске киселине добија жељени производ.⁴

Данас, четири деценије након појаве првих, пионирских радова у овој области, реакције селеноциклизације вероватно представљају неке од најкориснијих примена овог типа реагенаса. Први забележени пример реакција селеноциклизација је објављен 1960. године,⁵ при чему је полазећи од незасићене карбоксилне киселине добијен одговарајући

селенолактон. Током 70-их година прошлог века, објављен је велики број радова о селеноциклизацијама на широком спектру различитих супстрата овога типа.^{6,7}

Најчешће, органоселенова једињења се користе као врло погодни реагенси за увођење различитих функционалних група на двоструку C-C везу⁸ или за синтезу хетероцикличних скелета кроз интрамолекулску циклизацију.⁹

Од када је крајем 50-их година прошлог века установљено да је реакција адиције електрофилних селенових реагенаса типа RSeX на олефине стереоспецифична,¹⁰ овај тип реагенаса је постао врло моћно оружје у рукама хемичара који су сада били у стању да крајње једноставно и брзо изврше селенофункционализације олефина при чему се у молекул уводе нове вициналне функционалне групе на предходно неактивирани олефине, што је често праћено формирањем прстена и нових стереоцентра.¹¹ Генерално, ове трансформације представљају адицију селен(II)-електрофила и погодног нуклеофила на изоловану двоструку везу.¹² На овај начин, пажљивим одабиром различитих електрофилних селенових реагенаса и нуклеофила може се добити широк спектар 1,2-дифункционалних производа.¹³⁻¹⁷

Селен може бити уведен у молекул као електрофил, нуклеофил или као слободни радикал при чему ове реакције испољавају високу хемо-, регио- и стереоселективност при врло благим експерименталним условима. Након увођења у молекул, органоселенова група се крајње једноставно може уклонити из молекула или претворити у неке друге функционалне групе. На пример, C-Se веза може да стабилизује α -карбанјоне,¹⁸ да послужи као радикалски прекурсор,¹⁹ или да се путем *сул*-оксидативне елиминације преко селенооксида уклони из молекула, при чему се формира незасићена веза.²⁰

Хетероциклизације незасићених алкохола, амина, киселина и амида индуковане електрофилним органоселеновим реагенсима представљају неке од чешћих примена ових реагенаса, при чему се могу добити одговарајући циклични етри, амини, лактони и лактами који садрже органоселенову групу у бочном ланцу.²¹

Недавна истраживања су се фокусирала на синтезу оптички активних органоселенових једињења за извођење асиметричних синтеза.²²⁻³⁵ Селенова једињења која се користе у ову сврху углавном су стабилни оптички активни диселениди и могу се употребити као електрофилни или нуклеофилни реагенси за селенизацију супстрата,²²⁻³³ као и хирални лиганди за каталитичке асиметричне синтезе са прелазним металима као централним јоном.³⁴

Велики број ових реагенаса се користе и у асиметричним циклизацијама незасићених супстрата.^{26a,b,27a,c,28a,29a,c}

Тема овог рада су стереоселективне селенизације незасићених алкохола са циљем добијања цикличних етара тетраhydroфуранског и тетраhydroпиранског типа уз помоћ хиралних нерацемских електрофилних органоселенових реагенаса.

Електрофилни хирални органоселенови реагенси у стереоселективним синтезама цикличних етара из незасићених алкохола

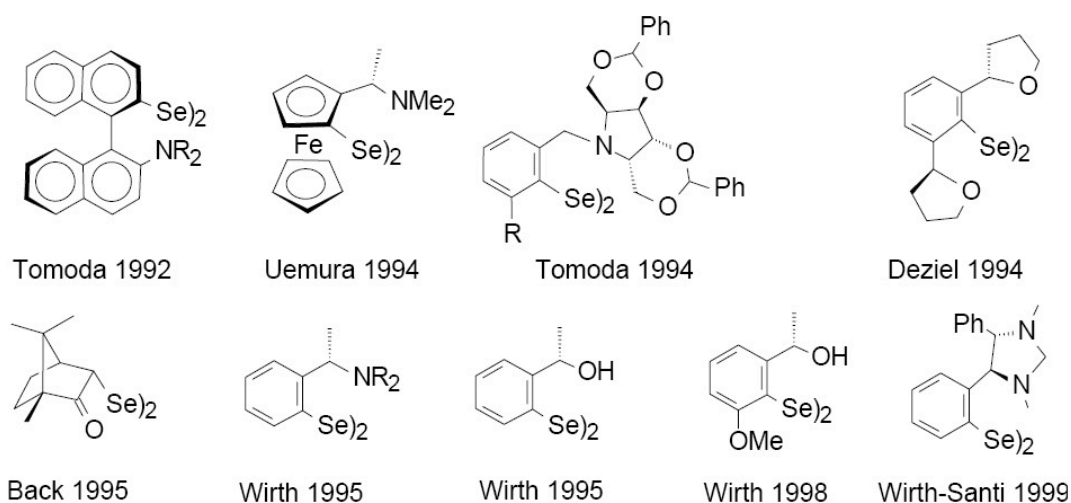
Електрофилни селенореагенси врло лако реагују са двоструком везом, где се након напада нуклеофила могу добити одговарајући адициони производи. Уколико нуклеофил представља саставни део супстрата (као на пример код незасићених алкохола, амина, киселина, амида...) долази до формирања хетероцикличног производа. Ове реакције су *anti*-стереоселективне, где нуклеофил углавном напада више супституисани угљеников атом (Марковниковљева региоселективност) осим у случајевима када са на том угљенику налазе волуминозне групе као што су *tert*-бутил или циклохексил.³⁶

У циљу побољшања стереоселективности ових реакција данас се користе хирални органоселенови реагенси. Поред њих, боља контрола стереоселективности може се извршити и коришћењем хиралних нуклеофила, мада је потврђено да је стереохемија производа превасходно одређена нападом реагенса на једну од двеју могућих страна молекула (Si, Re), а не накнадним нападом нуклеофила на високо реактивни селенонијум катјон.³⁷

Диселениди представљају неке од најзначајнијих и најразноврснијих прекурсора у синтези електрофилних селенореагенаса. Поред *anti*-стереоселективности и Марковниковљеве региоселективности, које испољавају ове реакције, електрофилни напад на двоструку везу може бити фаворизован са једне од две могуће стране π -система. Ова врста селективности најчешће зависи од саме структуре супстрата, где селеноелектрофил радије напада стерно незаштићенију страну.³⁸ Примећено је да се ова селективност јавља и код супстрата који поседују сличне стерне карактеристике обеју страна молекула.

Међу првим покушајима асиметричних селеноадиционих реакција била је синтеза бинафтилног селенореагенса, јер је бинафтилни систем

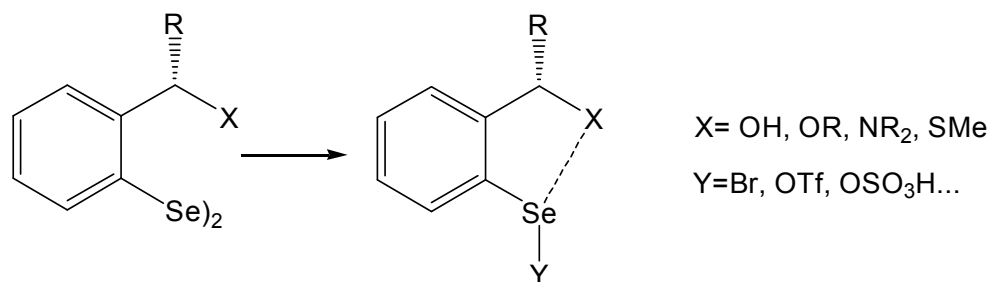
одавно познат као један од моћнијих иницијатора асиметричних реакција.³⁹ Прве примене овог реагенса су биле метоксиселенације једноставнијих олефина, при чему су добијани умерени дијастереомерни вишкови (54% д.в.).^{24c,40} Значајно побољшање у селективности (80% д.в.) постигнуто је увођењем још једног извора хиралности или у реагенсу^{8,24c,37} или у нуклеофилу.^{24b} Сличан принцип је спровео и Fukuzawa који је увео фероценил-групу у бочни низ бинафтилног система.^{30a} Овим реагенсом он је постигао врло високу д.в. (98%), мада су приноси производа били врло ниски. Крајем деведесетих година прошлог века неколико истраживачких група синтетизовале су нову класу хиралних органоселенових реагенса који су нашли одличну примену у овом типу реакција (слика 1).^{26b,26d,27d,29d}



Слика 1.

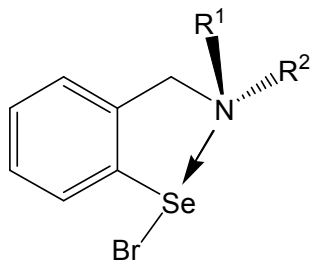
Главна карактеристика свих селенових електрофилних реагенса који се користе у асиметричним синтезама, јесте та да се селен налази у непосредној близини неког хетероатома који поседује слободан електронски пар (најчешће кисеоник, сумпор или азот). На бази NMR истраживања, теоријских прорачуна и кристалних структура ових реагенса, утврђено је да долази до интеракција орбитала слободног електронског пара хетероатома и невезивне орбитале селена из Se–Y везе⁴¹ што доводи до

појаве конформационе ригидности у молекулу (слика 2). Ова интеракција представља један од најзначајнијих извора стереоселективности у овим реакцијама, јер приморава хирални центар да приђе ближе реакционом центру, што доводи до бољег трансфера „хиралних информација“ на производ.



Слика 2.

На основу NMR и рендгеноструктурне анализе показано је да јачина интеракције селена и хетероатома (у овом случају азота) реагенса са слике 3, зависи од електрофилности селена.^{40b,42} У случају селенил-бромида са слике 3, та интеракција је прилично јака и износи више од 18,8 kcal, што значи да је исувише јака да би била раскинута на собној температури. Структура реагенса са слике је углавном планарна.^{44a} Азотов атом даје свој електронски пар селену са супротне стране од одлазеће групе, у овом случају бромидног анјона.



Слика 3.

Јаке Se–N интеракције требало би да омогуће лак прилаз хиралних центара са R¹ и/или R² до реакционог центра, што коначно доводи до асиметричне индукције. Због постојања могућности инверзије на азотовом атому, у асиметричним синтезама данас се радије користе циклични амини C₂ симетрије као извор хиралности у реагенсу (на пример, *trans*-2,5-дисупституисани пиролидини).

Неки од нерацемских диселенида који се користе у реакцијама циклизације, при чему су добијени производи високе енантиомерне чистоће,^{24,26,27,28b,29a,d,30b,32,33,41a,43-47} приказани су на слици 1. Хирални нерацемски електрофилни органоселенијумови реагенси могу се добити *in situ* из одговарајућег диселенида у реакцији са бромом, тионил-хлоридом, бром и сребро-трифталатом или са амонијум-персулфатом. У случају селенил-трифлата⁴⁸ и сулфата⁴⁹ анјони су изузетно слаби нуклеофили што је предност при постизању високе регио- и стереоселективности. Електрофилност селенореагенса повећана је присуством јаке електрон-привлачне трифлатне групе као контра јона. Трифлатни анјон не поседује ни базна ни нуклеофилна својства, те је на тај начин спречена појава споредних реакција, као што је нуклеофилни напад контра јона на селенонијум-катјон и формирање адиционог производа реагенса на двоструку везу.

У зависности од положаја нуклеофила у односу на двоструку везу, овај тип реакција се може користити за синтезу од четворочланих до седмочланих хетероцикличних прстенова путем 4-*exo-trig*, 5-*endo-trig*, 5-*exo-trig*, 6-*endo-trig* или 7-*endo-trig* циклизације. Реакције селеноциклизације се углавном описују као једноставни процеси што је приказано на схеми 1, где је нуклеофил уједно и саставни део супстрата.

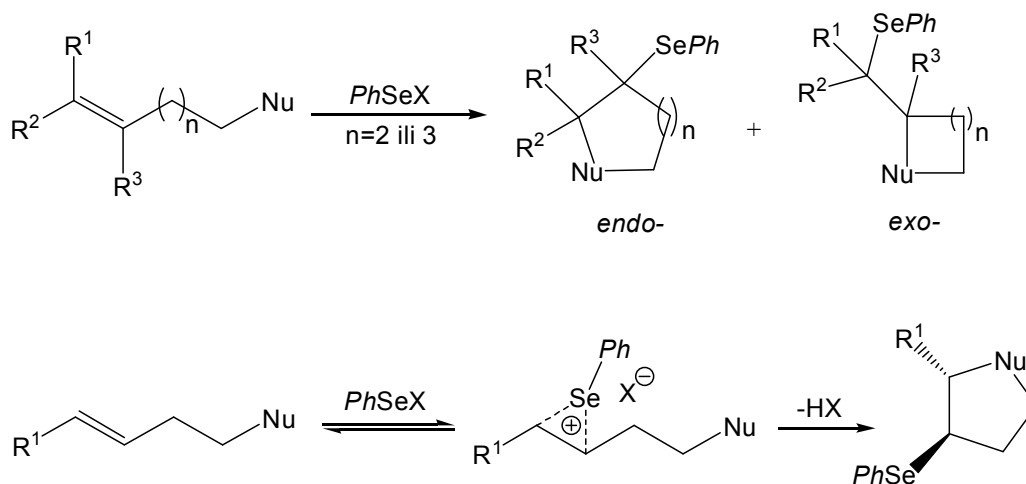


Схема 1.

Механизам саме адиције тече у два ступња. У првом долази до електрофилног напада органоселеновог реагенса на двоструку везу, при чему се формира селенонијум-катјон, а затим долази до нуклеофилног напада хидроксилне групе при чему се добија коначни производ. Који од ова два ступња одређује брзину реакције зависи најчешће од супституената на олефинском делу молекула као и на реагенсу и нуклеофилу. Такође, велики утицај представљају реакциони услови, као што су растварач и температура.⁵⁰ Најчешће, први ступањ је реверзибилан, тако да други ступањ реакције одређује стереохемију производа.

Што се тиче региоселективности ових реакција, установљено је да електронски фактори а не стерни, диктирају оријентацију напада нуклеофила на селенонијум-катјон, те се на нижим температурама добија производ Марковниковљеве адиције (кинетичка контрола реакције).⁵¹ Мада, на вишим температурама, могу се добити оба изомера, захваљујући реверзибилној природи ове реакције.⁵²

Детаљнији механизам ових реакција није довољно проучен и представља много сложенији процес од оног приказаног на схеми 1. Сам механизам ових реакција додатно се компликује сазнањем да адиција фенилселенил-халогенида на олефине може ићи преко формирања два

могућа интермедијера; селенијум-јона **1** или еписеленурана **2** (схема 2). Потврђено је постојање оба интермедијера која су уједно и окарактерисана од стране Garratt-а и Schmid-а.⁵³ Реакцијом етилена са *p*-толуенселенил-хлоридом потврђено је да се добија еписеленуран **3** (слика 4), док катјони **4** и **5** представљају неке од ретких забележених примера стабилних селенијум-јона. Важно је напоменути да је селенијум-јон **5** изолован и да је његова структура потврђена рендгенском структурном анализом.⁵⁴

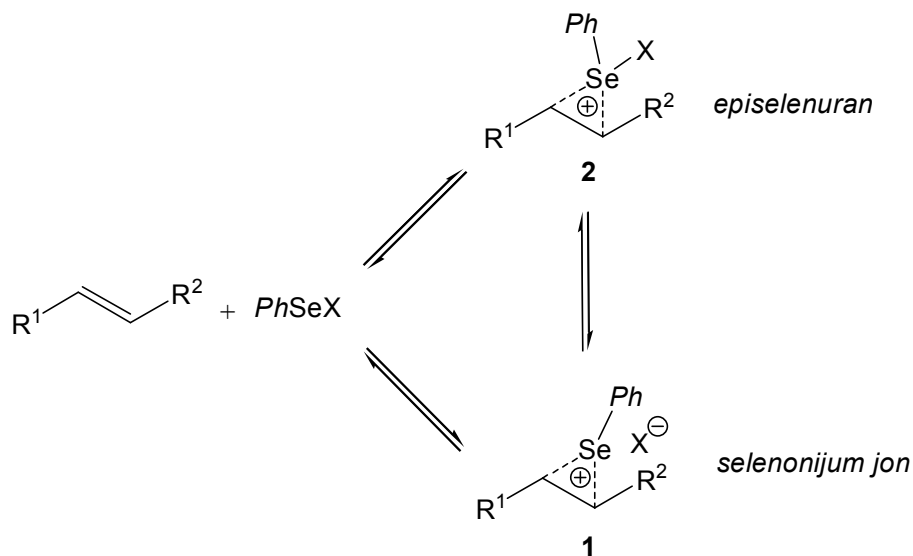
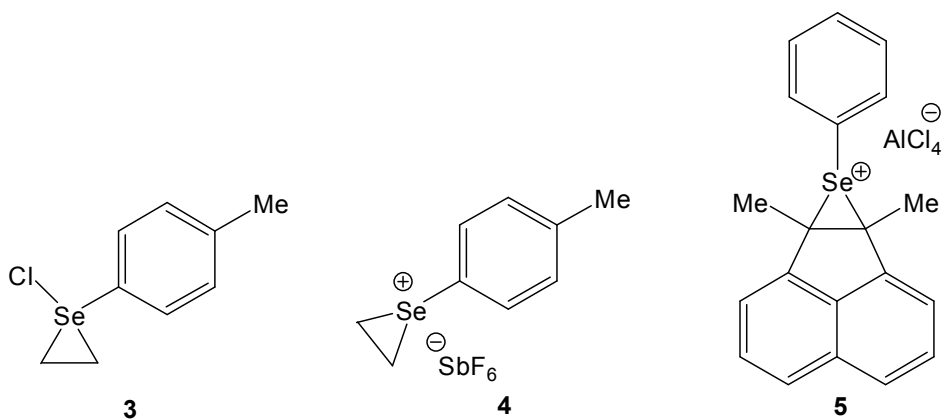


Схема 2.



Слика 4.

Такође, Houk и Wirth су теоријским прорачуном потврдили да је при асиметричној алкоксиселенацији хиралним селеновим електрофилима, формирање селенијум-јона изузетно егзотермна и брза реакција уколико је као контра јон у реагенсу присутан трифлатни или хексафлуорфосфатни јон.⁵⁵

Механизам овог типа реакције са неким од реагенаса са слике 1 детаљно је испитан.^{29b,56} Присуство хиралности у реагенсу доводи до појаве селективности, где реагенс напада стерно мање заштићену страну олефинског дела супстрата. Нападом електрофила на *si*- или *re*-страну супстрата могу настати два дијастереоизомерна селенијум катиона **6** и **7** (схема 3.). С друге стране, нападом реагенса на симетричне (*Z*)-алкене добијају се индетични селенијум-јони, те је стереоселективност одређена нападом нуклеофила.^{24d,57}

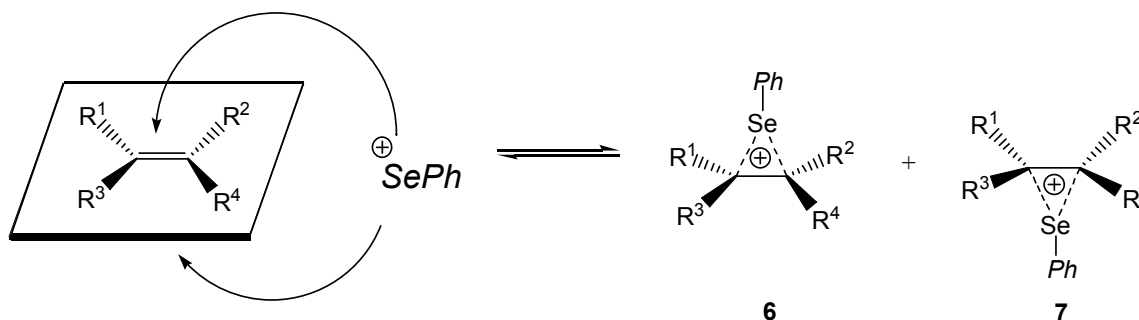


Схема 3.

Сматра се да је за високу стереоселективност коју постижу ови реагенси одговорна стабилизација прелазних стања при нападу нуклеофила на селенијум-катјон. Позитивна шаржа у молекулу се може стабилизovati и утицајем растварача, мада је познато да су интеракције између селена и растварача релативно слабе и често реверзибилне.⁵⁶ Супстрати који поседују ароматичне супституенте на двострукој вези супстрата, могу додатно стабилизovati прелазно стање π-π интеракцијама ароматичног супституента и арилног дела реагенса.

Додатни проблем у овим реакцијама представља чињеница да је примећено да је стварање селенонијум-катјона реверзибилан процес, те се код неких једноставнијих органоселенових једињења губи селективност, преласком једног катјона у други (схема 4).

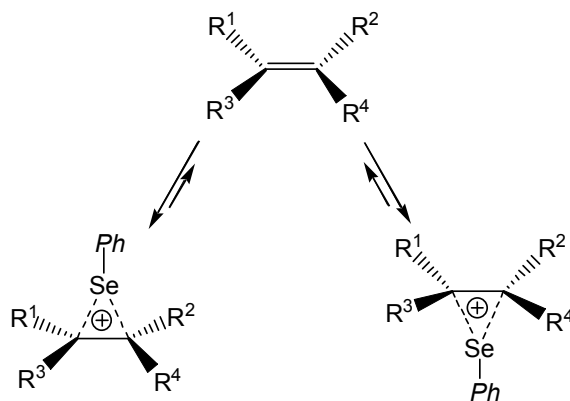


Схема 4.

NMR-Истраживањима халоселенације стирена још једном је потврђена Garrat-ова^{50,58} теза о изузетно компликованој равнотежи интермедијера, реактанта и производа у овом типу реакција. Као контра јони у реагенсу коришћени су хлорид и бромид. Иницијално формирање адукта Марковниковљеве оријентације изузетно је брзо, међутим, као и формирање равнотежне смесе са *anti*- Марковниковљевим региоизомером (схема 5).⁵⁹

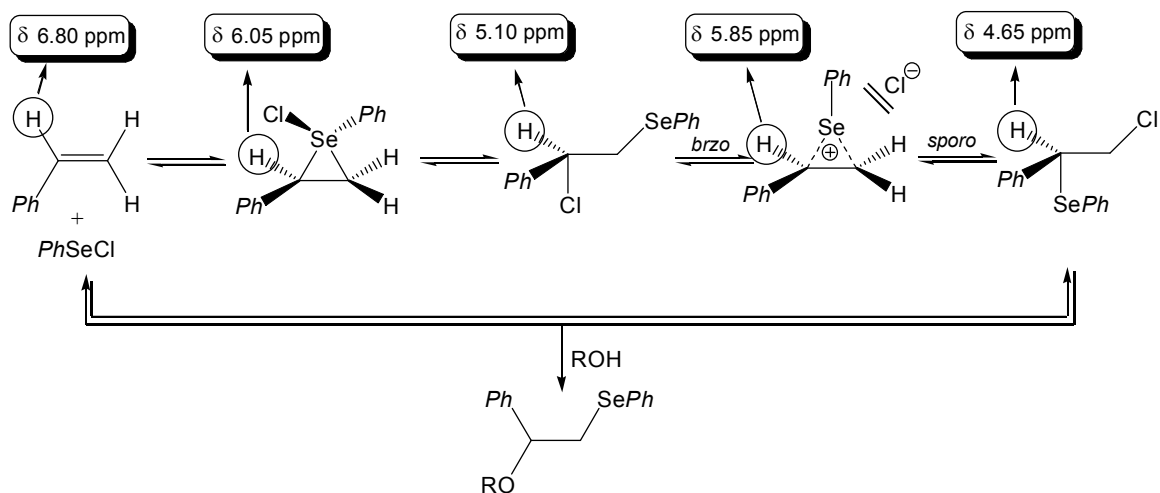


Схема 5.

Ствари се додатно компликују након објављивања рада Denmark-a⁶⁰ о трансферу селенионијум-катјона са једног олефина на други. Претпоставља се да је овај врло брзи трансфер селенионијум-катјона одговоран за губитак селективности у овим реакцијама. На схеми 6 приказан је пример „олефин-на-олефин“ трансфер фенилселено-групе.

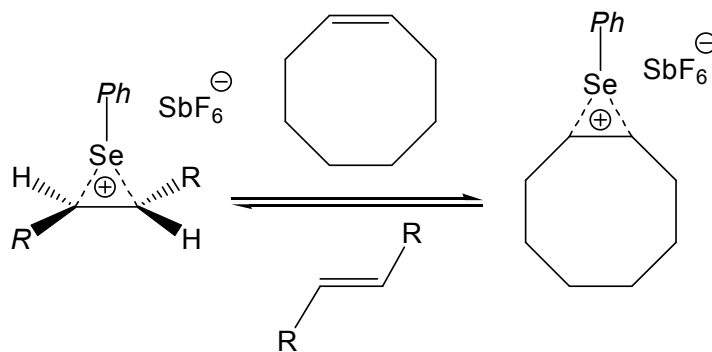


Схема 6.

Данас, захваљујући нешто бољем познавању механизма и могућих ограничења ових реакција, синтезом одговарајућих реагенаса и пажљивим подешавањем реакционих услова, могуће је извршити високо селективне синтезе цикличних етара високе енантиомерне чистоће.

1. Електрофилни органоселенови реагени са кисеоником у бочном ланцу

1. 1. 2-Супституисани селенобензил-деривати

Wirth је синтетизовао диселенид **8**⁶¹ који је, након претварања у одговарајући хирални селенов електрофил **9**, употребио у реакцијама циклизације неких олефина (схема 7). Прелиминарна истраживања су вршена под истим реакционим условима као и реакције асиметричне метоксиселенације олефина на којима је овај реагенс прво и примењен. Али, за разлику од реакција интермолекуларске селенације олефина, циклични производи су добијени у врло ниским приносима са врло лоше израженом стереоселективношћу. Након испитивања са различитим адитивима, установљено је да је присуство метанола као адитива есенцијално за постизање високих приноса цикличних производа, као и за успешан пренос хиралности са реагенса на формирану производ. Оно што је још значајније, јесте чињеница да није примећена конкурентност метанола као нуклеофила у овим реакцијама.^{26c,29d,62} Сматра се да метанол учествује у стабилизацији селенијум-јона, што је од пресудног значаја за остваривање стереоселективности ових реакција.

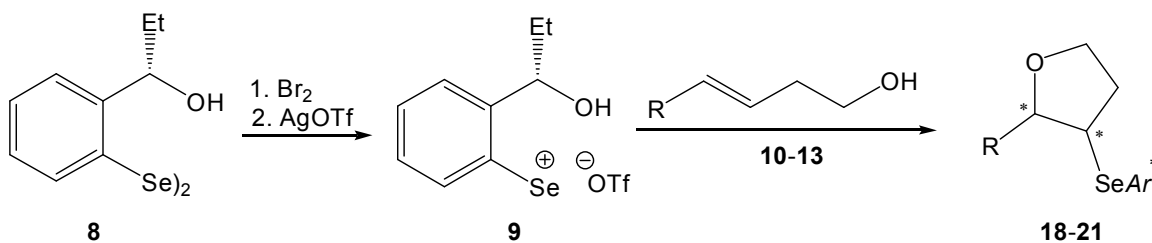
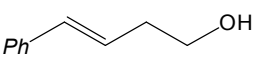
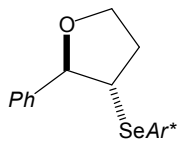
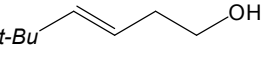
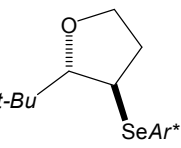
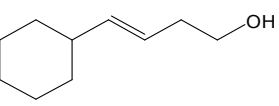
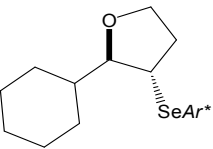
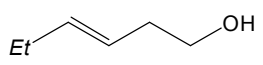
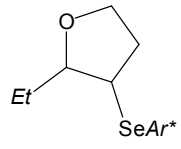
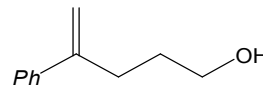
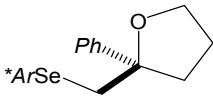
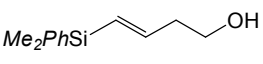
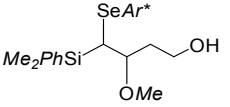
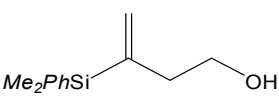
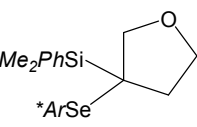
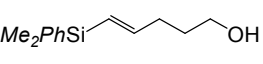
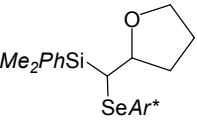


Схема 7.

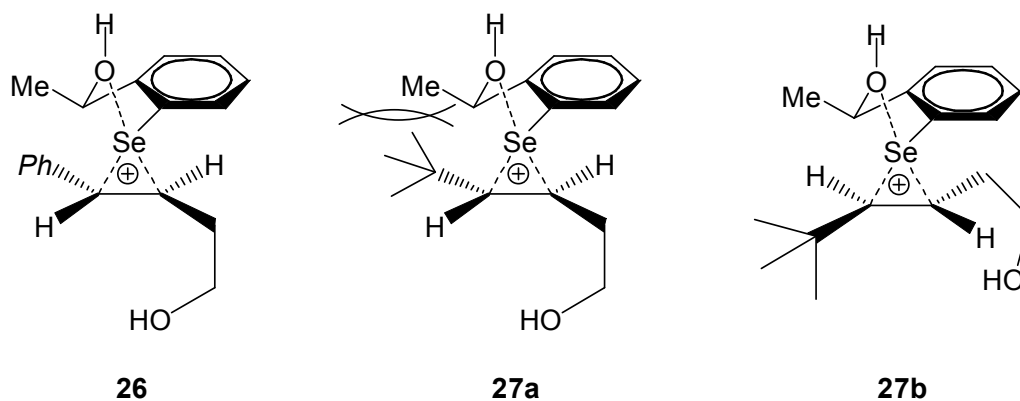
У табели 1 су приказани резултати овог истраживања на серији хомоалилних алкохола (**10-13**) код којих је дошло до затварања прстена 5-*endo*- процесом. Сам стереохемијски пут реакције циклизације са реагентом **9** је потпуно исти као и у реакцији интермолекуларне метоксиселенације са поменутиим реагентом.^{29b} У производу **18** је установљено да је конфигурација новонасталог хиралног центра на C(2)-атому, (*R*)-конфигурације, што одговара нападу електрофила са *re*-стране двоструке везе супстрата. Насупрот њему, нађено је да стереохемија производа **19** одговара нападу реагенса са *si*-стране. Прорачунима је установљено да интермедијерни селенонијум-јон производа **18** вероватно има структуру **26**^{29b} (слика 5), где након *anti*-напада нуклеофила на овакав јон долази до формирања производа (*R,R*)-стереохемије.

Табела 1. Циклизација серије хомоалилних алкохола са реагентом **9**.

Алкохол	Главни производ	Принос (%)	д.в. (%)
 10	 18	87	84
 11	 19	68	46
 12	 20	64	49
 13	 21	60	0
 14	 22	45	78
 15	 23	20	78
 16	 24	22	9
 17	 25	34	82

Два дијастереоизомерна селенијум-катјона која могу настати нападом реагенса **9** на алкохол **11** приказана су на слици 5. Код

интермедијера **27a**, који предствља производ напада реагенса са *re*-стрaне супстрата, може се уочити постојање стерних сметњи између *tert*-бутил-групе супстрата и реагенса, те се напад реагенса првенствено врши са супротне (*si*-стрaне) стране где су смањене стерне интеракције волуменозне *tert*-бутил-групе и супстрата (**27b**).



Слика 5.

Волуминознији бочни ланци код супстрата, као што је циклохексил код супстрата **12**, циклизују са оствареним дијастереомерним вишком од 49%, док присуство мање групе (на пример, етил-групе, у случају супстрата **13**), не показује селективност. У реакцији реагенса **9** са (*Z*)-4-фенил-3-бутен-1-олом није дошло до формирања цикличних производа, што говори о лошијој реактивности ових реагенаса ка алкенима (*Z*)-геометрије. Чак је и циклизација овог супстрата са фенилселенилтрифлатом дала ниске приносе (20%), док његов (*E*)-изомер циклизује са задовољавајућим приносом од 73%. Оно што је занимљиво, јесте да је производ **29** последица крајње неуобичајене за овај тип реакције, *syn*-адиције, док производ **30** представља типичан пример *anti*-адиције (схема 8).

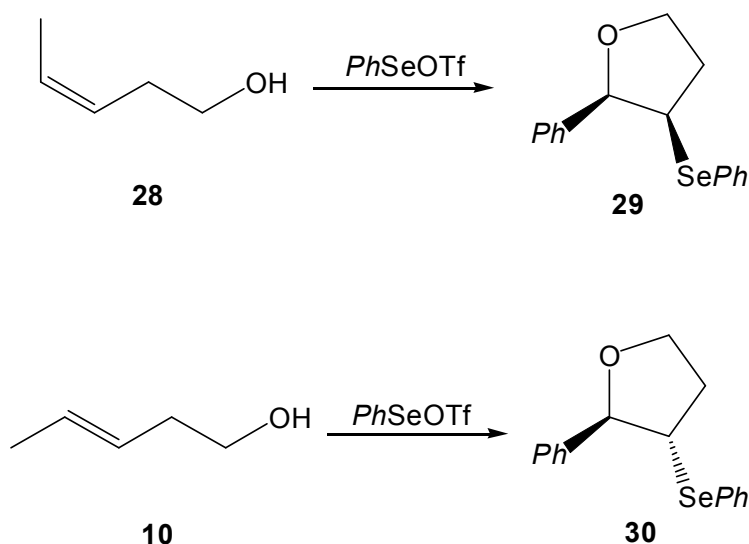


Схема 8.

Циклизацијом α,α -дисупституисаних алкена, као што је супстрат **14**, добијају се 2,2-дисупституисани тетраhydroфурански деривати са задовољавајућом дијастереоселективношћу. Сама циклизација се одвија по 5-ехо-реакционом путу што је последица стабилизације позитивне шарже на бензилном положају. Напад реагенса се дешава са *si*-страни алкена, што након напада нуклеофила *anti*-адицијом доводи до формирања (*R*) конфигурације бензилног C-атома.

Вршене су и реакције циклизације винил-силана **15**, **16** и **17** реагентом **9** уз присуство метанола као адитива. Винил-силани представљају веома занимљиве и лако доступне супstrate,⁶³ који реакцијом са реагентом **9** могу да дају производе са суседним силиконским и селенским функционалним групама, што додатно отвара могућности за велики број даљих трансформација у оквиру којих би ови типови једињења били одлични прекурсори у тоталним синтезама. У реакцији са супстратом **15** није дошло до појаве цикличних производа, већ је метанол извршио нуклеофилни напад на селенонијум-јон формирајући интермолекулски адициони производ **23**. Због постојања β -силиконског ефекта⁶⁴ извршена је адиција метанола, јер је нуклеофилни напад хидроксилне групе супстрата дефаворизован неповољном 4-ехо-циклизацијом. Винил-силани **16** и **17**

дали су цикличне производе 5-ехо-циклизацијом што је у сагласности са β -силиконским ефектом. Бољи приноси и селективност су изражени код супстрата **17**.

Калај супституисани алкени под истим реакционим условима не циклизују, већ код њих долази до супституције органокалајеве групе са арил-селено групом (схема 9).

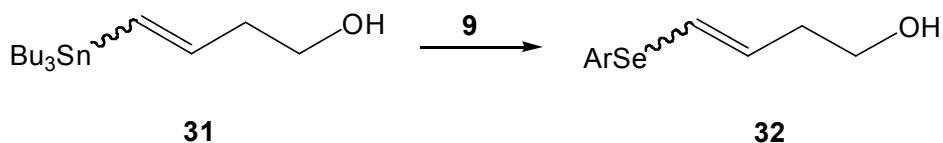
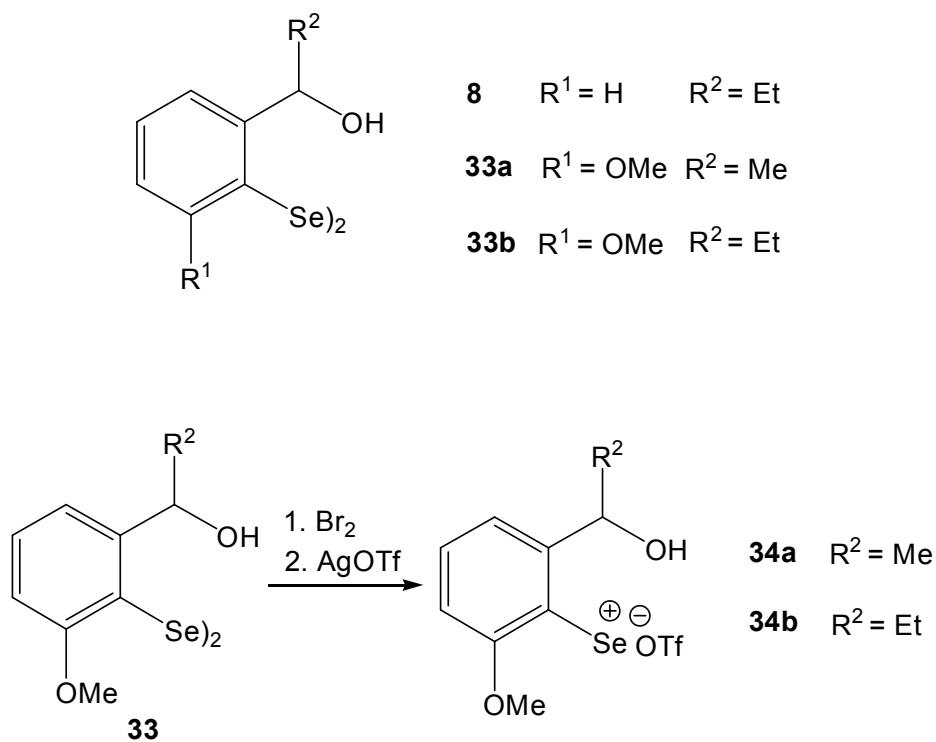


Схема 9.

1.2. 2,6- Дисупституисани селенобензил-деривати

Хирални диселениди C_2 симетрије са додатним бочним ланцем на другом *ortho*-положају показали су се као ефикасни реагенси у реакцијама селективне селенације. Извршена је модификација већ познатог реагенса, диселенида **8** (слика 6; $R^1 = \text{H}$) тако што су у *ortho*-положај уведене друге функционалне групе. Увођење метил- и трифлуорметил-групе (слика 6; $R^1 = \text{Me}, \text{CF}_3$) није довело до побољшања селективности ових реагенаса.⁴⁶ Међутим, уколико се у *ortho*-положају налази нека група која садржи хетероатом, долази до повећане селективности ових реагенаса. Подстакнут овим открићима, Wirth је извршио синтезу диселенида **33** и применио их на великом броју различитих незасићених супстрата.^{29a} Диселениди **33a** и **33b** су бромовањем трансформисани *in situ*, у одговарајуће селенотрифлате **34a** и **34b**, па затим супституцијом брома са AgOTf . Рендгеноструктурном анализом потврђено је да је у реагенсу **34** метокси-група та која ступа у

невезивну интеракцију са селеном, а не кисеоник из хиралног дела молекула, што је случај са реагенсима из претходног поглавља.



Слика 6.

Уколико се упореди селективност селенида **9** и **34a** (схема 10) при циклизацији (*E*)-хекс-3-енола, имајући у виду да циклизација супстрата са мањим супституентима на двострукој вези не доводи до жељене селективности, може се видети да је у случају селенида **34a** дошло до појаве нешто повишене селективности, док се са реагенсом **9** добија производ као рацемска смеша.^{29a}

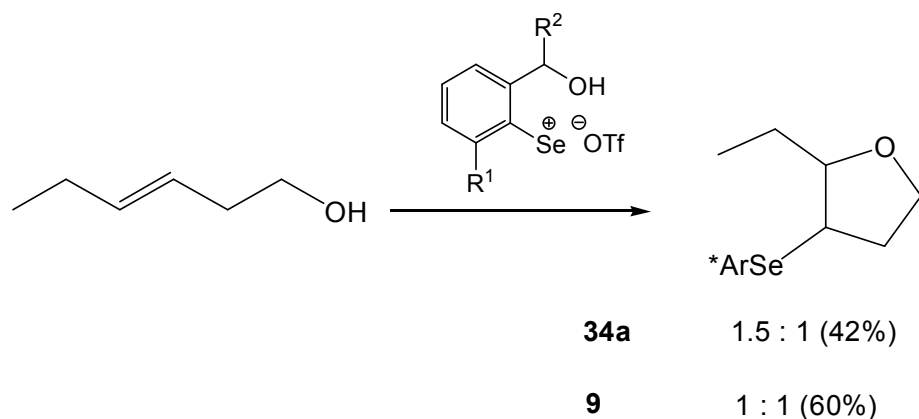
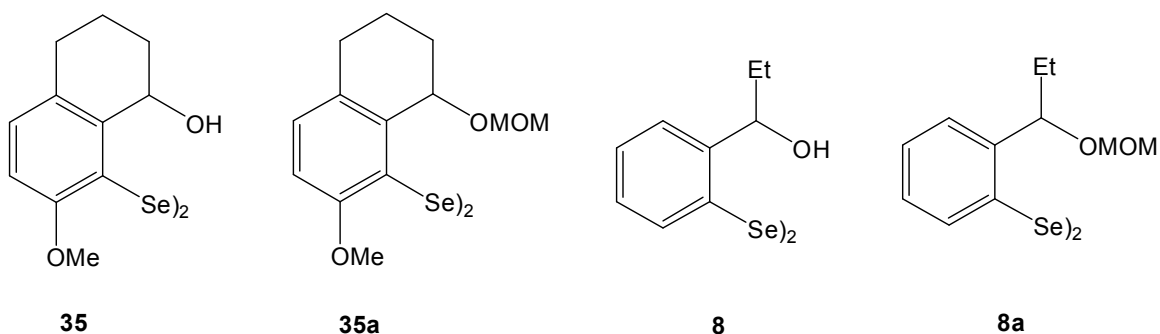


Схема 10.

Wirth је синтетизовао и диселенид **35** као ригиднију варијанту диселенида **33** (слика 7). Прелиминарним испитивањима на једноставнијим олефинима примећено је да, иако је селективност у реакцијама са овим реагенсима била врло висока, приноси адиционих производа били су умерени.⁶⁵ Ово се може приписати врло јакој интеракцији хидроксилне групе реагенса и селена, што доводи до смањеног афинитета реагенса ка двострукој вези супстрата. Из ранијих радова утврђено је да супституенти на кисеонику реагенса могу значајно утицати на реакцију,⁴⁶ а да метоксиметил-заштићена хидроксилна група (МОМ) доводи до високих приноса, а у неким случајевима и до повишене селективности саме реакције.⁶⁶ Да би се испитао утицај блокирања хидроксилне групе на селективност и приносе ових реакција, извршено је упоредно испитивање трифлатних селенских реагенаса (**35**-OTf, **35a**-OTf, **8**-OTf и **8a**-OTf) који су добијени од диселенида **35**, **35a**, **8** и **8a** (слика 7). У табели 2 издвојени су само резултати истраживања на незасићеним алкохолима као супстратима.

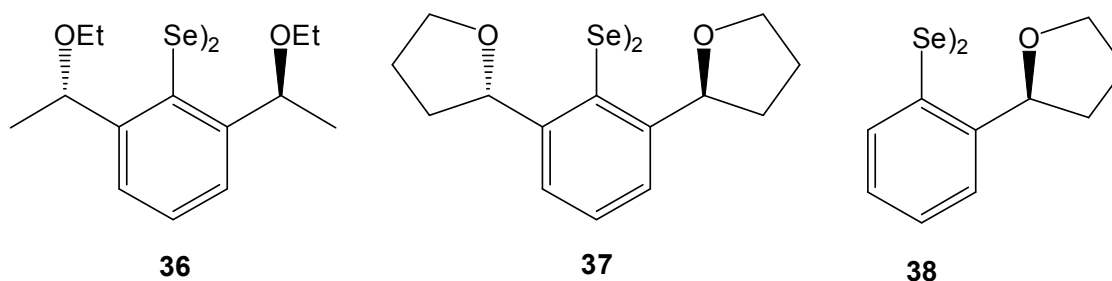


Слика 7.

Из резултата у табели 2 може се видети да присуство MOM-групе на кисеонику реагенса доводи до повећања приноса цикличних производа у односу на незаштићену хидроксилну групу у реагенсима **35-OTf** и **8-OTf**. При циклизацији алкенола **10** дошло је до благог снижавања селективности при коришћењу MOM заштићеног реагенса **35a-OTf** и **8a-OTf**.

Табела 2. Циклизација са реагенсима **8**, **8a**, **35**, **35a**.

Алколенол	Производ	Реагенс	Принос (%)	д.о.
 10	 SeAr*	8-OTf	87	92 : 8
		8a-OTf	88	85,5 : 14,5
		35-OTf	48	97,5 : 2,5
		35a-OTf	67	91,5 : 8,5
 14	 *ArSe	8-OTf	45	89 : 11
		8a-OTf	92	93 : 7



Слика 8.

Деведесетих година прошлог века Deziel је синтетизовао диселенид **36** (слика 8) C_2 симетрије, и применио га у реакцијама метоксиселенације алкена.²⁶ Охрабрен овим резултатима, Deziel је извршио прелиминарна испитивања селективности овог реагенса на реакцијама затварања прстена *trans*-6,6-диметил-4-хептен-1-ола (**39**; схема 11). Незасићени алкохол **39** додат је у раствор реагенса **36** у метилен-хлориду на $-78\text{ }^\circ\text{C}$ и циклични производи **40** и **41** су се формирали готово тренутно у односу 2:1 (схема 11). Под аналогним реакционим условима у реакцијама селенометоксилације олефина остваривана је одлична селективност.^{26d}

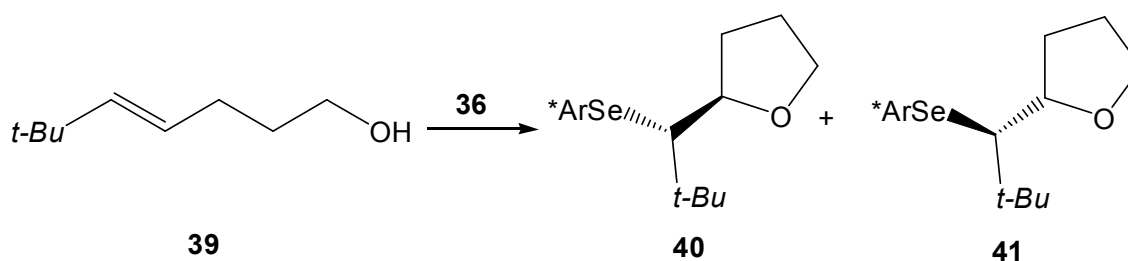


Схема 11.

Даљим истраживањем утврђено је да додавање мање количине метанола у реакциону смесу доводи до драматичног повећања селективности ове реакције (табела 3). Из резултата у табели 3 може се видети да су најбољи резултати постигнути у метилен-хлориду као растварачу уз додатак 2,5% метанола и реакционој температури од $-90\text{ }^\circ\text{C}$. Уместо метанола, као помоћни растварач, може се употребити и 2-

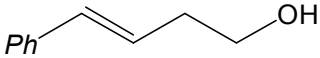
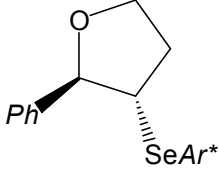
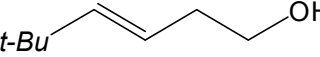
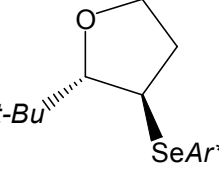
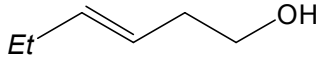
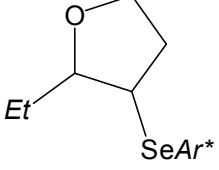
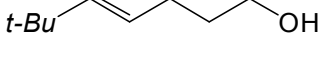
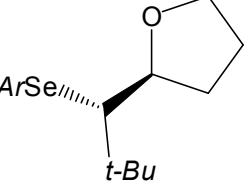
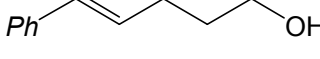
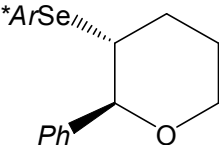
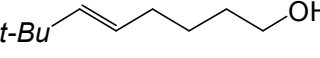
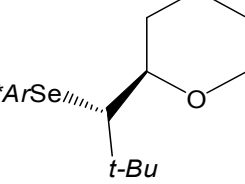
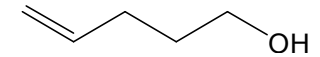
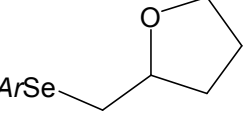
пропанол. Повишење реакционе температуре, као и промена растварача, доводи до смањене селективности ове реакције. Занимљиво је да присуство метанола као потенцијалног нуклеофила не доводи до конкуренције са унутрашњим нуклеофилом,⁶⁷ мада повишење концентрације метанола доводи до смањене селективности. Сматра се да је у присуству метанола, реактивна врста селеноестар ArSeOMe који, из још увек непознатог разлога, испољава бољу фацијалну селективност ка супстрату од одговарајућег трифлуорметансулфоната.⁶⁸

Табела 3. Утицај растварача и температуре на циклизације алкенола **39** са реагентом **36**.

Растварач	Помоћни растварач ^a	T (°C)	Однос 40:41	Принос (%)
CH_2Cl_2	THF	-78	2 : 1	85
CH_2Cl_2	MeOH	-78	9 : 1	89
CH_2Cl_2	MeOH	-90	11,4 : 1	86
CH_2Cl_2	MeOH	0	4 : 1	
PhCH_3	THF	-78	2 : 1	
PhCH_3	MeOH	-78	3 : 1	
Et_2O	THF	-78	1 : 1	
Et_2O	MeOH	-78	4 : 1	88

^a-растварач коришћен за прављење 2M раствора AgOTf

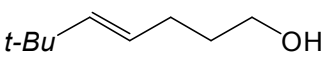
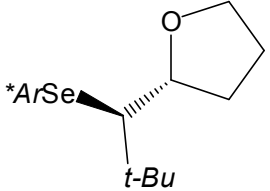
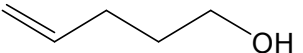
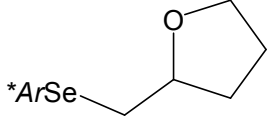
Табела 4. Циклизације серије алкенола са реагентом **36** на $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ уз метанол као помоћни растварач.

Алкенол	Главни производ	Принос (%)	Однос изомера
 10		92	12 : 1
 11		77	12 : 1
 13		73	2 : 1
 39		89	9 : 1
 42		95	29 : 1
 43		77	8 : 1
 44		96	2,3 : 1

Након оптимизације услова ове реакције, извршене су реакције циклизације на серији Δ^3 -, Δ^4 - и Δ^5 - незасићених алкохола, а резултати овог истраживања приказани су у табели 4. Уочено је да реагенс **36** испољава врло високу фацијалну селективност код алкена који на двострукој вези имају фенил-групу или неку волуминозну групу, као што су *tert*-бутил- или циклохексил, док је присуство неких мањих група доводило до смањене селективности реагенса (табела 4, алкенол **13**). Сходно томе, и циклизација терминалних олефина испољава лошију селективност него у случају нетерминалних олефина (табела 4, алкенол **44**). Занимљиво је да заменом *tert*-бутил-групе фенил-групом (табела 4, алкенол **11** насупрот **10**) долази до појаве обрнуте фацијалне селективности реагенса која још увек није објашњена. Циклизациом алкенола **13** са овим реагенсом постигнут је мањи пораст селективности у односу на циклизације са реагенсима **9** и **34a** (схема 10).

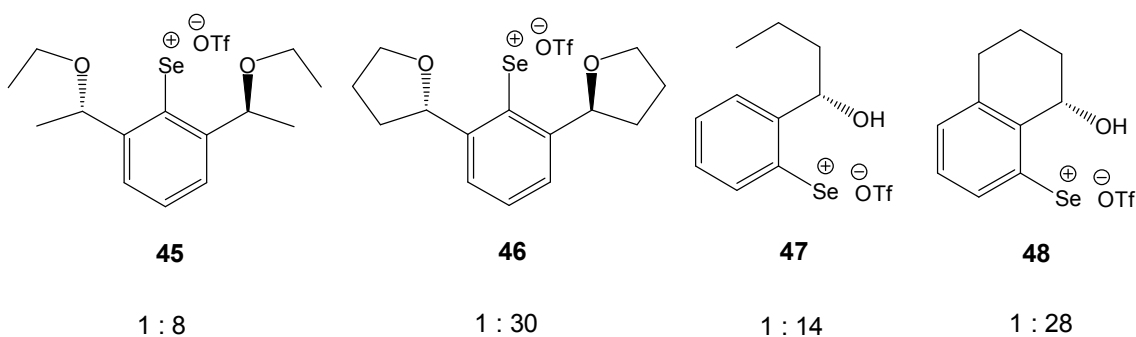
Реагенс **37** (слика 8) је синтетизован као покушај да се направи структурно ригиднија варијанта реагенса **36**, а затим су извршена упоредна испитивања са ова два реагенса не би ли се утврдио ефекат повишења ригидности у реагенсу на селективност саме реакције. Диселениди **36** и **37** су *in situ* претворени у одговарајуће трифлуорметансулфонат деривате и са њима су извршене реакције циклизације на температури од -78 °C у метилен-хлориду као растварачу и у присуству метанола. У свим случајевима реагенс **37** је показао бољу селективност у односу на реагенс **36**.^{26a} Резултати овог истраживања на супстратима **39** и **44** приказани су у табели 5.

Табела 5. Циклизација алкенола **39** и **44** са реагенсима **36** и **37**.

Алкенол	Главни производ	Реагенс	Однос и принос изомера
 39		36	9 : 1 (89%)
		37	15 : 1 (61%)
 44		36	2 : 1 (96%)
		37	10 : 1 (84%)

Реагенс **38** (слика 8) синтетизован је као покушај да се докаже да је присуство C_2 симетрије у молекулу пресудно за остваривање високе фацијалне селективности реагенса **37**. У реакцији алкенола **44** са трифлуорметансулфонатним дериватом диселенида **38** постигнут је однос дијастереоизомера 2:1, док је са реагенсом **37** он износио 10:1.

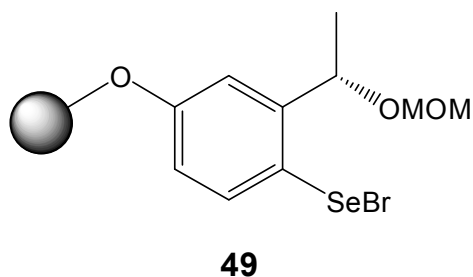
На слици 9 приказан је још један пример како ригидност бочног низа у прстену реагенса утиче на селективност саме реакције,^{26,46} на којој су приказани односи добијених изомера у реакцији метоксиселенације стирена. Из резултата се може приметити да редукована конформациона флексибилност у хиралном делу супстрата доводи до појаве боље селективности (реагенси **46** и **48**, на супрот **45** и **47**).



Слика 9.

1.3 Полимерно везани селенореагенси на чврстој подлози

Wirth је синтетизовао хирални селенски реагенс на чврстој подлози **49** (слика 10) и употребио га у стереоселективним циклизацијама неких алкенола.⁶⁹ Као подлогу је користио полистирен, TentaGel или мезопорозни силика-гел. Резултати овог истраживања приказани су у табели 6. Предност ове методе се огледа у томе што се након одвајања производа са подлоге, целокупно пречишћавање производа заснива на једноставној филтрацији и испирању са смоле.



Слика 10.

Табела 6. Циклизација алкенола **10** и **14** са реагентом **49**.

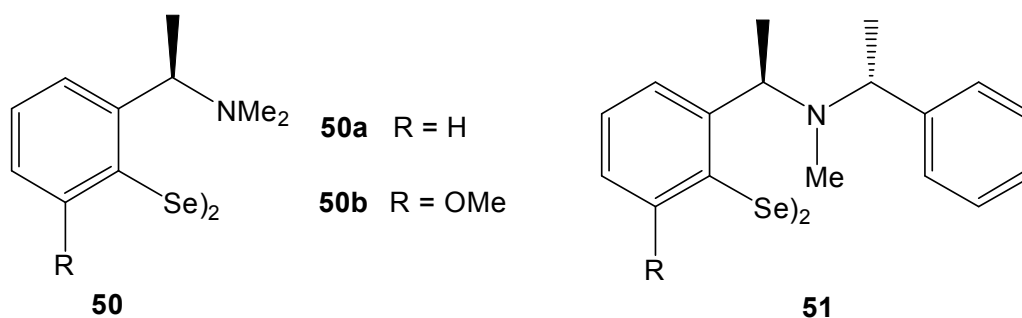
Алкенол	Главни производ	Принос	Однос енантиомера
10		- 58%	9 : 1 (80% е.в.) ^a 6 : 1 (71% е.в.) ^b
14		- 54%	4 : 1 (60% е.в.) ^a 3 : 1 (53% е.в.) ^b

a-мезопорозни силика гел као чврста подлога б-полистирен као чврста подлога

2. Електрофилни органоселенови реагени са азотом у бочном ланцу

2.1. 2-Супституисани селенобензил-деривати

Иако је Wirth још 1995. међу првима синтетизовао реагенс овог типа **50** (слика 11) због постојања могућности инверзије на азотовом атому, у асиметричним синтезама се данас радије користе циклични амини C_2 симетрије као амински део реагенса.



Слика 11.

Тиессо је синтетизовао диселенид **51**⁷⁰ (слика 11) који представља модификацију реагенса **50**, где је једна од метил-група супституисана волуминознијом 1-фенилетил-групом, што је довело до успоравања процеса инверзије на азотовом атому. Након претварања диселенида **51** у одговарајући сулфат са амонијум-персулфатом, тестирао је његову селективност у циклизацији алкенола **10** и **52** (схема 12). Реакције су извођене на собној температури у диетил-етру као растварачу и метанолу као помоћном растварачу, у односу 3:1.

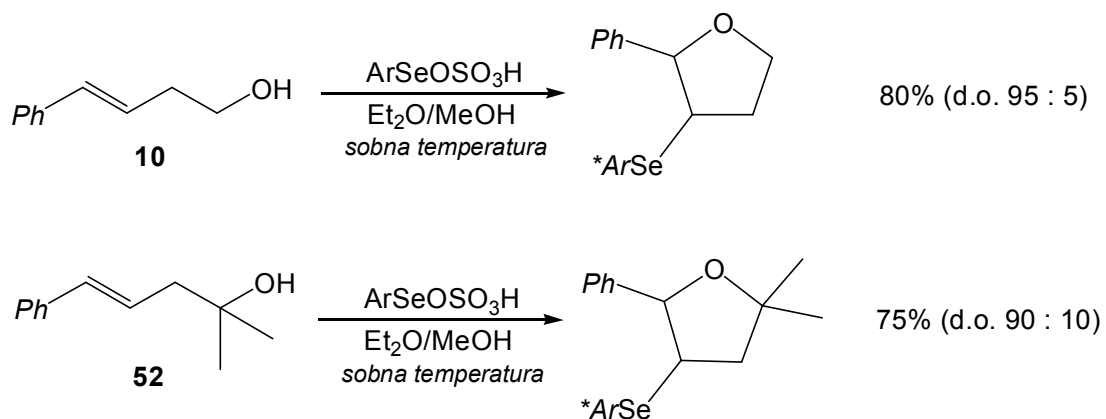


Схема 12.

S. Tomoda је синтетисао хиралне селено реагенсе **54-57** (схема 13).⁷¹ Секундарни амини C_2 симетрије **A-D** коришћени су као извори хиралности у реагенсима **54-57**. На схеми 13 приказана је синтеза ових реагенаса. Амин **A** има бинафтилни скелет као саставни део пиролидинског прстена, док амини **B** и **C** имају две флексибилне „руке“ са етарским кисеоником. Амин **D**, који се лако синтетизује из природног шећера D-манитола,⁷² има два диоксанова прстена у бочном низу реагенса. Диселениди **54-57** се синтетизују из 2,2'-диселено-*bis*(бензил-хлорида)^{30a} и одговарајућег амина у умереним приносима.

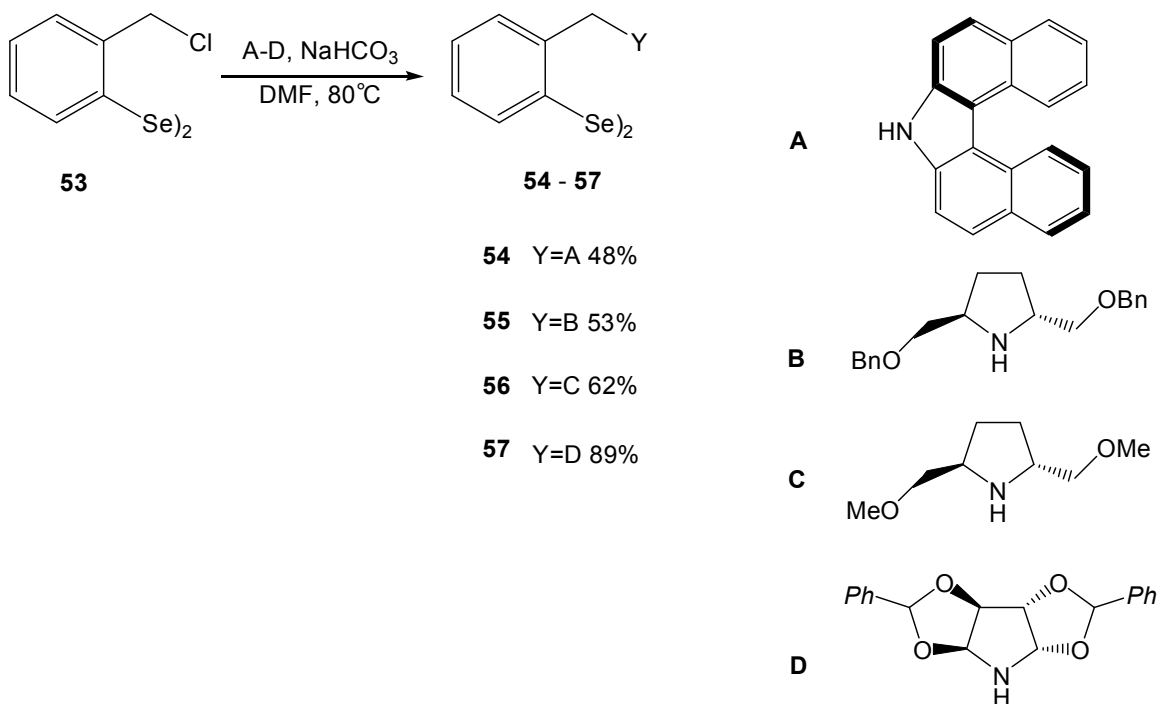


Схема 13.

Међу поменутиим реагенсима, реагенс **57** има предност над осталима јер се добија у највишем приносу, где се, уз малу модификацију методе (додатком KI у реакциону смесу) добијају приноси и до 99%. Такође, амински део се једноставно може добити из јефтиног, природног производа D-манитола, што целу ову методу чини врло јевтином. Поред тога што се синтеза реагенса **57** може вршити у већим количинама, он се показао и као најбољи реагенс у асиметричним синтезама овог типа у односу на остала три, због повећане ригидности његовог бочног ланца, услед чега је при стабилизацији селенонијум-катјона отежана изомеризација поменутог.

Ефикасност ових реагенаса тестирана је на реакцији асиметричне метоксиселенилације (*E*)-фенилпропена. Пре употребе било је потребно да се са бромом диселениди претворе у одговарајуће високо реактивне селенил-бромиде. Реакција реагенса, олефина и метанола извођена је на собној температури, јер је претходно утврђено да снижавање реакционе температуре доводи до инхибиције реагенса. Под овим условима добијен је само један региоизомер, α-метокси-β-селенелил производ, уз најбољу

остварену селективност са реагентом **57** од д.в. 52%. У циљу повећања дијастереоселективности, асиметричне реакције је било неопходно вршити на што нижој температури. Међутим, снижавање реакционе температуре доводи до смањења реактивности хиралног селено-реагенса. Да би се решио овај проблем, синтетизована је серија реагенаса типа **57** са различитим контра јонима, реакциом селенил-бромида **57** са одговарајућим солима сребра (AgClO_4 , $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$, AgBF_4 , AgPF_4 , AgSbF_6).

Ова новонастала органоселенова једињења показала су се као реактивнији реагенси од одговарајућих бромида, што је омогућавало извођење реакција на нижим температурама. Када се као контра јон користио перхлорат, било је примећено да дијастереоселективност расте са 52% за бромид, на 80%. Најбољи резултати су постигнути када је контра јон хексафлуорфосфатни јон. На основу ових резултата можемо закључити да снижавањем нуклеофилности контра јона долази до пораста електрофилности реагенса, самим тим и до његове селективности.

S. Tomoda је затим применио овај реагенс на реакцијама асиметричне интрамолекулске оксиселенизације незасићених алкохола и киселина.⁷³ Као реагенс је коришћен одговарајући хексафлуорфосфатни селенид који је добијен из диселенида **57** (схема 14). У табели 7 су приказани само резултати асиметричних селеноетерификација серије моносупституисаних, као и ди- и три-супституисаних Δ^3 -, Δ^4 - и Δ^5 -алкенола, са овим реагентом. Реакције су готово тренутне чак и на $-100\text{ }^\circ\text{C}$ при чему се остварују умерени приноси.

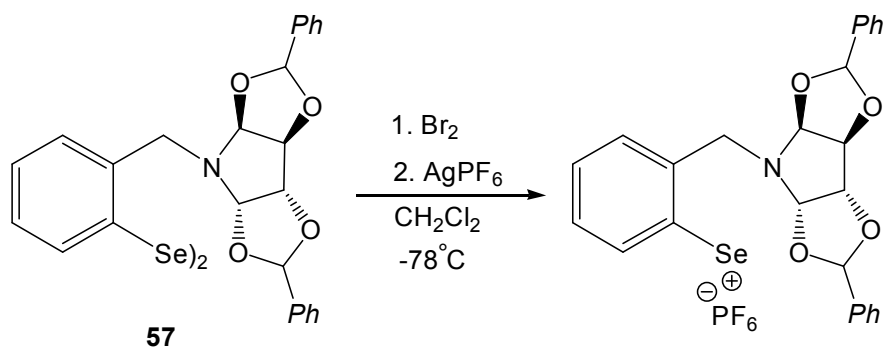
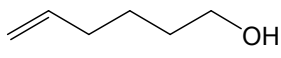
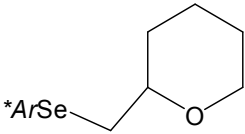
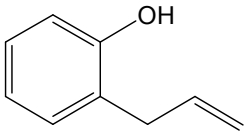
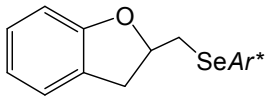
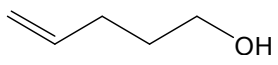
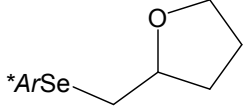
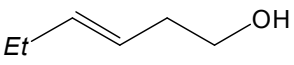
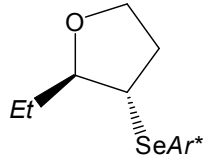
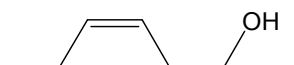
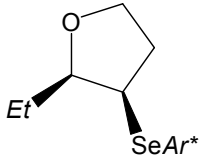
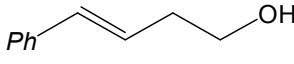
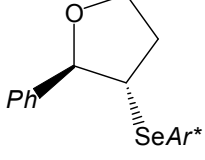
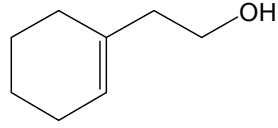
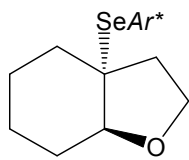


Схема 14.

Табела 7. Циклизације алкенола са хексафлуорфосфатним селенидом диселенида **57**.

Алкенол	Главни производ	Принос (%)	д.в. (%)
 58		80	59
 59		83	13
 44		100	22
 13		86	>98
 60		71	56
 10		88	94
 61		62	13

Занимљиво је да се циклизацијом пентенола **44** добија петочлани циклични етар као једини производ. Циклизацијом моносупституисаних

алкенола **58**, **59** и **44** (табела 7) овом методом, није дошло до појаве значајније дијастереоселективности, јер је реагенсу код ове врсте алкенола теже да "препозна" две различите стране молекула (дијастереофацијална селективност). Много бољи резултати су постигнути са дисупституисаним алкенолима **13**, **60** и **10** (табела 7).

Утврђено је да се већа селективност постиже уколико је олефински део молекула (*E*)-, а не (*Z*)-геометрије, где је асиметрична интрамолекулска селеноетерификација (*E*)-хекс-3-ен-1-ола дала много боље резултате по питању дијастереоселективности него одговарајући (*Z*)-изомер (98% **13**; 56% **60**, табела 7). Ова разлика у селективности је у сагласности са већ примећеном селективношћу у случају метоксиселенизације (*E*)- (*Z*)-*p*-метилстирена.^{27b} Као једини представник трисупституисаних алкенола коришћен је алкенол **61** који садржи циклохексенов прстен. Циклизацијом овог супстрата остварени су умерени приноси, али врло лоша селективност.

Диселенид **57** (схема 14) има хирални пиролидинов прстен C_2 симерије у *орто*-положају у односу на селен,^{27b,d} за који се претпоставља да је одговоран за испољену селективност овог реагенса. Сматра се да се хиралност са пиролидоновог прстена реагенса може пренети на реакциони центар супстрата путем врло јаке Se–N невезивне интеракције у самом реагенсу.^{27b,d,40,74}

2.2. Реагенси на бази камфора

Диселенид **62a** (схема 15), врло једноставно се добија у једном кораку реакциом између (*R*)-(+)-камфора и елементарног селена.^{28b} Кето-група у положају 2 омогућава врло лаку даљу трансформацију реагенса, при чему се крајње једноставно могу увести различите групе у непосредну близину селена. На пример, увођење неке волуминозне групе доводи до промене стерних карактеристика реагенса и његовог афинитета ка стерно приступачнијим деловима супстрата, што резултује већом селективношћу реагенса. Такође, увођење супституената који могу да се координују са

селеном интрамолекулским водоничним везама, или интерагују неvezивним селен-хетероатом интеракцијама, могу довести до повећане стабилности интермедијерног селенијум-јона. Исто тако, увођење групе која може ступити у интеракцију са нуклеофилом може помоћи довођење нуклеофила у одређен положај пре почетка нуклеофилног напада, што је често од пресудног значаја за стваривање селективности ових реакција.

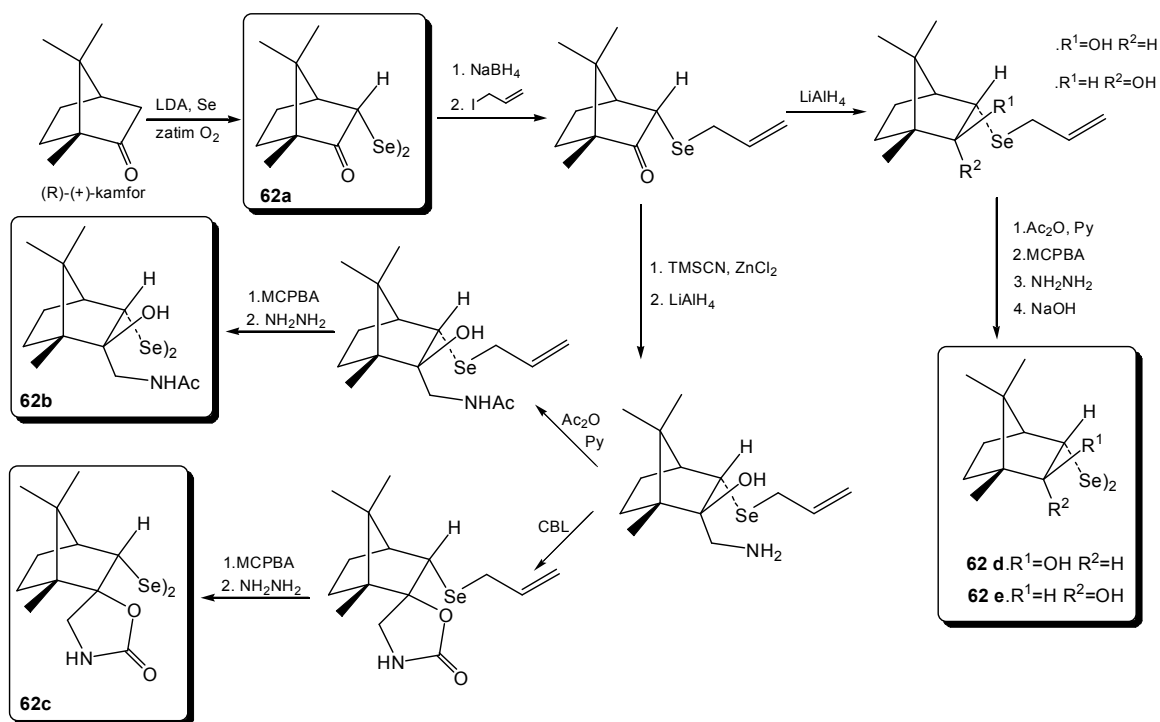


Схема 15.

Реакције циклизације извођене су са селенил-хлоридима **63a-e** (схема 16) који су добијени из одговарајућих диселенида **62a-e** у реакцији са сулфонил-хлоридом (SO₂Cl₂). Добијање одговарајућег трифлата није било неопходно, јер се и хлорид показао као врло реактиван реагенс.

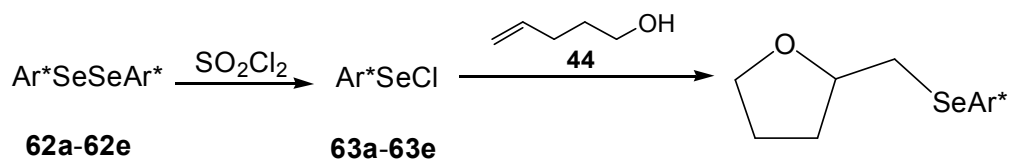


Схема 16.

У табели 8 приказани су резултати циклизације пент-4-ен-1-ола са селенил-хлорида у метилен-хлориду на $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Интересантно је да је реагенс **63a**, који садржи 2-кето-групу, показао врло лошу дијастереоселективност при циклизацији пентенола (однос изомера 58:42), док при реакцији метоксиселенације различитих олефина показује одличне резултате.⁷⁵ Његов спирооксазилидинон аналог **63c** остварио је најбоље резултате у селективности уз остварене задовољавајуће приносе. Додатни експерименти открили су да повишење реакционе температуре доводи до смањења дијастереоселективности, док снижавање температуре до $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ у неким случајевима доводи до повећања исте. Употреба других растварача као што су етар, толуен и метанол дала је лошије резултате, док је употреба триетиламина резултирала појавом сложеније реакционе смеше. Захваљујући овим истраживањима утврђено је да су се као најбољи реакциони услови показали температура од $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$, метилен-хлорид као растварач и реагенс **63c** који остварује најбољу селективност. Искористивши ове чињенице Вак и сарадници извршили су циклизацију серије алкенола и резултати овог истраживања приказани су у табели 9.

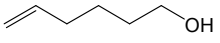
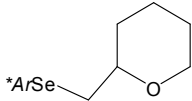
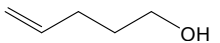
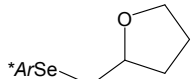
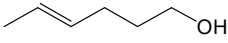
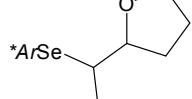
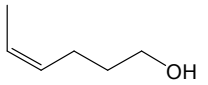
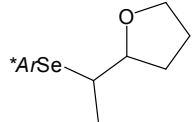
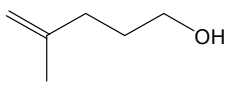
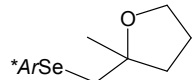
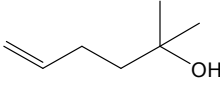
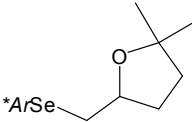
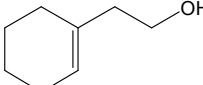
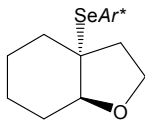
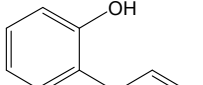
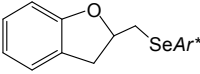
Табела 8. Циклизација алкенола **44** са реагенсима **63a-e**.

Реагенс	Приноси (%)	д. о.
63a	57	58 : 42
63b	66	71 : 29
63c	89	90 : 10
63d	99	52 : 48
63e	82	65 : 35

Из резултата у табели 9 може се видети да су на широком спектру различитих супстрата остварени умерени до одлични резултати. Генерално,

нешто бољи резултати постигнути су са моно- и 1,2-дисупституисаним алкенолима. При циклизацији (*E*)-хекс-4-ен-1-ола под овим реакционим условима долази до формирања смесе петочланих и шесточланих цикличних производа који су последица *exo*- и *endo*-циклизације овог Δ^4 -алкенола. Третирање реакционе смесе са каталитичком количином *p*-толуенсулфонске киселине доводи до потпуне трансформације супстрата у одговарајући *exo*-циклични етар.

Табела 9. Циклизације алкенола са реагентом **63c**.

Алкенол	Главни производ	Принос (%)	д.о. (%)
 58	 *ArSe	96	87:13
 44	 *ArSe	87	84:16
 64	 *ArSe	92	85:15
 65	 *ArSe	80	95:5
 66	 *ArSe	93	71:29
 67	 *ArSe	61	84:16
 61	 SeAr*	73	57:43
 59	 SeAr*	93	92:8

Стереохемија ових реакција превасходно је одређена почетном фазом, тј. електрофилним нападом реагенса на двоструку везу алкенола, при чему могу настати оба, или пожељније, један од два могућа дијастереоизомерна селенијум-катиона. Ради остваривања боље селективности, овај ступањ захтева ниску температуру. Други ступањ реакције је стереоспецифични *anti*-напад нуклеофила на селенијум-катион и представља повратан процес. У зависности од услова реакције и стерних карактеристика супстрата формираће се различити односи *exo*-, *endo*- и адисионих производа. Овај ступањ реакције је под термодинамичком контролом реакције (схема 17).

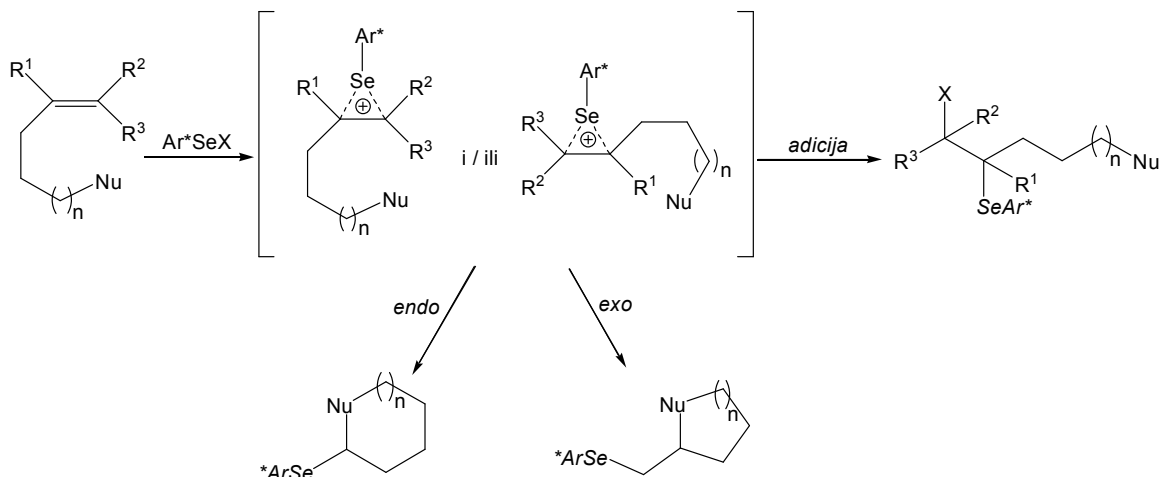


Схема 17.

Апсолутна конфигурација цикличног етра насталог циклизацијом пентенола одређена је деселенизацијом, где је утврђено да деселеновани производ поседује *S*-конфигурацију хиралног центра, што доводи до закључка да одговарајући селеноетар поседује *R*-конфигурацију (схема 18).

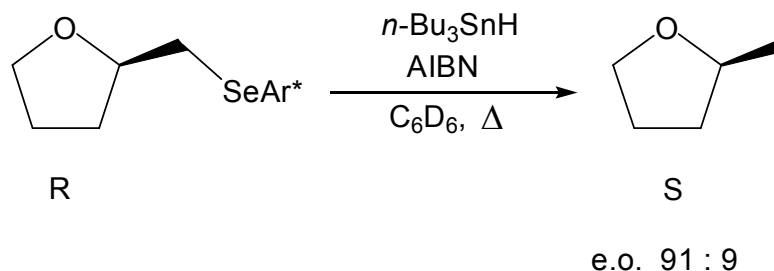
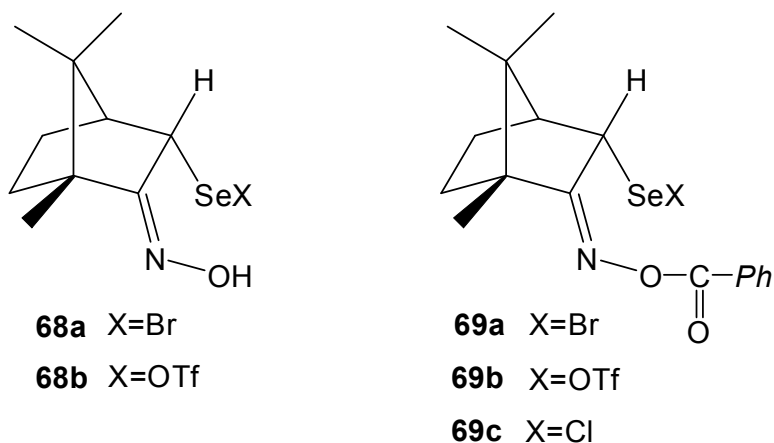


Схема 18.

Веск је након успешних почетних истраживања алкоксиселенација са камфор селенидима **63a-e** извршио синтезу нових селенских реагенаса на бази камфора **68** (a,b) и **69** (a,b,c) (слика 12).⁷⁶ Селенореагенс **68**, који садржи слободну хидроксилну групу, синтетизован је са идејом да ће управо она учествовати у координацији са позитивно наелектрисаним селеном и на тај начин учинити интермедијерни селенијум-јон стабилнијим, што је уједно и предуслов за остваривање жељене селективности.

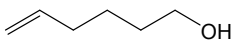
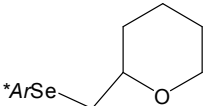
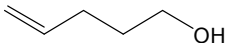
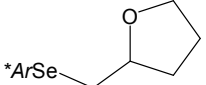
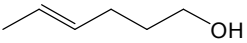
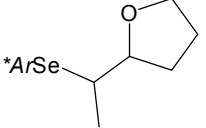
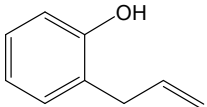
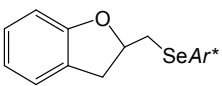


Слика 12.

Селенил-бромиди **68a** и **69a** показали су се као лоши реагенси за циклизацију незасићених алкенола, при чему, или није уопште дошло до формирања цикличних производа, или су њихови приноси били изузетно ниски, док је реагенс **69b** давао смесу производа коју је било тешко раздвојити. Најбољи приноси цикличних етара постигнути су са реагенсима

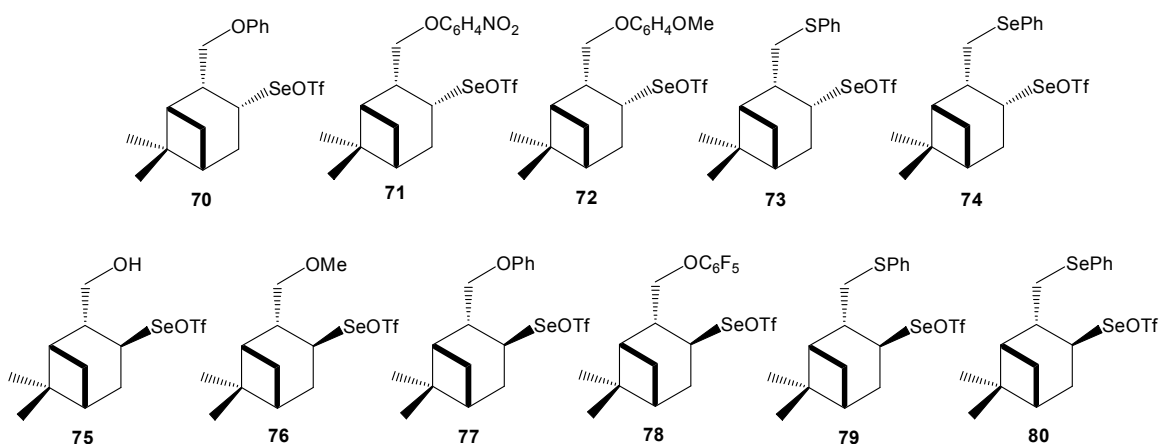
68b и **69c**, а резултати ових истраживања приказани су у табели 10. Иако су се ови реагенси показали као врло ефикасни при метоксиселенацији алкена,⁷⁶ у реакцијама циклизације испољили су врло лошу селективност. Ова разлика селективности у двама врло сличним реакцијама, само још једном потврђује чињеницу да се о самом механизму ових реакција врло мало зна.

Табела 10. Циклизација алкенола са реагенсима **68b** и **69c**.

Алкенол	Главни производ	Реагенс	Принос (%)	д.о. (%)
 58		68b	54	57:43
		69c	61	60:40
 44		68b	55	60:40
		69c	63	67:33
 64		68b	-	-
		69c	99	71:29
 59		68b	74	53:47
		69c	72	66:34

2.2.1 Остали реагенси на бази терпена са хетероатомом у бочном ланцу

Поред деривата камфора, као хирални селенски електрофили могу се користити и деривати неких других терпена, као што су каран и пинан. Реагенси синтетизовани на бази карана и пинана, иако структурно не припадају овде, јер у бочном ланцу садрже кисеоник, сумпор и селен, ипак ће овде бити представљени као логичан наставак приче о терпенским реагенсима.



Слика 13.

На слици 13 приказани су хирални селенови реагенси, деривати пинана, који су добијени из одговарајућих диселенида већ познатом методом приказаној на схеми 19.⁷⁷ Ови реагенси употребљени су у реакцији циклизације *ortho*-алилфенола и резултати овог истраживања приказани су у табели 11. Најбољи резултати по питању селективности ових реакција постигнути су са реагенсима **78** (који у бочном ланцу поседује OC_6F_5 -групу) и **80** (са SePh групом у бочном ланцу). Иако су показали добру селективност, приноси ових реакција су умерени, до ниски.

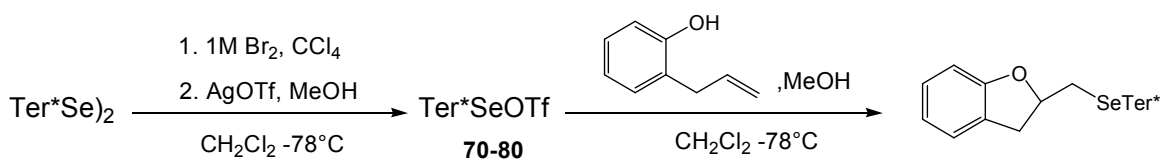
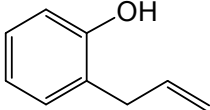
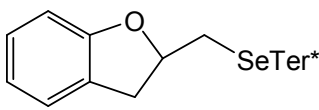
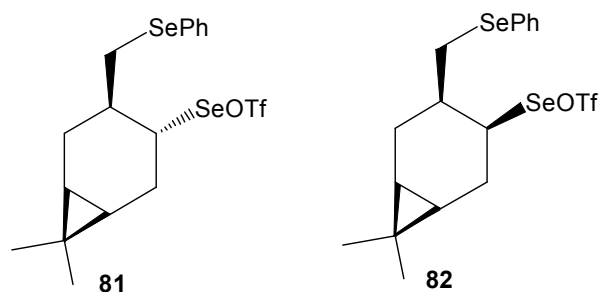


Схема 19.

Табела 11. Циклизација алкенола **59** са реагенсима **70-80**.

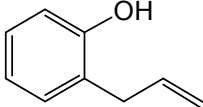
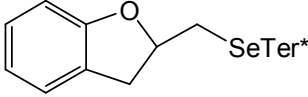
Алкенол	Производ	Реагенс	Принос (%)	д.о.
		70	23	63:37
		71	28	63:37
		72	34	61:39
		73	60	61:39
		74	57	56:44
		75	-	-
		76	60	57:43
		77	57	52:48
		78	49	77:23
		79	62	52:48
		80	23	72:28

На слици 14 приказани су реагенси **81** и **82** који представљају производе функционализованог терпена карана. При реакцији циклизације *ortho*-алилфенола са овим реагенсима постигнута су умерени приноси, док је остварена селективност реакције готово незнатна (табела 12).



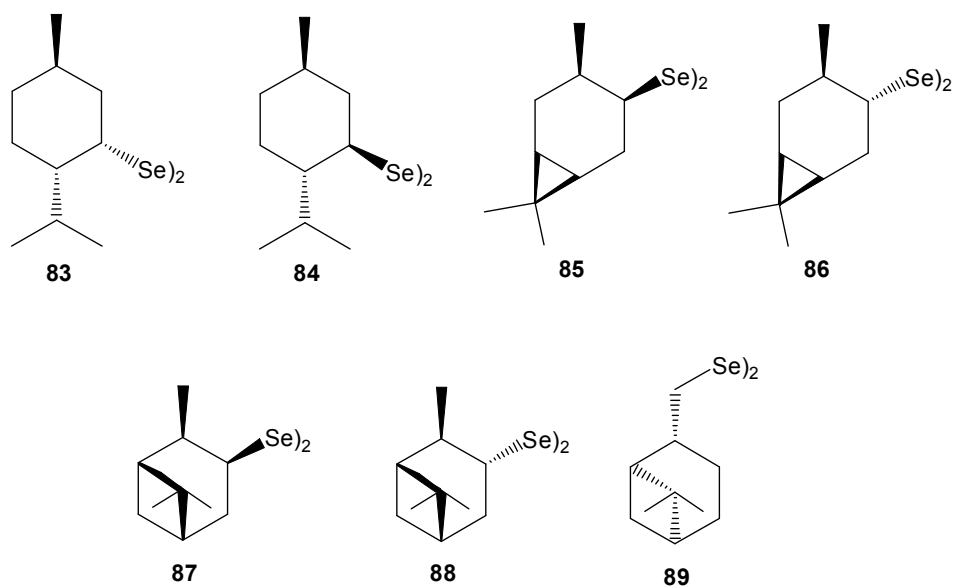
Слика 14.

Табела 12. Циклизација алкенола **59** са реагенсима **81** и **82**.

Алкенол	Производ	Реагенс	Принос (%)	д.о.
		81	51	54:46
		82	64	54:46

2.2.2 Остали реагенси на бази терпена без хетероатома у бочном ланцу

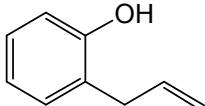
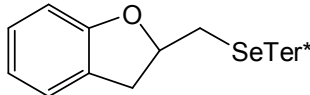
У покушају да на врло јевтин начин добије хиралне диселениде користећи природне хиралне терпенске производе, Scianowski је синтетизовао диселениде **83-89** (слика 15) на бази ментола, карана и пинана.⁷⁸ Након прелиминарних испитивања ради оптимизације услова реакције установљено је да се најбољи резултати у погледу селективности постижу када се диселениди претворе *in situ* у одговарајуће трифлате и реакција врши у присуству 2,5% метанола.



Слика 15.

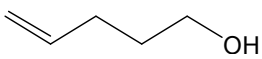
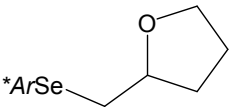
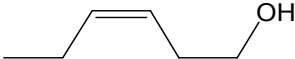
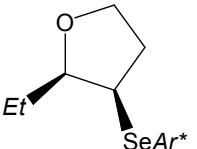
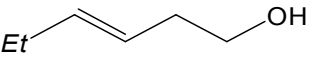
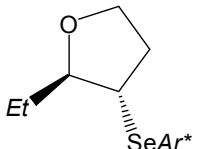
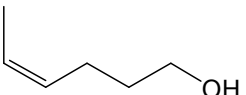
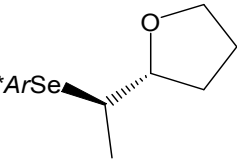
Резултати циклизације 2-алилфенола са одговарајућим трифлат селенидима диселенида **83-89** (табела 13) показали су да је реагенс **83** најселективнији, те је примењен на серији алкенола (*Z*)- и (*E*)-геометрије (табела 14).

Табела 13. Циклизација алкенола **59** са реагенсима **83-89**.

Алкенол	Производ	Реагенс	Принос (%)	д.о.
		83	57	70:30
		84	92	63:37
		85	55	52:48
		86	64	52:48
		87	87	52:48
		88	59	65:35
		89	83	52:48

На основу добијених резултата може се уочити да и у овом случају алкеноли (*Z*)-геометрије остварују лошије резултате у области селективности. Такође, у случају (*Z*)-алкенола **60**, ради довршавања реакције било је нужно повисити реакциону температуру на 30 °С и продужити реакционо време на 24 часа. Циклизација алкенола **44** и **13** дала је задовољавајућу селективност уз лошије остварене приносе у случају Δ^3 -алкенола **13**.

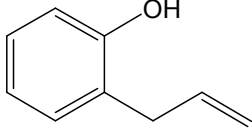
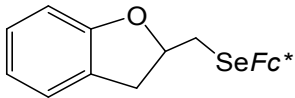
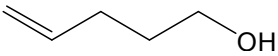
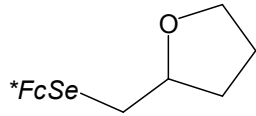

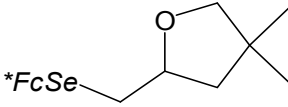
Табела 14. Циклизације алкенола са реагентом **83**.

Алкохол	Главни производ	Т (°C)	Време (h)	Принос (%)	д.о. (%)
 44		-78	7	72	68:32
 60		-78	7	-	-
		0	3	-	-
		30	3	-	-
		30	24	12	56:44
 13		-78	7	29	77:23
 65		-78	7	50	56:44

2.3. Фероценски реагенси

Оптички активни фероценилселенил-бромид **91** (схема 20), који се синтетизује *in situ* из дифероценил-диселенида **90** и брома, показује врло високу дијастереоселективност.³² Природа контра јона реагенса веома јако утиче на остварену селективност реагенса. Тако, на пример, уколико је контра јон бромидни анјон и након мешања реакционе смесе у току 1 часа на $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, па затим 20 часова на собној температури, није дошло до појаве цикличних производа. Додавањем триетиламина у реакциону смесу доводи до појаве цикличних етара у умереним приносима и уз остварену одличну дијастереоселективност (табела 15).

Табела 15. Циклизације алкенола са реагентом **91** уз присуство Et₃N.

Алкенол	Главни производ	Адитив	Принос (%)	д.в. (%)
	 59	Et ₃ N	20	>95
	 44	Et ₃ N	29	76
	 92	Et ₃ N	55	75

Даљим истраживањима показано је да су PF₆⁻ и BF₄⁻ најпогоднији контра јони у реакцијама циклизације незасићених киселина, алкохола и алкенил-уретана.⁷⁹

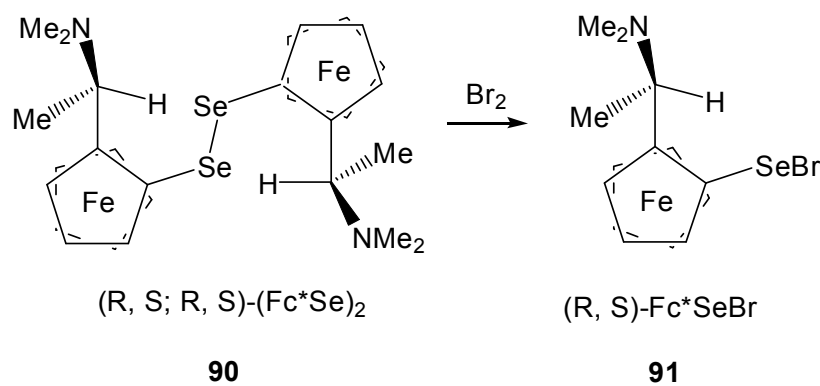
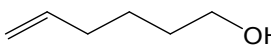
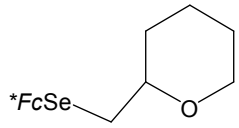
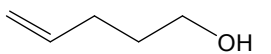
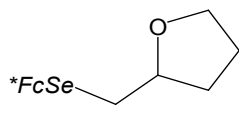
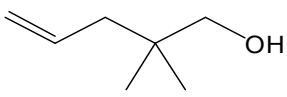
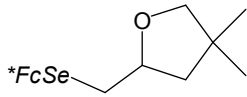
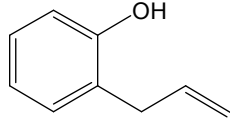
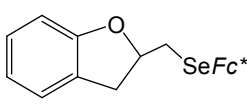
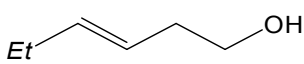
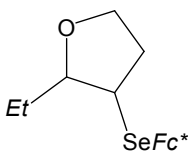
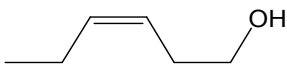
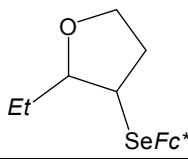


Схема 20.

Интрамолекуларске циклизације алкенола из табеле 16 вршене су са $(R,S)\text{-Fc}^*\text{SePF}_6$, при чему су добијени одговарајући циклични етри (R,S) -конфигурације хиралних центара у одличним приносима. Алкеноли **58**, **44** и **92** иако су моносупституисани показују одличну селективност у реакцији са овим реагенсом што често представља проблем у примени других реагенаса. Асиметрична селеноциклизација *trans*-хекс-3-ен-1-ола (**13**), као што је и очекивано, показала је већу селективност (95% д.в.), него циклизација његовог изомера *cis*-хекс-3-ен-1-ола (**60**) (34% д.в.).

Табела 16. Циклизације алкенола са реагенсом $(R,S)\text{-Fc}^*\text{SePF}_6$.

Алкенол	Главни производ	Принос (%)	д.в. (%)
 58		96	66
 44		97	98
 92		95	89
 59		87	22
 13		89	95
 60		83	34

3. Електрофилни органоселенови реагенси са сумпором у бочном ланцу

Истраживачка група Тиессо-а синтетизовала је хирални нерацемски диселенид **93** (схема 21), који садржи сумпор као хетероатом у бочном ланцу реагенса. Њихова идеја била је да упореди селективност овог реагенса у односу на реагенсе овог типа који као хетероатом садрже кисеоник и азот. Диселенид **93** претворен је у одговарајући трифлатни селенореагенс **94** по већ познатом поступку (схема 21), а затим примењен у реакцијама циклизације неких алкенола. Резултати овог истраживања су приказани у табели 17.⁸⁰

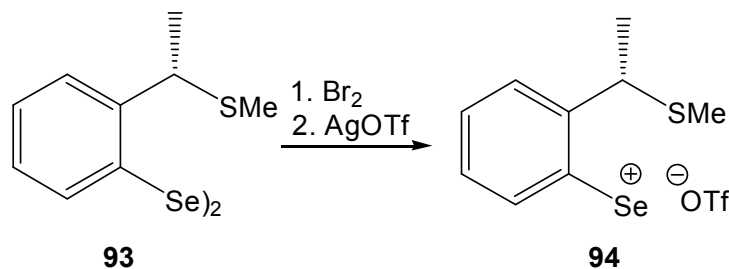
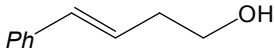
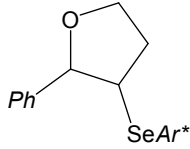
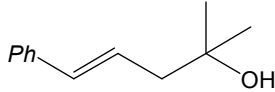
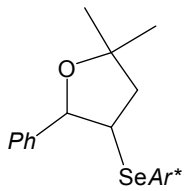
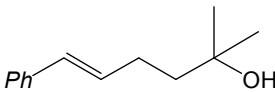
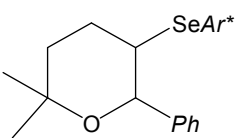
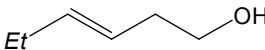
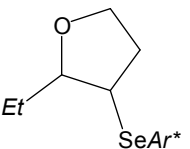
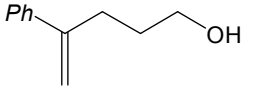
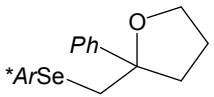
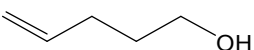
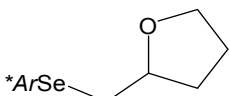
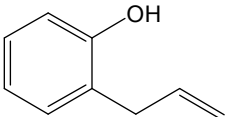
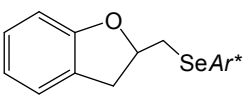


Схема 21.

Циклизацијом алкенола из табеле 17 може се закључити да је реагенс **94** показао одличну селективност при синтези цикличних етара, чак и већу него слични реагенси са кисеоником и азотом као хетероатомима.^{11d,81} Као што је примећено и код претходних реагенаса, код терминалних алкена је остварена лошија селективност, као и код оних са мањим алкил-групама на олефинском делу супстрата.

Табела 17. Циклизација алкенола са реагентом **94**.

Алколенол	Главни производ	Време (h)	Принос (%)	д.о.
 10		5	89	93:7
 52		6	88	93:7
 95		4	79	94:6
 13		3	56	4:1
 14		3	73	92:8
 44		4	89	3:1
 59		4	60	7:3

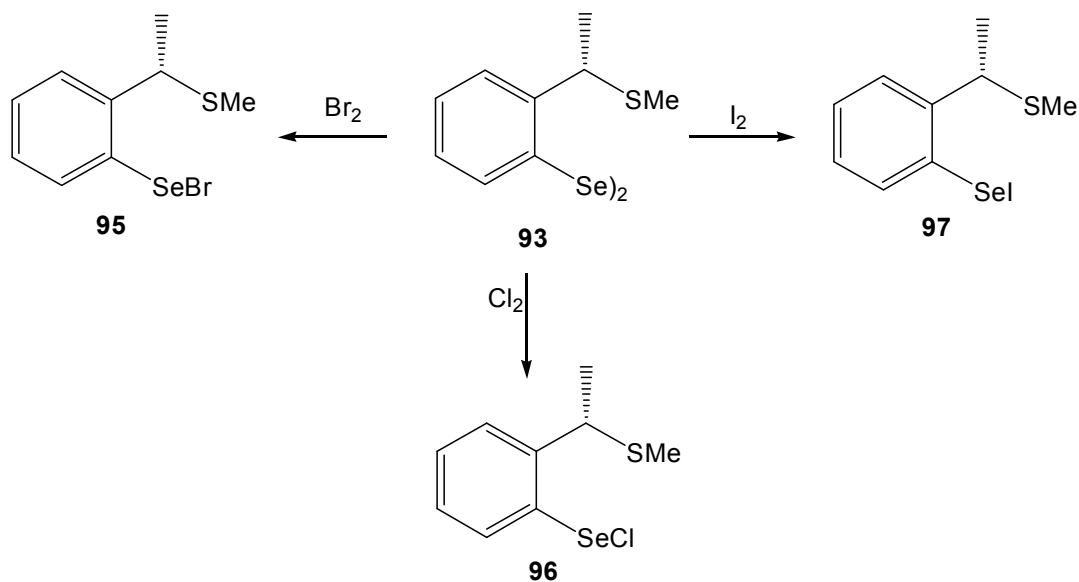
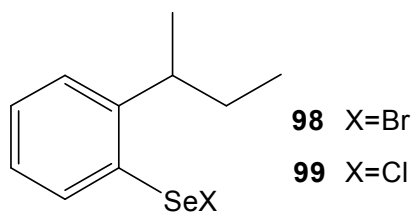


Схема 22.

У одвојеним истраживањима Wirth^{29b,83} и Tomoda⁸³ показали су постојање невезивних интеракција између електрофилног селена и хетероатома (кисеоника и азота) унутар реагенса. У циљу доказивања постојања ових интеракција селена и са атомом сумпора, Тиессо је из диселенида **93** синтетизовао одговарајући бромид **95**, хлорид **96** и јодид **97** (схема 22).⁸⁴ Реагенси **95** и **96** су добијени као кристална једињења, те је извршена анализа кристалних структура ових супстрата. Реагенс **97** је изолован као уљаста течност. Анализом ових података потврђено је постојање Se–S интеракција које су нешто јаче изражене у реагенсу **96** него у **95**. Ове интеракције су такође потврђене и NMR испитивањима раствора ових реагенаса у CDCl₃, где је пронађено да јачина Se–S интеракција опада у низу RSeCl > RSeBr > RSeI.



Слика 16.

Као коначан доказ и потврда постојања ових интеракција, које су од пресудног значаја за постизање високе селективности ових реакција, синтетизовани су селено-реагенси **98** и **99** (слика 16) који не садрже хетероатом у бочном низу реагенса. Резултати циклизације алкенола **10** са реагенсима **95**, **96**, **97**, **98** и **99** приказани су у табели 18. У реакцији алкенола са реагенсима **98** и **99** није дошло до појаве селективности ових реагенаса, што још једном доказује неопходност постојања благих интеракција селена и хетероатома ради стабилизације интермедијерног селенонијум-јона као кључног услова за спречавање изомеризације насталог катјона.

Табела 18. Циклизација алкенола **10** са реагенсима **95-99**.

Алкенол	Главни производ	Реагенс	Принос (%)	д.о.
 10		95	70	93:7
		96	97	91:9
		97	76	92:8
		98	-	-
		99	-	-

Још раније је установљено да постојање супституента у другом *ortho*-положају може довести до повећане ригидности система, што опет, за последицу има бољи трансфер хиралности са реагенса на производ. У ту сврху синтетизован је диселенид **100** са метокси-групом у *ortho*-положају. Диселенид **100** је *in situ* претворен у одговарајући селенил-сулфат **101** са амонијум-персулфатом (схема 23).

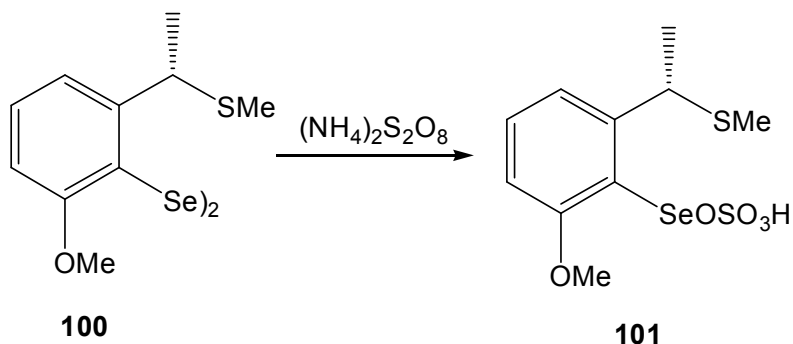


Схема 23.

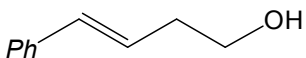
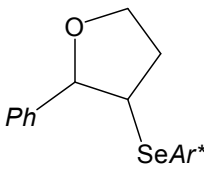
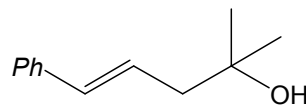
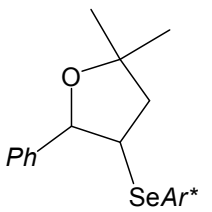
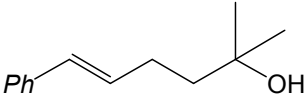
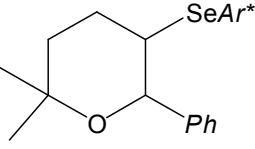
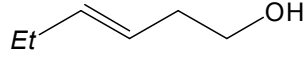
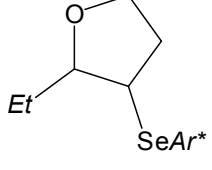
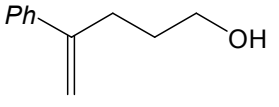
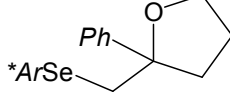
Прелиминарна истраживања, адицијом реагенса на стирен, показала су да на собној температури овај реагенс показује лошу селективност, док спуштање реакционе температуре на $-30\text{ }^\circ\text{C}$ доводи до жељених резултата. У поређењу са реагенсом **94**, реагенс **101** показује бољу селективност у свим случајевима адиција, као и хетероциклизација.⁸⁵ У табели 19 приказан је однос селективности и приноса ова два реагенса при циклизацији алкенола **52**. Циклизацијом алкенола **52** са реагенсом **101** постигнута је нешто већа селективност, уз остварене ниже приносе реакције у односу на реагенс **94**.

Табела 19. Циклизација алкенола **52** са реагенсима **94** и **101** на $-30\text{ }^\circ\text{C}$.

Алкенол	Главни производ	Реагенс	Принос (%)	д.о.
52		94	88	93:7
		101	69	96:4

У табели 20 су приказани упоредни резултати циклизација неких алкенола са реагенсима који имају кисеоник (**9**) и сумпор (**94** и **101**) у бочном ланцу.

Табела 20. Циклизације алкенола са реагенсима **9** (на $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$), **94** (на $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) и **101** (на $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Алкенол	Главни производ	Реагенс	Принос (%)	д.о.
 10		9	87	84:16
		94	88	93:7
		101	-	-
 52		9	-	-
		94	88	93:7
		101	69	96:4
 95		9	-	-
		94	79	94:6
		101	-	-
 13		9	60	50:50
		94	56	80:2
		101	-	-
 14		9	45	80:20
		94	73	91:9
		101	-	-

Каталитичке енантиоселективне селеноетерификације са нехиралним селенским реагентом

Још пре почетка употребе хиралних нерацемских диселенида као реагенса у стереоселективним циклофункционализацијама било је познато да поједини нехирални органоселенски реагенси могу остварити висок ниво селективности. Тако, на пример, на селективност ових реакција утиче и величина самог реагенса. На схеми 24 приказан је један од примера утицаја величине реагенса на дијастереоселективност у реакцији циклизације алкенола **102**. Коришћењем фенилселенил-хлорида као реагенса добијају се циклични етри **103** и **104** у односу 4:1, међутим, употребом стерно гломазнијег реагенса, циклични етар **103** се јавља у великом вишку.⁸⁶

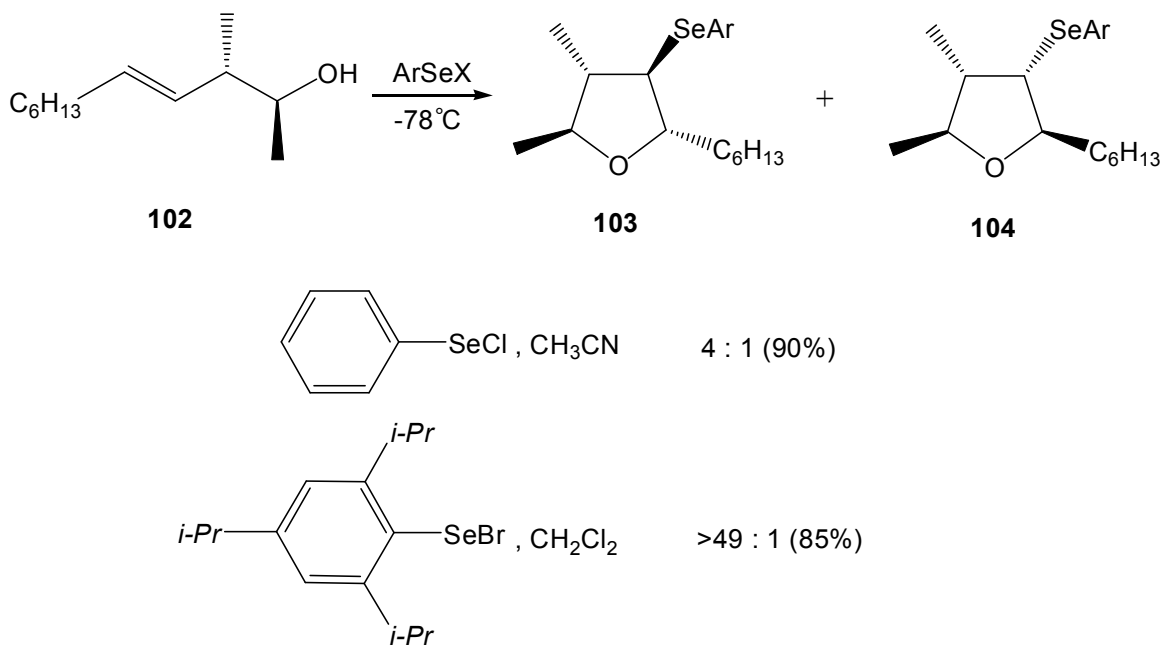


Схема 24.

Такође, мењањем услова реакције: (i) додатком различитих адитива са киселим и базним особинама, (ii) мењањем реакционе температуре ради фаворизовања производа термодинамичке или кинетичке контроле, (iii) као и смањивањем нуклеофилности контра јона у реагенсу, било је могуће остварити изванредан степен селективности у овим реакцијама.^{87,59} Последњих пар година се све више пажње посвећује развоју каталитичких стереоселективних селеноетерификација.⁸⁸

До данас, синтеза енантиомерно чистих производа реакцијама селенофункционализације зависила је од присуства стереогеног центра на олефинском супстрату⁸⁹ или од употребе хиралног селено реагенса.^{26,29a,81,90} Иако се данас овим методама постижу врло задовољавајући приноси уз остваривање високе стереоселективности, недостатак ових метода је немогућност њихове опште примене на неким захтевнијим супстратима, као и сама цена скупих хиралних реагенаса који се морају употребљавати у стехиометријским количинама.

Denmark је 2010. године објавио рад у којем је описао прву успешно изведену каталитичку селеноетерификацију незасићених алкохола нехиралним, комерцијално доступним селено реагенсом.⁸⁸ Главни проблем при остваривању високе стереоселективности реакција органоселенових реагенаса са незасићеним супстратима није добијање само једног од дијастереоизомерних селенонијум-јонова, него спречавање његове изомеризације. Наиме, постоје два могућа пута изомеризације насталог селенонијум-јона. Уколико је афинитет нуклеофила већи ка селену него ка угљениковом атому може доћи до стварања ахиралног адукта **106** (пут а, схема 25). Ово је реверзибилан процес услед чега поново може настати одговарајући селенонијум-катјон **105**, али овај пут уз губљење селективности услед недостатка хиралног окружења, те настали производ **107** представља рацемску смесу цикличних производа. Уколико је афинитет нуклеофила већи ка угљениковом атому долази до задржавања конфигурационе „чистоће“ (пут b, схема 25). Овај проблем се може успешно решити синтетизовањем реагенса који ће имати стерно заштићен селен,

што ће у довољној мери отежати прилаз нуклеофила селену и фаворизовати напад на угљеников атом.

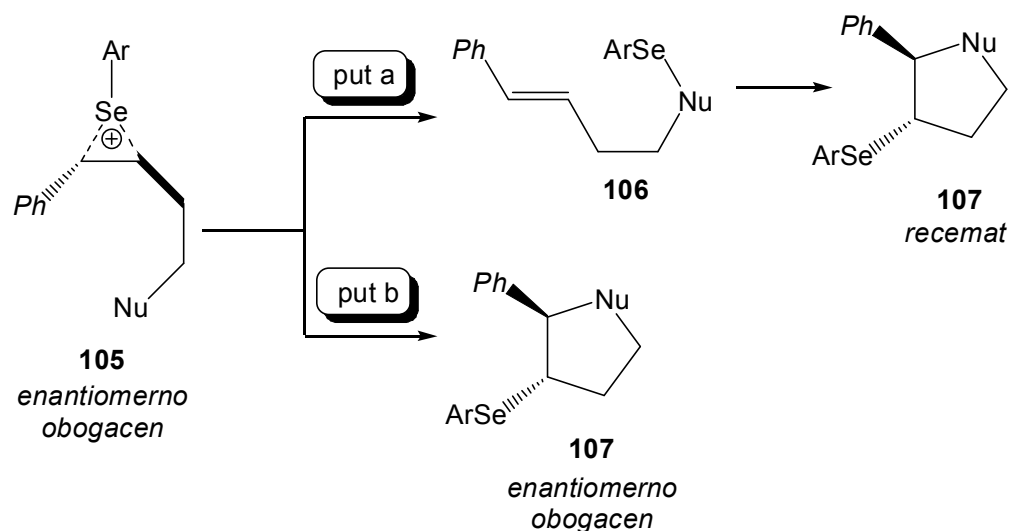


Схема 25.

Други проблем рацемизације селенијум-јона је недавно доказани такозвани „алкен-на-алкен“ трансфер селенијум-јона.^{88,60} Постоје два могућа механизма по којима може доћи до ове реакције. Први је дисоцијативни (схема 26, а) где прво арилселенил-јон напушта олефин, па затим долази до напада на други олефин. Други могући механизам је асоцијативни, где је деселенација првог алкена потпомогнута прилазом другог алкена (схема 26, b). Захваљујући израчунавању енталпијске баријере за један и други систем⁹¹ и последњим експерименталним подацима везаним за ову проблематику,⁹² сматра се да ова реакција вероватно иде преко асоцијативног механизма.

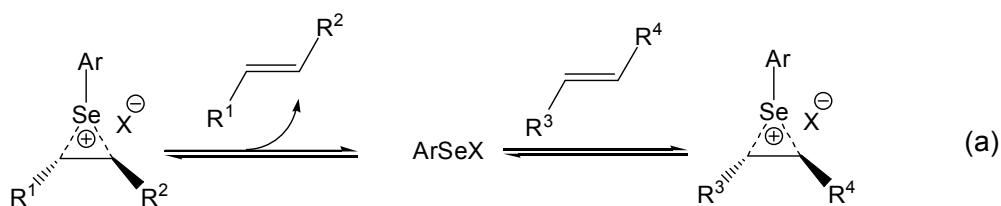
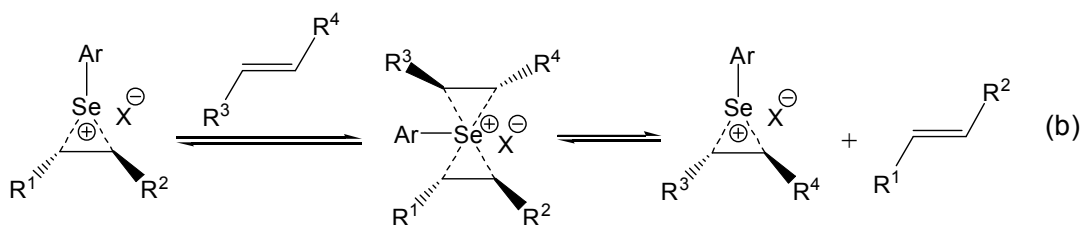
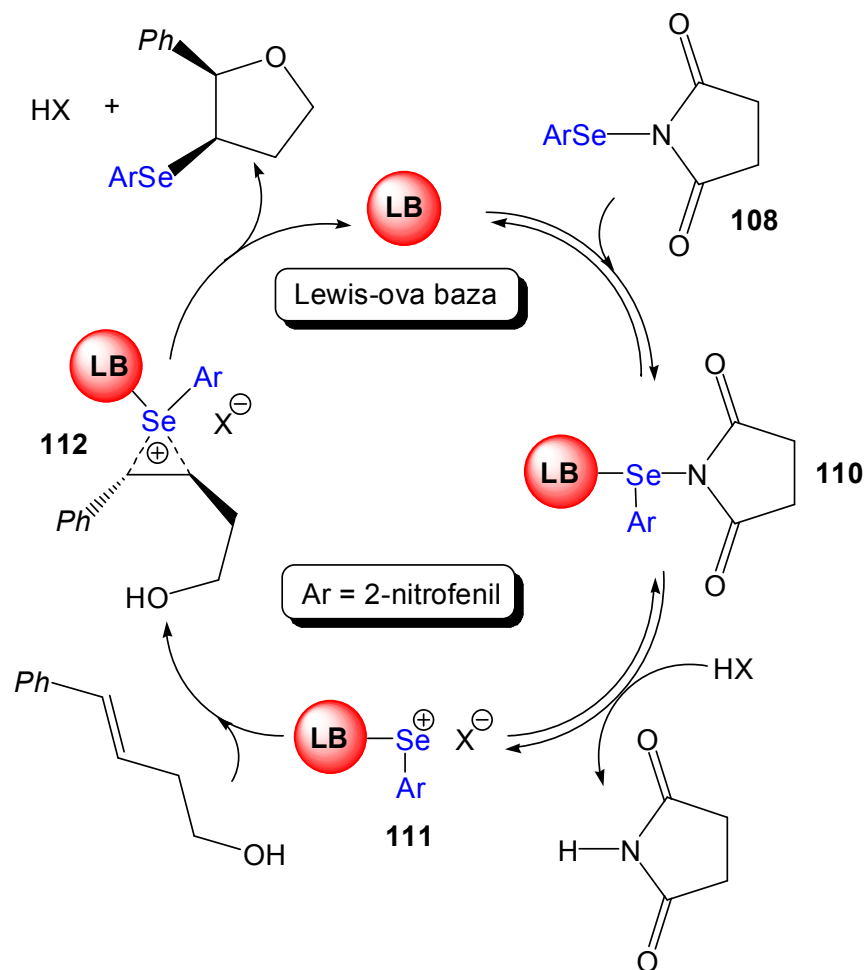
Disocijativni mehanizamAsocijativni mehanizam

Схема 26.

Проблем премештања арилселенил-групе између два олефина се може решити или постепеним додавањем незасићеног супстрата у реакциону смесу или убрзавањем реакције затварања прстена повећавањем електрофилности селена. То се најлакше постиже увођењем електрон-дефицитарних група у ароматични прстен реагенса. Повећање електрофилности селена доводи до повећања позитивне шарже на угљениковом атому трочланог прстена селенијум-катјона, што убрзава сам процес напада нуклеофила.

Идеја ове истраживачке групе је била да оптимизују услове за базно катализовану реакцију селеноетерификације незасићених алкохола, где би као реагенсе користили јевтине, нехиралне, комерцијално доступне селено реагенсе, док би база, која би била задужена за преношење хиралних информација на производ, била додавана у каталитичким количинама и по завршетку реакције регенерисана. Графички приказ тока ове реакције приказан је на слици 17.



Слика 17.

Након детаљног испитивања са великим бројем нехиралних селено реагенаса, контра јонова и Lewis-ових база и коначно оптимизације услова саме реакције, као најбољи систем су се показали *N*-(2-нитрофенил-селенил)сукцинимид као реагенс **108** (1,1 екв.), Lewis-ова база **109** (0,1 екв.; схема 27), метансулфонска киселина (1 екв.) као Brønsted-ова киселина и хлороформ као растварач на 25 °C.

Реагенс **108**, као слабији електрофил, реагује са Lewis-овом базом **109** при чему се добија хипервалентни комплекс **110** повећане електрофилности, који представља кључни услов за пренос хиралних информација на производ (схема 27). Присуство Brønsted-ове киселине у еквиморалном односу је нужно за формирање овог комплекса.

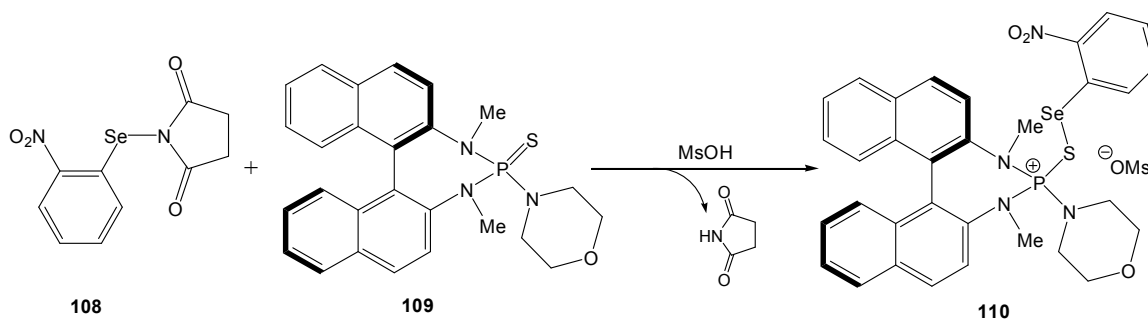
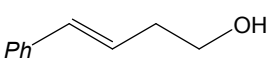
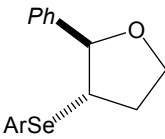
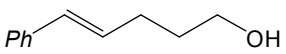
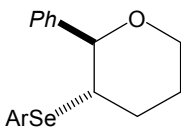
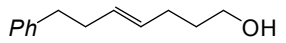
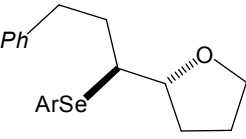
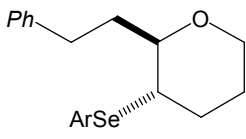
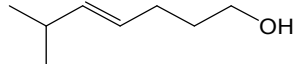
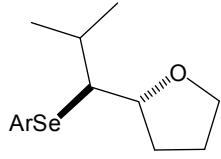
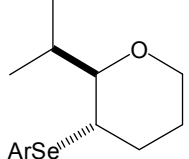
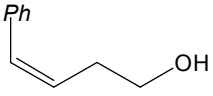
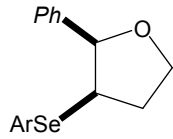


Схема 27.

Као што је приказано на слици 17, сама реакција започиње везивањем Lewis-ове базе за реагенс при чему се формира адукт **110**. Затим, у реакцији са Brønsted-овом киселином формира се активирани интермедијер **111** који ступа у реакцију са олефином градећи селениранијум-јон **112** и коначно, нападом нуклеофила долази до формирања коначног производа уз регенерисање базе.

У табели 21 приказани су резултати овог истраживања на серији Δ^3 - и Δ^4 -алкенола. Циклични етри добијени су у високом приносу уз остварену добру селективност, изузев у случају алкенола са (*Z*)-геометријом због лошије фацијалне селективности ове врсте супстрата. Код супстрата код којих двострука веза није коњугована са бензеновим прстеном долази до формирања производа THP- и THF-типа. Сама енантиселективност првенствено зависи од структуре супстрата и могућности реагенса да изврши фацијалну селективност. Такође, нужно је да сама брзина нуклеофилног напада хидроксилне групе буде већа од потенцијалне изомеризације селениранијум-јона која доводи до губитка енантиомерне чистоће производа.

Табела 21. Циклизације алкенола са реагентом **110** на 25 °C.

Алколенол	Главни производ	Принос (%)	е.о.
 10		97	68,9 : 31,1
 42		86	74,9 : 25,1
 113		94 ^a	78,8 : 21,2
			85,1 : 14,9
 114		86 ^b	82,6 : 17,4
			83,8 : 16,2
 115		80	50,9 : 49,1

a) exo:endo = 1,4:1 b) exo:endo = 4,5:1

∞ Наши радости ∞

Увод

Циклични етри представљају врло битне конституционе фрагменте у многим природним и фармацеутским једињењима.⁹³ Они чине саставне делове многих моно- и полицикличних једињења, у којима често бивају везани за друге хетероцикле или формирају спиро-системе.⁹⁴ Ове врсте молекула испољавају и важну биолошку активност. Тако, на пример, кисеонични хетероцикли утичу на транспорт Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -катјона кроз липидну мембрану,⁹⁵ услед чега показују антибиотско,^{95a} антивирусно,⁹⁶ неуротоксично⁹⁷ и цитотоксично⁹⁸ дејство. Могу се користити и као регулатори раста нивоа холестерола у крви.^{95a,99} Такође, етри представљају конституционе фрагменте неких полиетарских антибиотика као што су монезин и наразин.^{95a} Реакције настајања петочланих и шесточланих цикличних етара нашле су широку препаративну примену у многим гранама хемијске индустрије и у синтезама великог броја физиолошки важних органских једињења и природних производа.

Циклофункционализације индуковане електрофилним реагенсима су врло добро проучене реакције и представљају погодан синтетички пут при добијању природних и њима сродних једињења.¹⁰⁰ Електрофилни селенови реагенси врло лако реагују са двоструком везом супстрата при чему, уколико постоји нуклеофил који је уједно и саставни део супстрата, може доћи до затварања прстена уз формирање хетероцикличног производа. Сам механизам ових реакција тече у два ступња, у којем се селенонијум-јон јавља као интермедијерна честица, где након напада нуклеофила долази до формирања коначног производа. Напад нуклеофила се врши са *anti*-стране при чему нуклеофил углавном напада више супституисани угљеников атом (Марковниковљева стереоселективност).

Алкеноли као бифункционална једињења представљају неке од најзначајнијих реагенаса за интрамолекулске циклизације, при чему се као производи јављају циклични етри. Повољан положај двоструке везе и

хидроксилне групе доводи до релативно лаког затварања прстена, при чему се добијају циклични производи, најчешће тетрахидропиранског и тетра-хидрофуранског типа. Међу великим бројем реагенаса који се могу користити у реакцијама интрамолекулских циклизација алкенола,¹⁰¹ фенил-селенил-халогениди (PhSeX; X = Cl, Br) издвајају се као врло погодни реагенси, јер увођење хетероатома у молекул, као и даља трансформација насталог производа захтева врло благе реакционе услове уз често испољену високу регио- и стереоселективност ових реакција.^{102,8b,87bc,90a}

У зависности од дужине угљеничног ланца и супституената на олефинском делу молекула сам процес затварања прстена може се спровести по *exo*- или *endo*-реакционом путу при чему се добијају производи I и/или II (схема 1).

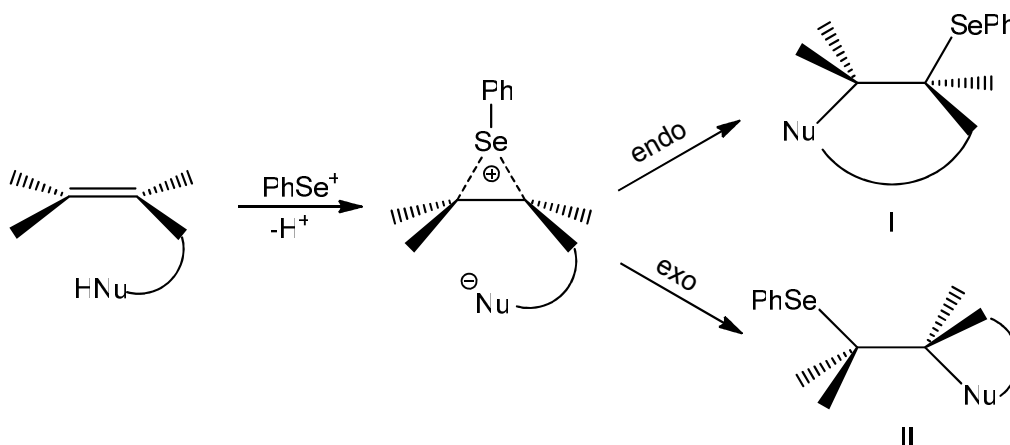


Схема 1.

Структурна разноврсност алкенола који се могу употребити у овој реакцији, ову методу чини незаобилазном у синтези цикличних етара.

Већ дужи низ година истраживачка група проф. Зорице Бугарчић бави се фенилселеноетерификацијама неких Δ^4 - и Δ^5 -алкенола. Реакције фенилселеноетерификације су веома брзе и показују високу регио- и стереоселективност. У циљу испитивања ових реакција урађене су реакције са низом алкенола на различитим температурама са PhSeCl и PhSeBr.¹⁰³ Утврђено је да несупституисани Δ^3 -алкеноли не дају цикличне етарске производе, док 4-метил-пент-3-ен-1-ол циклизује у задовољавајућем

приносу за овај тип алкохола. Δ^7 - и Δ^8 -Алкохоли не дају цикличне етре чак ни у траговима, док за Δ^6 -алкохоле можемо рећи да практично не циклизују, јер дају цикличне етре у веома ниском, готово занемарљивом приносу (5-10% у зависности од употребљеног алкохола). Најбољи приноси цикличних етара настају у реакцијама Δ^4 - и Δ^5 -алкохола. Услед стерних сметњи које могу потицати од супституената на двострукој вези, као и на карбинолном угљениковом атому, може доћи до смањивања приноса цикличних етара, а у неким случајевима и до потпуне инхибиције реакције циклизације у корист реакције адиције реагенса на двоструку везу супстрата.

Селективност и приноси опадају са порастом реакционе температуре, а фенилселенил-хлорид показао се као ефикаснији реагенс у односу на фенилселенил-бромид. Међутим, ако се циклизације изводе у присуству неких адитива као што су Ag_2O , CH_3COOAg , FeCl_3 и ZnCl_2 , приноси цикличних етара су високи са оба реагенса на свим температурама.¹⁰⁴ Присуство адитива нарочито има значаја при циклизацијама супституисаних секундарних и терцијарних алкохола, који због стерних сметњи циклизују у нижем степену него стерно мање захтевни супстрати.

Циљ овог рада је био да се детаљно проуче кинетика и механизам циклизације два изомерна алкохола, (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола, са комерцијално доступним фенилселенил-хлоридом (PhSeCl) и фенилселенил-бромидом (PhSeBr). Реакције фенилселеноетерификације вршене су у присуству неких Lewis-ових киселина (SnCl_2 , CoCl_2 , AlCl_3) и база (Et_3N , Bipy , Py , хиолин), при чему је праћен њихов утицај на хемо-, регио- и стереоселективност, као и на приносе цикличних производа. Ранијим истраживањима утврђено је постојање зависности између супституисаности двоструке везе и карбинолног угљениковог атома са селективношћу и приносима ових реакција, где је установљено да је постојање већег броја алкил-група на карбинолном С-атому значајније за инхибицију реакције циклизације, тако да, на пример, код терцијарних алкохола уопште не долази до појаве цикличних производа. Супституисаност двоструке везе има већи утицај на оријентацију напада нуклеофила, мада врло често може

довести до снижавања приноса хетероцикала. Ради утврђивања утицаја супституисаности двоструке везе супстрата на процес циклизације било је неопходно одабрати примарне алкоhole не би ли се анулирали стерни ефекати који би могли потицати са карбинолног угљениковог атома.

(*Z*)- и (*E*)-Хексеноли као два геометријски изомерна, примарна алкоhole, која се разлукују по положају метил-групе на двострукој вези супстрата, представљају врло занимљиве супстрате за проучавање утицаја стерних и електронских карактеристика метил-групе на сам процес формирања цикличног производа у смислу регио- и стереоселективности, као и на механизам и брзину реакције затварања прстена. Константе брзина ових реакција, као и сам механизам, одређени су спектрофотометријски, тако што су реакције посматране као реакције *псеудо*-првог реда.

Ради бољег разумевања ових реакција на молекулском нивоу, урађени су квантно-хемијски прорачуни у сарадњи са професором Ралфом Пухтом (Ralph Puchta) са универзитета у Ерлангену (Немачка).

1. Фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у присуству неких Lewis-ових киселина и база као адитива

(*Z*)- и (*E*)-Хексеноли су Δ^4 -алкеноли, што значи да теоријски, реакцијом интрамолекуларске циклизације, могу дати производе тетрахидрофуранског (THF) и тетрахидропиранског типа (THP). Уколико се реакције циклизације врше са H_2SO_4 , $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, NBS, перкиселинама, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, AlCl_3 , SnCl_4 итд. као реагенсима, добија се смеша оба циклична производа у различитим односима и умереним до задовољавајућим приносима.¹⁰¹ Међутим, фенилселенил-халогениди на овим супстратима испољавају изразиту региоселективност тако да (*Z*)-хексенол 5-*exo*-trig процесом даје само циклични производ THF-типа, док (*E*)-хексенол 6-*endo*-trig-процесом даје само производ THP-типа, уз задовољавајуће приносе. Тетрахидрофурански прстенови представљају смешу *eritro*- и *treo*-изомера, док тетрахидропирански *cis*- и *trans*-изомера (схема 2). Може се рећи да је региоселективност фенилселеноетерификације хекс-4-ен-1-ола одређена стерним ефектима метил-групе на олефинском делу супстрата.

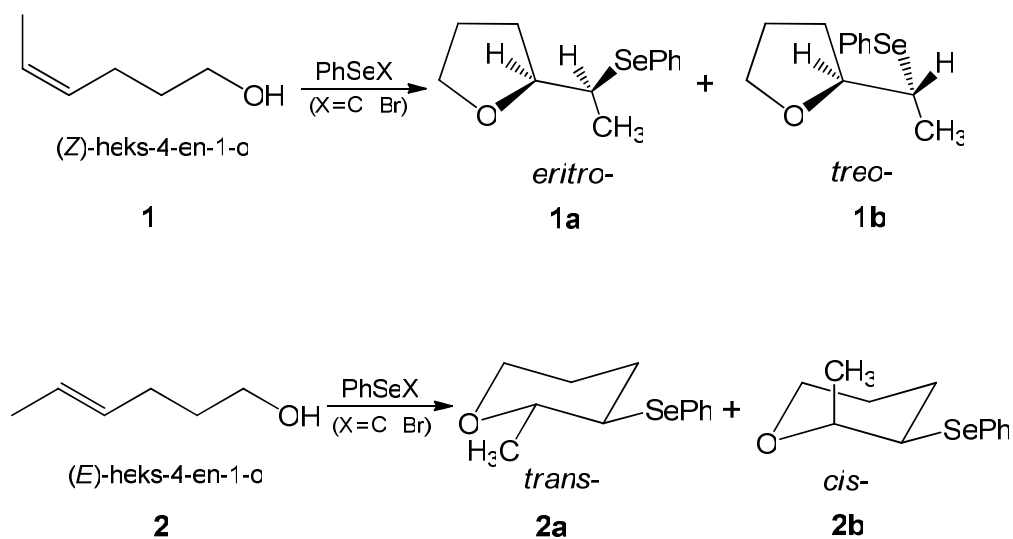


Схема 2.

Као што је већ напоменуто, механизам ове реакције одвија се у два ступња. У првом ступњу долази до електрофилног напада реагенса на двоструку везу супстрата при чему се формирају селенијум-јони S_1 и S_2 . У другом ступњу реакције долази до нуклеофилног напада хидроксилне групе супстрата при чему долази до образовања цикличних оксенијум-јона O_1 и O_2 . Коначно, депротоновањем оксенијум-јона формирају се одговарајући циклични производи (схема 3). Присуство халогенидних анјона као контра-јонска реагенса, врло често може довести до нежељених реакција, као што је њихов нуклеофилни напад на селенијум-јон (S_1 и S_2 ; схема 3), при чему долази до формирања адисионих производа реагенса на двоструку везу алкенола (A_1 и A_2 ; схема 3).

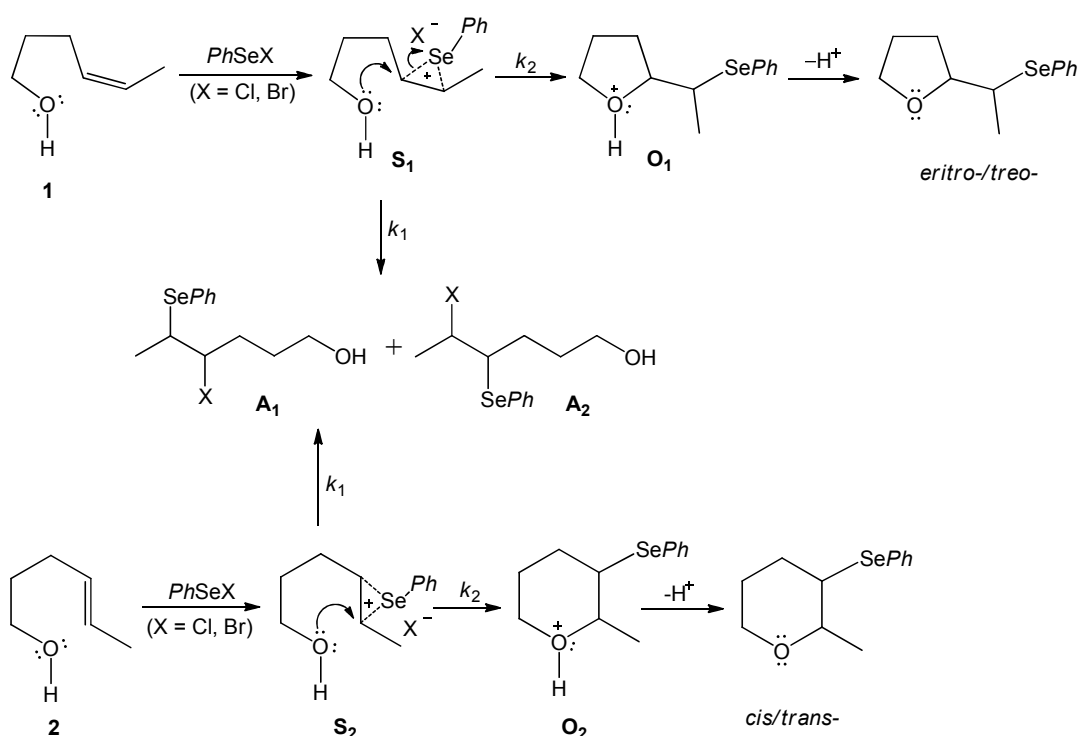


Схема 3.

Присуство халогенидних анјона, поред тога што доводи до снижавања приноса цикличних етара, може утицати и на смањивање селективности ових реакција, што је нарочито случај са бромидом као

контра-јоном. Бромидни јон као боља одлазећа група од хлоридног, лакше одлази са селена, а пошто је уједно и јачи нуклеофил и налази се у непосредној близини позитивно наелектрисаног угљениковог атома, тежи да нападне тај угљеников атом и награди адициони производ. На овај начин бромидни јон постаје конкурентан нуклеофил хидроксилној групи. Може се рећи да бромидни јон, за разлику од хлоридног, у интермедијерном селенијум-јону има већу тенденцију грађења јонског пара са угљениковим атомом, док хлоридни то чини са селеном (схема 4). Као последица грађења јонског пара са С-атомом на којем долази до напада хидроксилне групе, приноси цикличних етара су нижи, а често и сама оријентација нуклеофилног напада хидроксилне групе, услед стерних сметњи које прави релативно волуминозни анјон брома (јонски полупречник брома је 0,195 nm, а хлора 0,181 nm¹⁰⁵).

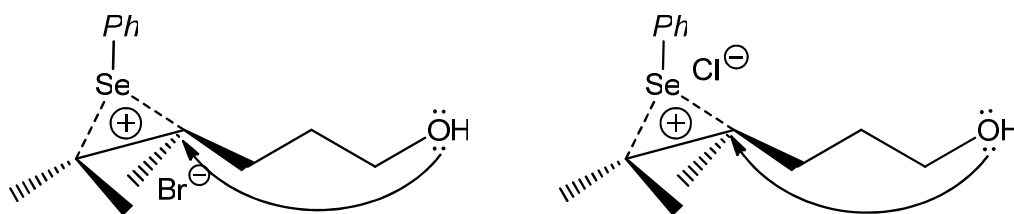


Схема 4.

Даљи ток испитивања ових реакција ишао је у смеру проналажења услова са циљем побољшавања приноса и селективности ових реакција додавањем одређених адитива у реакциону смесу. Прелиминарна испитивања вршена су са SnCl₂ када је со додавана у каталитичким и еквимоларним количинама.¹⁰⁶ Калај(II)-хлорид је одабран са идејом да као Lewis-ова киселина веже халогенидне јоне реагенса и на тај начин их уклони из реакционе смесе спречавајући њихов нуклеофилни напад на селенијум-јон. Такође, уклањање контра-јона реагенса повећава његову електрофилност и позитивно утиче на ток и селективност ових реакција. У табели 1 приказани су резултати циклизација (Z)- и (E)-хексенола у

присуству каталитичких и еквимоларних количина SnCl_2 , са PhSeCl и PhSeBr као реагенсима и метилен-хлориду као растварачу. Реакције су извођене на собној температури, а ток и крај реакција праћени су хроматографијом на танком слоју, као и визуелно, променом боје реакционе смесе. У реакцијама са PhSeCl праћена је промена боје из наранџасте у светложуту, а у случају PhSeBr , из тамноцрвене у жуту. Реакције са еквимоларним количинама адитива биле су готово тренутне, а са каталитичким су се завршавале након десетак минута, и то са PhSeCl , а нешто дуже са PhSeBr , док без присуства адитива и мешања реакционе смес током четири часа реакција није у потпуности била завршена. Из резултата приказаних у табели 1¹⁰⁶ може се видети да је реакција циклизације супстрата фаворизирана у присуству адитива, док се приноси адитивних производа крећу испод 1% у већини случајева.

Табела 1. Фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у присуству каталитичких и еквимоларних количина SnCl_2

Супстрати	Продукти	Приноси и односи (a:b) цикличних производа / %					
		PhSeCl			PhSeBr		
		A	B	C	A	B	C
1	1a, 1b	72 (30:70)	99 (13:87)	100 (3:97)	75 (70:30)	98 (18:82)	99 (16:84)
2	2a, 2b	81 (31:69)	98 (4:96)	96 (3:97)	65 (35:65)	99 (4:96)	100 (3:97)

A- без адитива; B- каталитичке количине; C- еквимоларне количине

Приноси цикличних етара без присуства адитива су умерени (табела 1, унос А), а у присуству адитива су готово квантитативни (табела 1, унос В и С). Поред утицаја на приносе цикличних етара, присуство адитива утиче и на стереоселективност ових реакција. Циклизацијом (*Z*)-изомера (**1**) без присуства адитива, са PhSeCl као реагенсом, однос *eritro*- и *treo*-изомера био је 30:70 у корист *treo*-изомера, док је у реакцији са PhSeBr као реагенсом, овај однос био обрнут, тј. у корист *eritro*-изомера. Разлог оваквих

резултата можемо пронаћи у претходно објашњеној тенденцији бромидног јона да радије гради јонски пар са угљениковим атомом у селенонијум-јону, него са селеном, што отежава напад хидроксилне групе. Уклањањем бромидног јона из реакционе смесе Lewis-овом киселином, овај однос се мења и *treo*-изомер се јавља у вишку у присуству и каталитичких и еквимоларних количина адитива са оба реагенса. Циклизацијом (*E*)-хексенола (**2**) *trans*-изомер се у свим случајевима јавља у вишку у односу на *cis*-изомер, док присуство адитива повећава селективност ове реакције где се преодоминантно добија *trans*-изомер (*cis/trans*=35:65, унос A-PhSeBr; *cis/trans* = 3:97, унос C-PhSeBr). Коришћење еквимоларних количина адитива насупрот каталитичких довело је до незнатног повишења приноса реакција, али је значајно утицало на повећање селективности у реакцији алкенола **1** са PhSeCl као реагенсом, где је однос *eritro/treo*-изомера са 13:87 порастао на 3:97.

Након ових успешних резултата са SnCl₂ као адитивом, даља истраживања смо проширили на серију Lewis-ових киселина: CdCl₂, CoCl₂ и AlCl₃. Према теорији тврдо-меких особина киселина и база¹⁰⁷ јачина Lewis-ових киселина опада у низу AlCl₃ > CoCl₂ > CdCl₂, где је Al³⁺ тврда, Co²⁺ прелазна (као и Sn²⁺), а Cd²⁺ мека киселина. Бромидни анјон спада у групу прелазних, а хлоридни у групу тврдох¹⁰⁸ база. По овој теорији, већу тенденцију ка међусобном везивању имају киселине и базе из истих група (на пример, тврде базе са тврдим киселинама). Присуство CdCl₂ као адитива није довело до значајног побољшања приноса и селективности ових реакција, које иначе и без присуства адитива циклизују у умереним приносима. Нешто значајнији утицај овог реагенса примећен је при циклизацији неких терцијарних алкенола који, иначе, без присуства овог адитива, не дају цикличне производе.¹⁰⁹ У табели 2 приказани су резултати циклизације алкенола **1** и **2** са оба реагенса у присуству еквимоларних количина AlCl₃, CoCl₂ и SnCl₂ као Lewis-ових киселина.¹¹⁰

Табела 2. Фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у присуству еквимоларних количина Lewis-ових киселина.

Супстрати	Продукти	Приноси и односи (a:b) цикличних производа / %					
		PhSeCl			PhSeBr		
		SnCl ₂	CoCl ₂	AlCl ₃	SnCl ₂	CoCl ₂	AlCl ₃
1	1a, 1b	100 (3:97)	98,5 (10:90)	91,7 (20:80)	99 (16:84)	95 (16:84)	83,7 (21:79)
2	2a, 2b	96 (3:97)	97 (3:97)	73 (16:84)	100 (3:97)	98 (3:97)	79,6 (11:89)

Нешто лошији резултати постигнути су са AlCl₃ као адитивом. AlCl₃ као јака Lewis-ова киселина има јаку тенденцију да изврши електрофилни напад на двоструку везу супстрата и на тај начин, након накнадног напада хидроксилне групе, доведе до формирања цикличног производа, што је приказано на схеми 5.¹¹¹

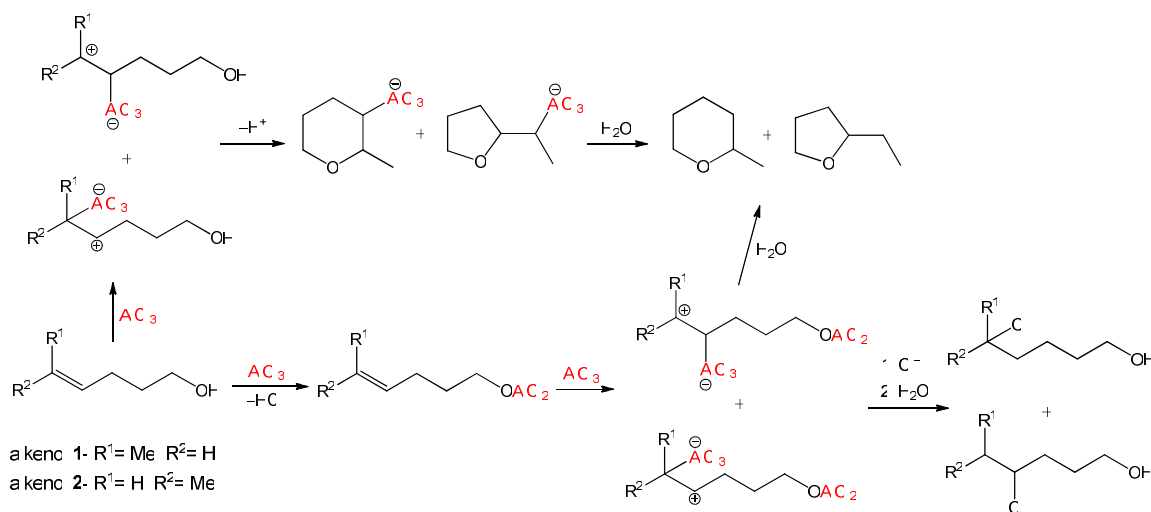


Схема 5.

У реакцијама фенилселеноетерификације незасићених алкохола као нуспроизвод формира се халогеноводонична киселина (HCl, HBr), која може да изврши протоновање насталог цикличног етра и поново створи оксонијум-јон (**O**₁, **O**₂), што коначно може да доведе до отварања прстена (схема 6). Овај нежељени процес може да доведе до појаве изомеризације

(снижавање стереоселективности), а такође може довести и до фаворизовања конкурентне реакције и снижавања приноса цикличних производа (снижавање хемоселективности). Сам процес изомеризације је документован разним литературним подацима који показују да стајањем, првобитно настали, кинетички фаворизовани производи, могу прећи у термодинамички стабилније.¹¹²

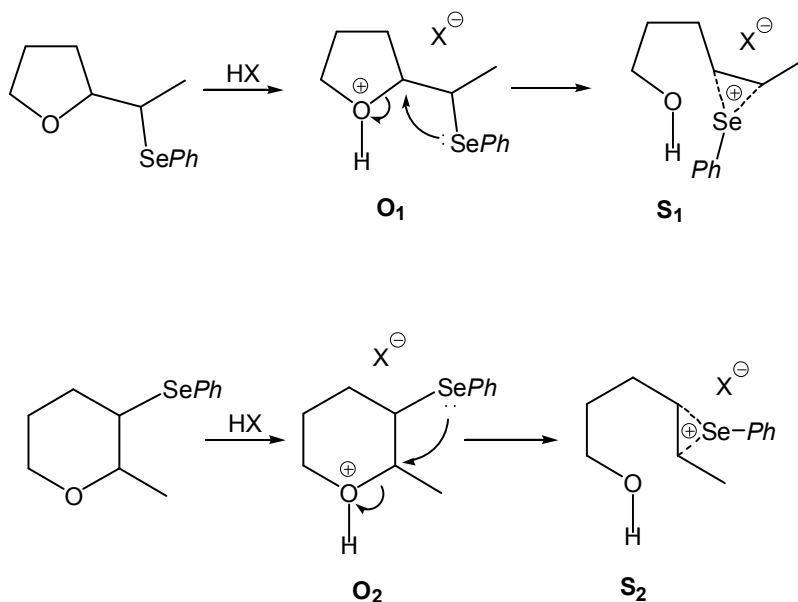


Схема 6.

Проблем везан за нежељене реакције, који може изазвати присуство халогеноводоничне киселине, пробали смо да решимо додавањем пиридина као базног адитива, са идејом да би база уклањањем протона са оксонијум-јона олакшала добијање коначног производа, као и да би спречила његово поновно стварање протоновањем хетероцикличног прстена. Ова Lewis-ова база је додавана у каталитичким и еквимоларним количинама и резултати овог истраживања су приказани у табели 3.¹¹³

Табела 3. Фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у присуству каталитичких и еквимоларних количина пиридина.

Супстрати	Продукти	Приноси и односи (a:b) цикличних производа / %					
		PhSeCl			PhSeBr		
		A	B	C	A	B	C
1	1a, 1b	72 (30:70)	88 (54:46)	97.5 (99:1)	75 (70:30)	80 (69:31)	95.8 (98:2)
2	2a, 2b	81 (31:69)	92 (43:57)	96 (80:20)	65 (35:65)	78 (40:60)	99.5 (82:18)

A- без адитива; B- каталитичке количине; C- еквимоларне количине

На основу резултата из табеле 3 може се закључити да присуство каталитичких количина пиридина доводи до повећања приноса цикличних производа, а извођење реакције са еквимоларним количинама пиридина извршава готово квантитативну трансформацију супстрата у циклични производ. Присуство адитива није довело до промене региоселективности ових реакција, те и даље алкенол **1** искључиво даје производе THF-типа, а алкенол **2**, THP-типа. Иако је пиридин додат са идејом да уклони HX и спречи отварање прстена, из резултата приказаних у табели 3 можемо видети да он има утицаја и на стереоселективност ових реакција. Примена пиридина при фенилселеноетерификацији алкенола **1** фаворизује стварање *eritro*-изомера, при чему потпуна трансформација супстрата у *eritro*-циклични производ захтева присуство еквимоларних количина адитива. Циклизацијом супстрата **2** долази до фаворизовања мање очекиваног *cis*-изомера, чији однос такође директно зависи од количине употребљеног адитива. Знајући да је стереохемија цикличног производа већ одређена формирањем оксонијум-јона, можемо закључити да пиридин вероватно узима учешће у реакцији пре формирања цикличног међупроизвода, тј. при самом процесу затварања прстена. Да бисмо јасније утврдили улогу пиридина у овим реакцијама, извршили смо реакције циклизације (*Z*)- и (*E*)-хексенола са оба реагенса у присуству еквимоларних количина неких Lewis-ових база које би се разликовале по својим стерним и базним карактеристикама. У ту сврху употребљени су терцијарни амини: хинолин,

2,2'-бипиридин и триетиламин. Резултати овог истраживања приказани су у табели 4.¹¹⁰

Табела 4. Фенилселеноетерификације (Z)- и (E)-хекс-4-ен-1-ола у присуству еквимоларних количина Lewis-ових база

Супстрати	Продукти	Приноси и односи (a:b) цикличних производа / %							
		PhSeCl				PhSeBr			
		Et ₃ N	BiPy	Py	Qui	Et ₃ N	BiPy	Py	Qui
1	1a, 1b	100 (100:0)	97,9 (99:1)	97,5 (99:1)	97,4 (98:2)	100 (100:0)	98,3 (99:1)	95,8 (98:2)	98 (96:4)
2	2a, 2b	100 (81:19)	99,3 (80:20)	96 (80:20)	98,4 (79:21)	100 (85:15)	99,7 (85:15)	99,5 (82:18)	99,6 (80:20)

Пиридин, хинолин и 2,2'-бипиридин су ароматичне Lewis-ове базе које се врло мало разликују по својој базности, док се у многоме разликују по својим стерним карактеристикама. Триетиламин је алифатични амин значајно базнији од поменутих ароматичних амина и стерно најволуминознији. Из резултата приказаних у табели 4 може се видети да су све четири Lewis-ове базе имале позитиван утицај, како по питању приноса цикличних етара, тако и по питању селективности. Ипак, најбољи резултати постигнути се са триетиламином као адитивом са оба алкенола и реагенса. Циклизацијом (Z)-хексенола са свим Lewis-овим базама преобладајуће се добија *eritro*-изомер, док се у присуству Lewis-ових киселина доминантно добија *treo*-изомер. Циклизацијом (E)-хексенола са Lewis-овим базама у вишку, добија се *cis*-изомер, а коришћењем поменутих Lewis-ових киселина добија се *trans*-изомер у готово квантитативним приносима.

Из резултата приказаних у табелама 1-4 можемо закључити да правилним одабиром супстрата (**1** или **2**) и адитива (Lewis-ова киселина или база) реакцијом фенилселеноетерификације можемо циљано добити жељени стереоизомер у скоро квантитативном приносу, што ове реакције чини готово стереоспецифичним, са изузетком синтезе *cis*-изомера **2a** који се јавља у вишку у односу на *trans*-изомер (85:15). Најбољи резултати по питању селективности и приноса остварени су са SnCl₂ и Et₃N као адитивима, што је издвојено и приказано на схеми 7.

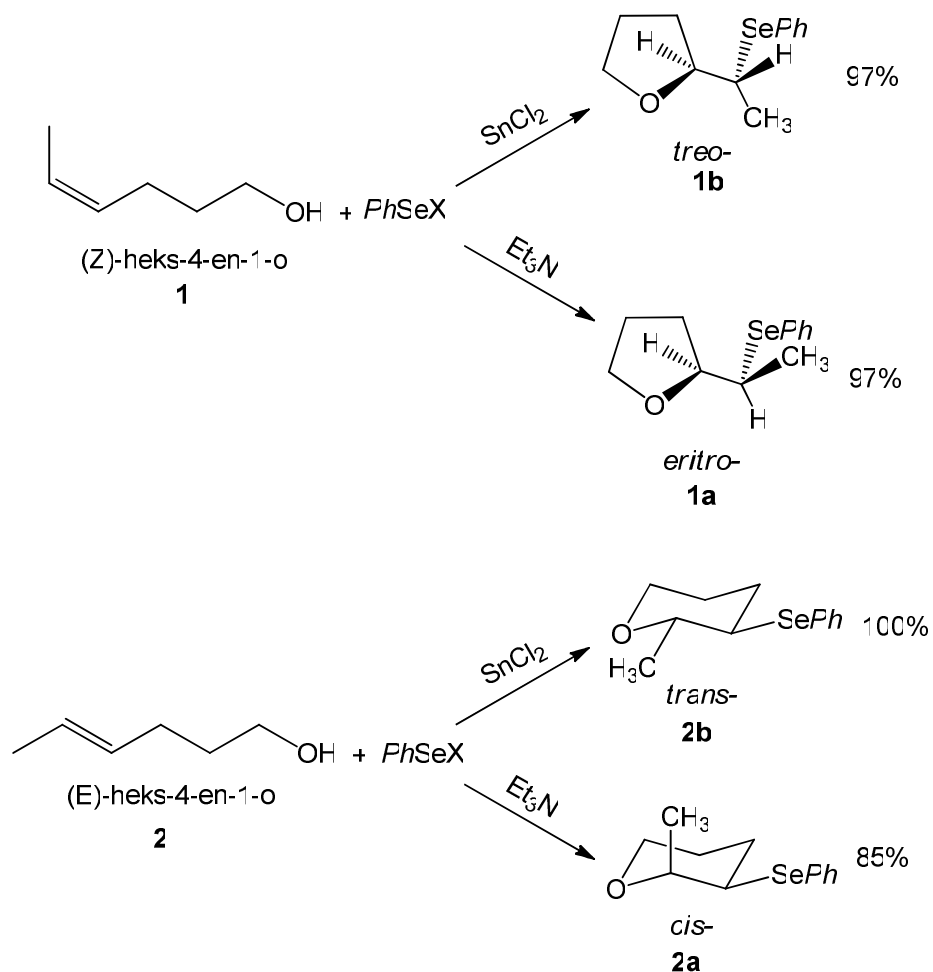


Схема 7.

На основу досадашњих резултата по питању испољене селективности у овим реакцијама у присуству Lewis-ових база, поготову добијањем неочекиваног, мање стабилног *cis*-изомера, можемо претпоставити следећу улогу ових адитива у процесу формирања цикличних производа. Фенилселеноетерификацијом алкенола **2** без присуства адитива и у присуству Lewis-ових киселина доминантно се добија производ *trans*-геометрије који је последица *anti*-напада хидроксилне групе (схема 8).

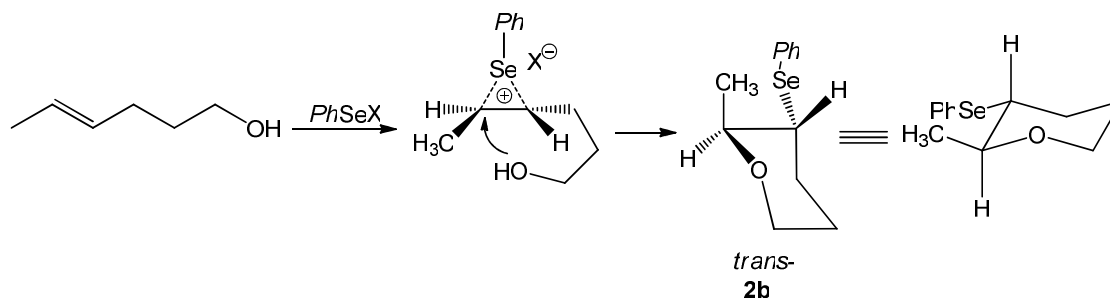
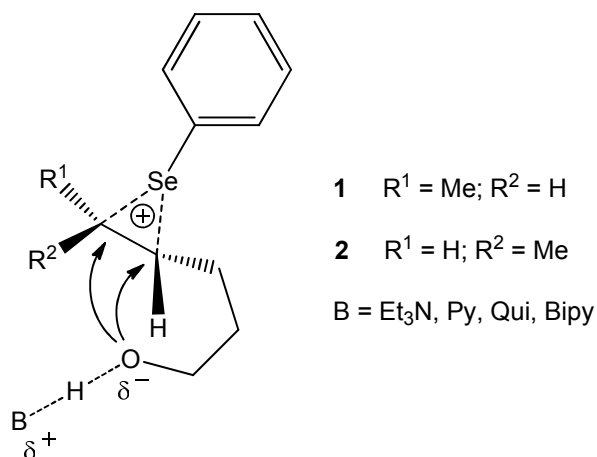


Схема 8.

У случају присуства базних адитива добија се производ који се јавља као последица *syn*-напада нуклеофила. Разлог оваквом исходу можемо пронаћи у томе да вероватно Lewis-ове базе градећи водоничну везу преко водоника хидроксилне групе супстрата стварају додатне стерне сметње у процесу затварања прстена и на тај начин отежавају прилаз хидроксилне групе реакционом центру (слика 1). Услед повећаних стерних сметњи, присуством волуминозне базе, напад хидроксилне групе дешава се са супротне стране од очекиване, што доводи до формирања *cis*-изомера а не *trans*-изомера, који доминантно настаје у реакцијама када адитив није присутан (алкенол **2**, табела 1 и 3, унос А). Такође, поред ове улоге, база благотворно утиче на сам ток реакције повишењем приноса цикличних производа. Везивањем водониковог атома хидроксилне групе водоничном везом повећава се нуклеофилност кисеоника и на тај начин се убрзава реакција затварања прстена, што смањује утицај постојања конкурентног нуклеофила у реакционој смеси.



Слика 1.

Изражену стереоселективност при циклизацији алкенола **1** и однос расподеле *eritro*- и *treo*-изомера у присуству различитих адитива било је нешто теже објаснити. Ипак, примећено је да уколико се циклизација (*Z*)-хексенола врши без присуства адитива и реакциона смеша остави да неколико дана стоји необрађена, тада се однос *eritro*- и *treo*-изомера мења, тј. долази до појаве процеса изомеризације (до које не долази када је присутан базни адитив). Фенилселеноетерификацијом алкенола **1** као последица *anti*-напада хидроксилне групе добија се *eritro*-изомер (схема 9).

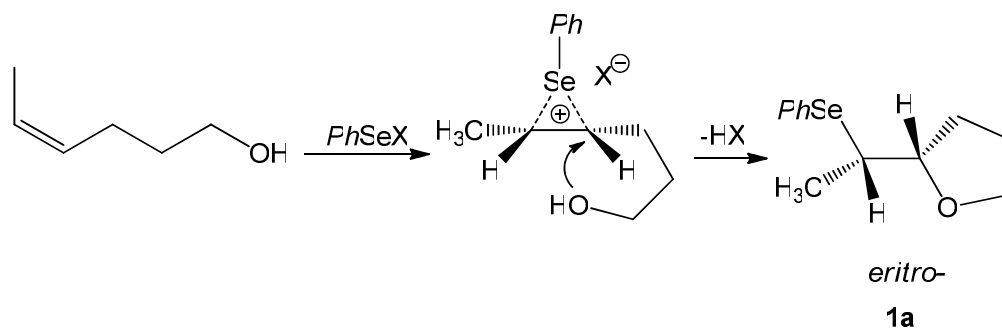


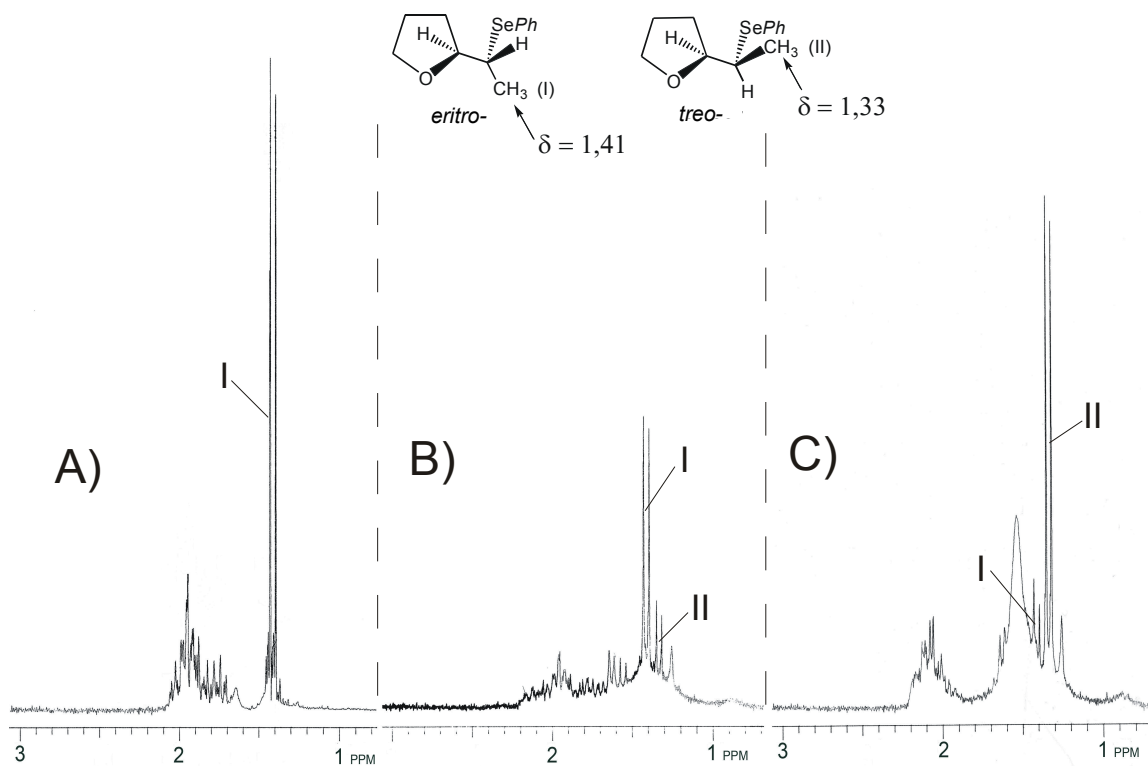
Схема 9.

Присутством Lewis-ових база у еквимоларним количинама, које реагују са насталим халогенводоником (HCl, HBr), уклања се могућност отварања прстена и изомеризација првобитно насталог *eritro*-производа. Све ово за последицу има да се у реакцијама у којима су присутни базни адитиви као главни производ добија *eritro*-изомер (табела 4). У реакцијама циклизације алкенола **1** у којима нису присутни базни адитиви, доминантан је *treo*-изомер, који вероватно настаје као последица изомеризације.

Да бисмо потврдили ове претпоставке, извршили смо истраживање $^1\text{H-NMR}$ -спектроскопском методом помоћу које смо пратили процес конверзије (*Z*)-хексенола у цикличне етарске производе.¹¹⁰ Реакције у присуству адитива, као и са PhSeCl као реагенсом, биле су исувише брзе да би се пратиле овом методом. Реакције циклизација са PhSeBr без присуства адитива биле су једине довољно споре за ову методу, док су у свим осталим случајевима, већ при снимању првог спектра реакције изомеризације, или увелико почеле, или је већ била успостављена коначна равнотежа насталих производа. Корисни сигнали за праћење реакције циклизације (*Z*)-хексенола $^1\text{H-NMR}$ -спектроскопском методом били су дублети који потичу од метил-група етарских производа обележених са **I** и **II** (слика 2). Еквимоларне количине алкенола **1** и PhSeBr помешане су у NMR кивети и први спектар је снимљен након 15 минута. Са спектра **A** слике 2 може се видети само појава дублета на померању $\delta=1,41$ ppm који потиче од метил-групе **I** *eritro*-изомера. Други спектар је снимљен након једног сата од почетка реакције (спектар **B**, слика 2) где се поред дублета *eritro*-изомера може приметити и појава дублета на померању $\delta=1,33$ ppm који потиче од метил-групе **II** *treo*-изомера, што указује на то да је дошло до процеса изомеризације. Интензитет дублета првобитно насталог *eritro*-изомера се смањује, уз појаву дублета *treo*-изомера, као и неких пикова адисионих производа. На трећем спектру, који је снимљен 24 часа од почетка реакције (спектар **C**, слика 2), може се видети да је интензитет пика *treo*-изомера доминантан у односу на *eritro*-изомер, уз пораст сигнала који потичу од конкурентне реакције. На спектру **C** види се да је процес

изомеризације завршен и да се *treo*-изомер јавља у вишку. На основу овог експеримента можемо закључити да је *eritro*-изомер кинетички контролисан, а *treo*-изомер термодинамички производ.

Исти експеримент је поновљен и са алкенолом **2**, када је и након трајања експеримента од 24 часа иницијално формиран однос шесточланих цикличних етара остао непромењен (*cis/trans* = 30:70).

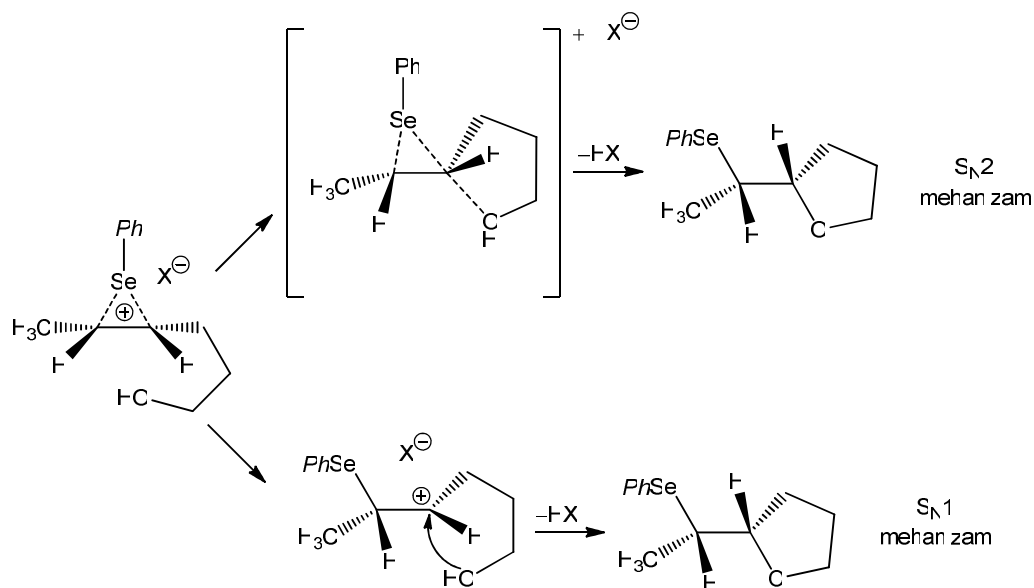


Слика 2.

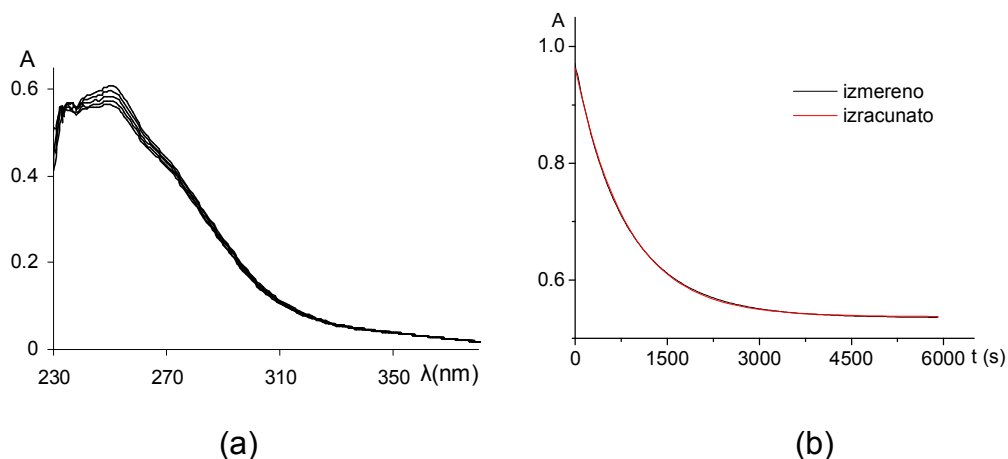
2. Кинетичка испитивања UV-vis спектрофотометријском методом

Приликом синтезе цикличних етара из алкенола **1** и **2** примећено је да су реакције са PhSeCl значајно брже него са PhSeBr. Такође, употребом Lewis-ових киселина и база као адитива, чак и у каталитичким количинама, долазило је до драстичног убрзавања реакција које су у појединим случајевима, уместо неколико часова, биле завршаване за свега пар минута. Да бисмо подробније одредили меру утицаја адитива на брзину реакција и евентуално утврдили постојање каталитичког ефекта ових адитива на сам процес циклизације, извршили смо детаљна кинетичка испитивања фенилселеноетерификација алкенола **1** и **2**.¹¹⁴

Поред одређивања константи брзина ових реакција, циљ је био и утврђивање механизма по којем се одвија процес формирања производа. Као што је већ напоменуто у претходном поглављу, механизам циклизација алкенола индукован фенилселенил-халогенидима одвија се у два ступња, од којих, други ступањ, нуклеофилни напад хидроксилне групе на угљеников атом трочланог прстена селенонијум-јона, представља спорији процес који и одређује брзину саме реакције (схема 3). Утврђивањем активационих параметара за овај систем било би могуће утврдити да ли се реакција отварања трочланог прстена селенонијум-катјона и напад нуклеофила, одвија по S_N1 или S_N2 механизму (схема 10).



Реакције између PhSeX ($X=\text{Cl}, \text{Br}$) и (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у присуству и одсуству различитих адитива проучаване су као реакције *pseudo*-првог реда у THF-у и CCl_4 као растварачима уз помоћ UV-vis спектрофотометрије. Радна таласна дужина за сваки супституциони процес одређивана је понављањем снимања у опсегу између 200 и 600 nm (слика 3).



Слика 3. (a) UV-Vis-Спектар, зависност апсорбанце од таласне дужине за (*Z*)-хекс-4-ен-1-ол ($c=1,5 \text{ mM}$) и PhSeCl ($c=0,1 \text{ mM}$) у THF-у као растварачу; (b) Зависност апсорбанце од времена за реакцију (*Z*)-хекс-4-ен-1-ол ($C=1,5 \text{ mM}$) и PhSeCl ($C=0,1 \text{ mM}$) у THF-у као растварачу на 288K, $\lambda = 250 \text{ nm}$.

Константа брзине реакције *pseudo*-првог реда (k_{obs}) одређена је праћењем промене апсорбанце у зависности од времена на претходно одређеној таласној дужини, што је приказано на слици 4 (b). Константа k_{obs} се затим одређује графички из зависности $\ln(A_t - A_\infty)$ са временом t , где је веза између ових параметара дата једначином (1):

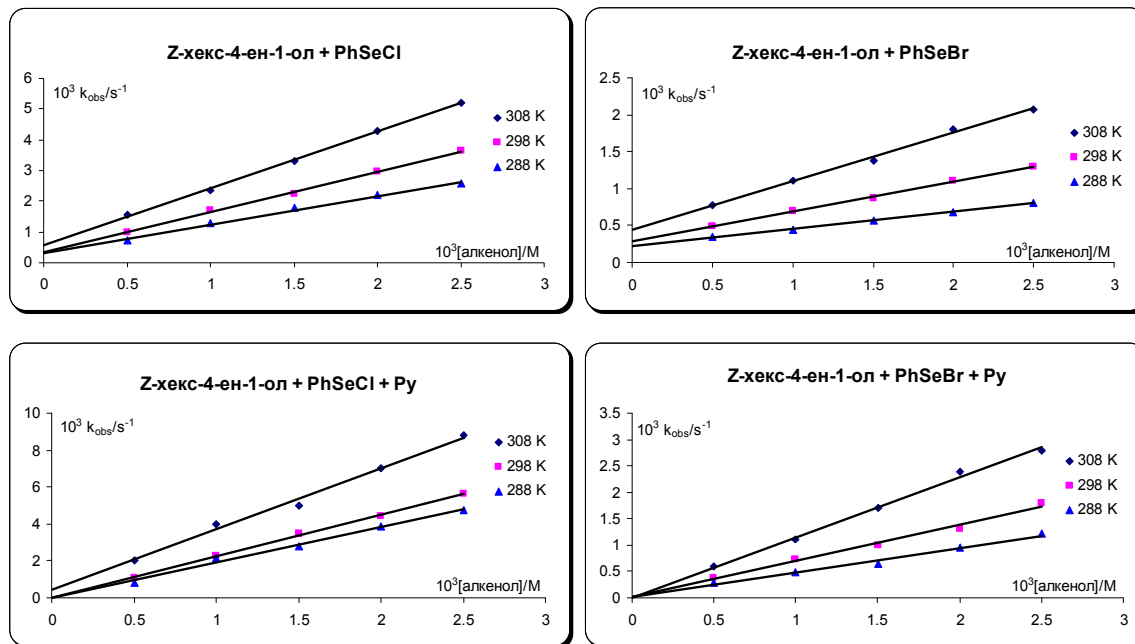
$$A_t = A_0 + (A_0 - A_\infty)\exp(-k_{obs}.t) \quad (1)$$

где је A_t – апсорбанца у времену t , A_0 – апсорбанца на почетку реакције, а A_∞ апсорбанца по завршетку реакције.

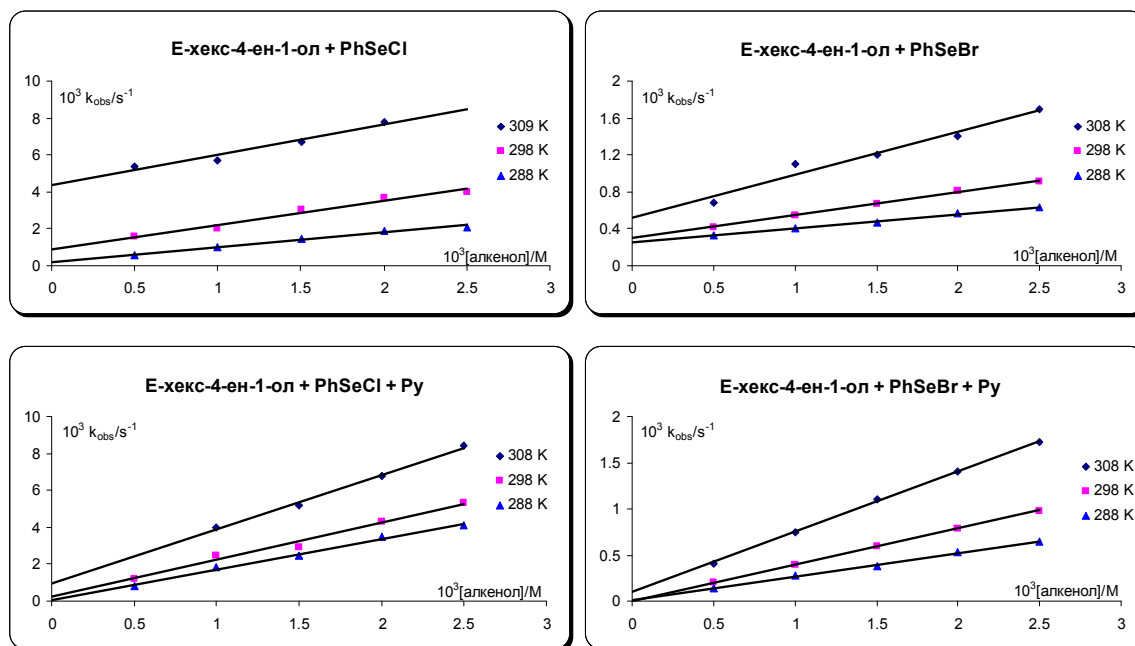
Вредности константи брзина *pseudo*-првог реда (k_{obs}) расту линеарно са порастом концентрације употребљеног алкенола, као што је и приказано на сликама 5 и 6 (подаци су дати у табелама, п.1-п.4. у прилогу). Зависност константе брзине реакције k_{obs} од концентрације алкохола се може изразити једначином (2):

$$k_{obs.} = k_1 + k_2[\text{алкохол}] \quad (2)$$

где k_2 представља константу директне реакције, циклизације, а k_1 константу конкурентне реакције адиције реагенса на двоструку везу супстрата и њена вредност је независна од концентрације алкенола¹⁵ (схема 3). Константе брзине (k_1 и k_2) одређују се директно из графика зависности $k_{obs.}$ од концентрације алкенола, где нагиб праве представља вредност за константу брзине реакције циклизације (k_2), док се константа брзине конкурентне реакције (k_1) одређује из одсечка праве на y оси. На сликама 5 и 6 приказане су зависности $k_{obs.}$ од концентрације алкенола за оба алкохола и реагенса на три различите температуре у THF-у као растварачу и у присуству и одсуству пиридина као катализатора (слика 4 за алкенол **1**, слика 5 за алкенол **2**). Израчунате вредности константи брзина реакција, као и активациони параметри за поменуте реакције, представљени су у табели 5.



Слика 4. Константе брзина реакција *pseudo*-првог реда, k_{obs} , као функције од концентрације алкенола на 288, 298 и 308K за реакције између PhSeX (X=Cl, Br) и (Z)-хекс-4-ен-1-ола у THF као растварачу и одсуству и присуству пиридина.

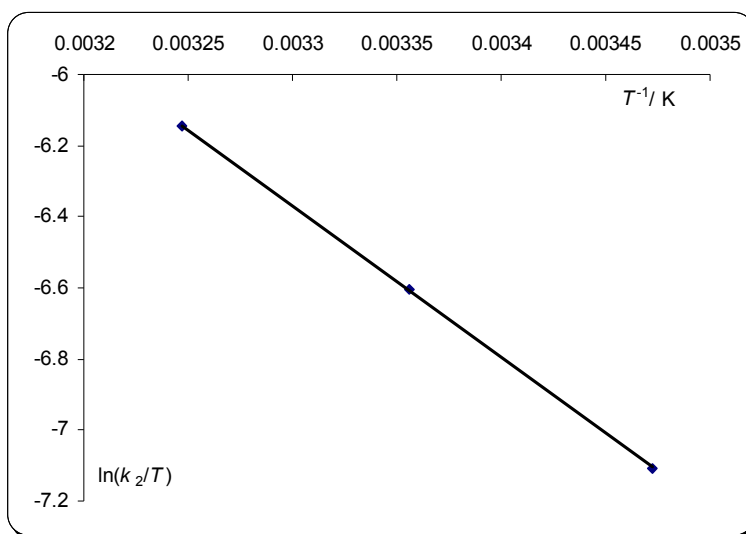


Слика 5. Константе брзина реакција *pseudo*-првог реда, k_{obs} , као функције од концентрације алкенола на 288, 298 и 308K за реакције између PhSeX (X=Cl, Br) и (E)-хекс-4-ен-1-ола у THF као растварачу и одсуству и присуству пиридина.

Табела 5. Константе брзина и активациони параметри за реакције између PhSeX и (Z)- и (E)-хекс-4-ен-1-ола у присуству и одсуству каталитичких количина пиридина THF-у као растварачу на температурама од 288, 298 и 308 К.

	T(K)	PhSeCl					PhSeBr				
		λ (nm)	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_1 (s ⁻¹)	ΔH^\ddagger (kJM ⁻¹)	ΔS^\ddagger (JK ⁻¹ M ⁻¹)	λ (nm)	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_1 (s ⁻¹)	ΔH^\ddagger (kJM ⁻¹)	ΔS^\ddagger (JK ⁻¹ M ⁻¹)
(Z)-хекс-4-ен-1-ол	288		0,93 ± 0,03	(3,1 ± 0,6) × 10 ⁻⁴			0,236 ± 0,008	(2,2 ± 0,1) × 10 ⁻⁴			
	298	245	1,31 ± 0,03	(3,4 ± 0,5) × 10 ⁻⁴	22,9 ± 0,5	-181 ± 2	250	0,404 ± 0,009	(2,9 ± 0,2) × 10 ⁻⁴	35,5 ± 0,3	-149 ± 1
	308		1,85 ± 0,03	(5,6 ± 0,6) × 10 ⁻⁴			0,66 ± 0,03	(4,4 ± 0,4) × 10 ⁻⁴			
(Z)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин	288		1,9 ± 0,1	-			0,47 ± 0,03	-			
	298	246	2,24 ± 0,05	-	18 ± 5	-190 ± 20	251	0,68 ± 0,04	-	30 ± 4	-162 ± 13
	308		3,3 ± 0,2	(4 ± 3) × 10 ⁻⁴			1,14 ± 0,05	-			
(E)-хекс-4-ен-1-ол	288		0,79 ± 0,05	(2,2 ± 0,8) × 10 ⁻⁴			0,153 ± 0,007	(2,5 ± 0,1) × 10 ⁻⁴			
	298	245	1,3 ± 0,1	(9 ± 2) × 10 ⁻⁴	24 ± 6	-180 ± 20	250	0,248 ± 0,007	(3,0 ± 0,1) × 10 ⁻⁴	39 ± 4	-141 ± 14
	308		1,6 ± 0,3	(44 ± 4) × 10 ⁻⁴			0,47 ± 0,05	(5,1 ± 0,9) × 10 ⁻⁴			
(E)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин	288		1,64 ± 0,08	-			0,254 ± 0,008	-			
	298	245	2,0 ± 0,2	(2 ± 3) × 10 ⁻⁴	18 ± 5	-190 ± 20	251	0,392 ± 0,002	-	32 ± 2	-160 ± 7
	308		3,0 ± 0,1	(9 ± 3) × 10 ⁻⁴			0,65 ± 0,01	-			

Вредности за енталпију (ΔH^\ddagger) и ентропију (ΔS^\ddagger) активирања одређене су графички, конструкцијом Eyring-овог графика, зависност $\ln(k/T)$ од $1/T$ (пример је дат на слици 6), где се из нагиба добијене праве одређује вредност промене енталпије активирања, а из одсечка праве на у оси израчунава се вредност промене ентропије активирања.



Слика 6. Eyring-ов график за реакцију између (*Z*)-хекс-4-ен-1-ола и PhSeBr у THF-у као растварачу.

На основу резултата приказаних у табели 5 можемо видети да су у свим случајевима вредности за ентропију активирања (ΔS^\ddagger) негативне, што указује на чињеницу да се реакције између PhSeX и (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у присуству и одсуству пиридина одвијају по механизму бимолекулске нуклеофилне супституције (S_N2). Занимљиво је да се и отварање трочланог епоксидног прстена процесом нуклеофилне супституције одвија по истом, S_N2 механизму, те овде можемо пронаћи паралелу наших реакција са већ забележеним сличним случајевима у литератури.

Резултати за вредности константи брзина реакција потврђују претпоставку о каталитичкој улози пиридина у овим реакцијама, где се може уочити да су све реакције у присуству пиридина у просеку око 2 пута брже од одговарајућих реакције без пиридина. Такође, реакције са PhSeCl као реагенсом су и до 4 пута брже од реакција са PhSeBr. Константе брзина реакција затварања петочланог прстена код (*Z*)-алкенола веће су него константе брзина реакција формирања шесточланог прстена (*E*)-изомера, што се може објаснити смањеним стерним сметњама које се јављају у прелазном стању при циклизацији алкенола **1**.

Вредности константи конкурентне реакције (k_1) у присуству пиридина сведене су на минимум на шта указују њихове вредности из табеле 1, као и чињеница да на сликама 5 и 6 све праве у присуству овог катализатора готово полазе из координатног почетка. Овакви резултати су у сагласности са препаративним резултатима из претходног поглавља. Као што је и раније наведено, повишење реакционе температуре неповољно утиче на хемоселективност ових реакција што резултује појавом вредности за константу k_1 на 308K.

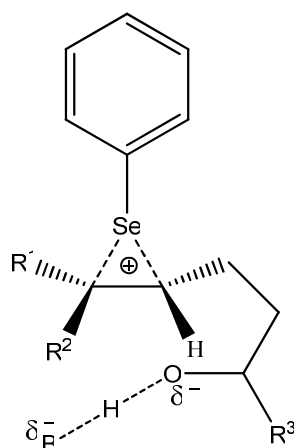
У табели 6 представљене су вредности константи брзина реакција k_2 за реакције циклизације између PhSeCl и (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у присуству Lewis-ових база (триетиламин, пиридин, хинолин и 2,2'-бипиридин), које су присутне у каталитичким количинама на температури од 288K.²³ У табели 6, ради поређења, приказани су и резултати за вредности k_2 секундарног алкенола 6-метил-хепт-5-ен-2-ола.¹¹⁶ Вредности за константе конкурентне реакције (k_1), реда величине $\approx 10^{-5}$, изостављене су из табеле 6.

Табела 6. Константе брзина реакција фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола и 6-метил-хепт-5-ен-2-ола са PhSeCl у THF-у на 288K у присуству Lewis-ових база.

Адитив	pK _a	(<i>Z</i>)-хекс-4-ен-1-ол k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	6-Ме-хепт-5-ен-2-ол k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)
Триетиламин	10,64	2,56 ± 0,05	2,20 ± 0,05	0,77 ± 0,03
Пиридин	5,23	1,9 ± 0,1	1,64 ± 0,08	0,55 ± 0,02
Хинолин	4,94	1,57 ± 0,06	1,43 ± 0,05	0,49 ± 0,01
2, 2'-Бипиридин	4,3	1,4 ± 0,1	1,32 ± 0,09	0,48 ± 0,02
Без адитива		0,93 ± 0,03	0,79 ± 0,05	0,63 ± 0,02

Lewis-ове базе које су употребљене у овом експерименту разликују се по својим стерним и базним карактеристикама, те је било занимљиво да се испита утицај ових фактора на брзину реакција циклизација. Утврђено је да вредности за константе базно-катализованих реакција k_2 у многоме зависе од природе употребљеног катализатора, где комбинација оба фактора има утицај на меру каталитичког ефекта. Наиме, пиридин и хинолин имају врло сличне pK_a вредности (5,23 и 4,94) и вредности доворских бројева (ДБ) (33,1 и 32,0), али прилично различиту каталитичку активност. Ова појава још више је изражена при коришћењу триетиламина као адитива. Очекивало би се да пораст базности и способности грађења водоничних веза адитива у истој мери прати и пораст у вредности константи брзина реакција. Међутим, за тако велике вредности pK_a и доворског броја за триетиламин (pK_a=10,64; ДБ=61,0) забележен је пораст константе k_2 за само 35% у односу на пиридином катализовану реакцију. Разлог оваквом понашању можемо пронаћи у различитим стерним ефектима ових катализатора који имају утицај у прелазном стању, при фази затварања прстена и формирања цикличног производа. Наиме, триетиламин као најволуминознија база, прави додатне стерне сметње и отежава прилаз нуклеофила реакционом центру,

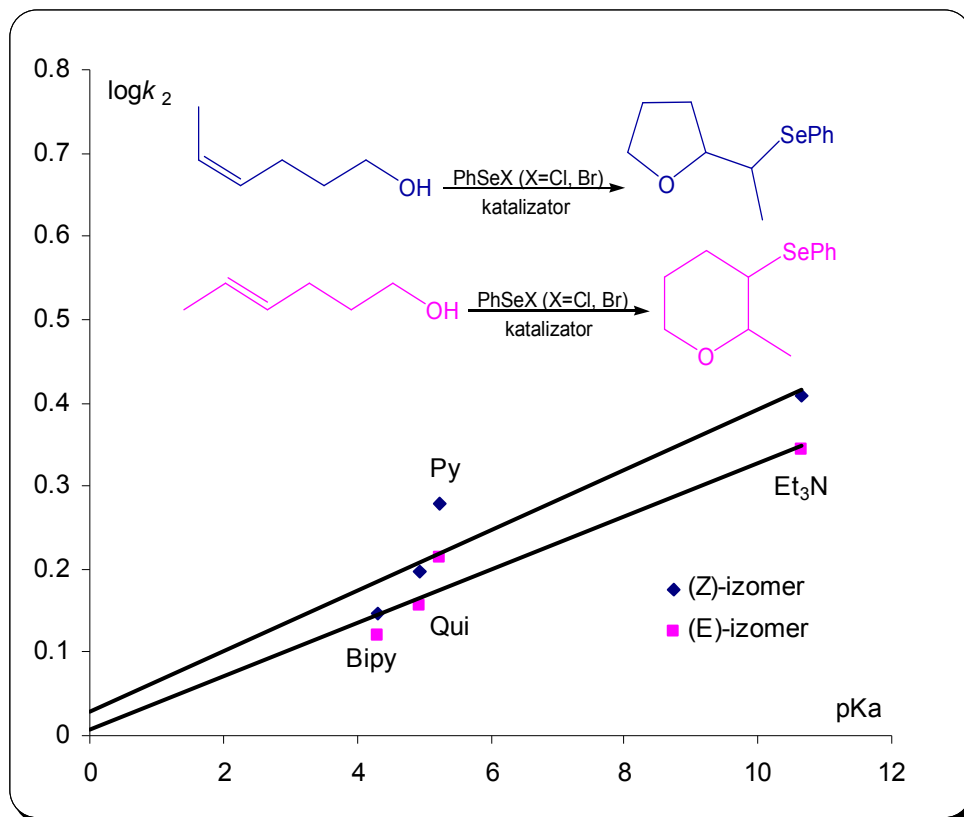
што резултује у нижим вредностима за константу k_2 него што је очекивано. Овај феномен још више је изражен у случају базно-катализованих реакција 6-метил-хепт-5-ен-2-ола, где су због постојања додатних стерних сметњи на карбинолном С-атому и двострукој вези супстрата, базно-катализоване реакције са P_u , V_{iu} и Q_{ui} спорије него некатализоване реакције (слика 7, табела 6).¹¹⁶



(Z)-heks-4-en-1-ol	$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{H}; R^3 = \text{H}$
(E)-heks-4-en-1-ol	$R^1 = \text{H}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{H}$
6-Me-hept-5-en-2-ol	$R^1 = \text{Me}; R^2 = \text{Me}; R^3 = \text{Me}$

Слика 7.

Примећена је линеарна зависност између вредности $\log k_2$ и pK_a употребљеног катализатора (Brønsted-ова једначина), што говори у прилог томе да Lewis-ове базе утичу на повећање вредности константи брзина реакција по истом реакционом механизму (слика 8). Вредности нагиба правих (β) за оба изомерна алкенола врло мало се разликују, и износе $\beta = 0,04$ за (Z)-изомер и $\beta = 0,032$ за (E)-изомер. Већа вредност β за (Z)-изомер говори о већој осетљивости константи брзина реакција на базне катализаторе.¹¹⁷



Слика 8. Зависност $\log k_2$ од pK_a употребљеног базног катализатора у реакцији фенилселеноетерификације (*E*)- и (*Z*)-хекс-4-ен-1-ола са PhSeCl у THF -у као растварачу

Захваљујући чињеници да је једино могуће вршити кинетичка испитивања правих раствора UV-vis спектрофотометријском методом, извршена су испитивања реакција циклизација алкенола **1** и **2** у присуству CoCl_2 као катализатора, јер је он једини у односу на остале Lewis-ове киселине био растворан у THF -у. Резултати ових истраживања дати су у табели 7.¹¹⁸ Овим експериментом потврђено је каталитичко дејство CoCl_2 као Lewis-ове киселине, када су реакције у присуству ове соли имале веће вредности константи брзина реакција него без њеног присуства. Реакција интермолекулске циклизације (*Z*)-хексенола бржа је него циклизација изомерног (*E*)-хексенола, као и у претходним случајевима (табеле 5 и 6).

Табела 7. Константе брзине реакција фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола са PhSeCl у THF-у на 288K у присуству CoCl₂ као катализатора.

	λ (nm)	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)
(<i>Z</i>)-хекс-4-ен-1-ол	257	2,1 ± 0,1
(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол	278	1,49 ± 0,09

Одавно је познато да брзина реакција нуклеофилних супституција може у многоме зависити од употребљеног реакционог медијума. На брзину и ток реакција супституција растварачи могу утицати преко стварања водоничних веза, солватацијом и дипол-дипол интеракцијама са реактантима, производима, или могу имати једну од битнијих улога у стабилизацији прелазних стања. У зависности од наелектрисања реактаната у основном и прелазном стању, поларност растварача може веома повољно да утиче на ток реакције. Промена поларности растварача у неким случајевима може довести и до промене механизма реакције. Из ових разлога било је нужно да се провери утицај промене поларности растварача на реакције циклизације алкенола **1** и **2**. Поларност растварача дефинисана је његовом диелектричном константом. THF је умерено поларан апротичан растварач са вредношћу диелектричне константе од $\epsilon = 7,6$ и ДБ = 20. У даљим истраживањима употребили смо угљен-тетрахлорид, као неполарни растварач ($\epsilon = 2,2$ и ДБ = 0) и резултати ових истраживања приказани су у табели 8.¹¹⁴

Табела 8. Константе брзина реакција фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола са PhSeX у CCl₄ на 288К

T = 288 K	PhSeCl			PhSeBr		
	λ (nm)	k ₂ (M ⁻¹ s ⁻¹)	k ₁ (s ⁻¹)	λ (nm)	k ₂ (M ⁻¹ s ⁻¹)	k ₁ (s ⁻¹)
(<i>Z</i>)-хекс-4-ен-1-ол	280	0,64 ± 0,03	(0,6 ± 0,09) × 10 ⁻⁴	262	0,178 ± 0,004	(1,63 ± 0,08) × 10 ⁻⁴
(<i>Z</i>)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин	280	1,74 ± 0,08	-	262	0,40 ± 0,01	-
(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол	261	0,58 ± 0,01	(8,2 ± 0,2) × 10 ⁻⁴	261	0,108 ± 0,008	(2,8 ± 0,1) × 10 ⁻⁴
(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин	261	1,10 ± 0,06	-	261	0,22 ± 0,01	-

Реакције су извођене са оба реагенса у присуству и одсуству пиридина на температури од 288К. Из резултата приказаних у табели 8 може се видети да се CCl₄ показао као лошији медијум за ове реакције, што је довело до појаве нижих вредности за константе брзина реакција циклизација. На основу ових резултата можемо закључити да растварачи веће поларности и базног карактера могу боље да изврше стабилизацију прелазног стања и да на тај начин утичу на пораст брзине реакције. Поред своје поларности, THF може да формира и водоничну везу са хидроксилном групом супстрата (ДБ=20) и да на тај начин позитивно утиче на брзину реакције. Да могућност стварања водоничне везе растварача са хидроксилном групом супстрата има значајан утицај у овим реакцијама, може се видети по израженијем каталитичком дејству пиридина када се као растварач употребљава CCl₄ уместо THF (табела 9). На пример, присуство пиридина при реакцији циклизације (*Z*)-хексенола у THF-у као растварачу убрзава реакцију два пута у односу на некатализовану реакцију, док се иста реакција у CCl₄ као растварачу је бржа 3 пута.

Табела 9. Константе брзина реакција фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола са PhSeCl у присуству и одсуству пиридина у THF-у и CCl₄ као растварачу на 288К.

T = 288 K	PhSeCl k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)		PhSeBr k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	
	THF	CCl ₄	THF	CCl ₄
(<i>Z</i>)-хекс-4-ен-1-ол	0,93	0,64	0,236	0,178
(<i>Z</i>)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин	1,9	1,74	0,47	0,4
(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол	0,79	0,58	0,153	0,108
(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин	1,64	1,1	0,254	0,22

У додатним истраживањима извршили смо одређивање активационих параметара (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger) за реакције циклизације оба хексенола и реагенса у CCl₄ као растварачу када је потврђено да се и у овом случају процес затварања прстена врши по S_N2 механизму (табела п.6.; прилог).

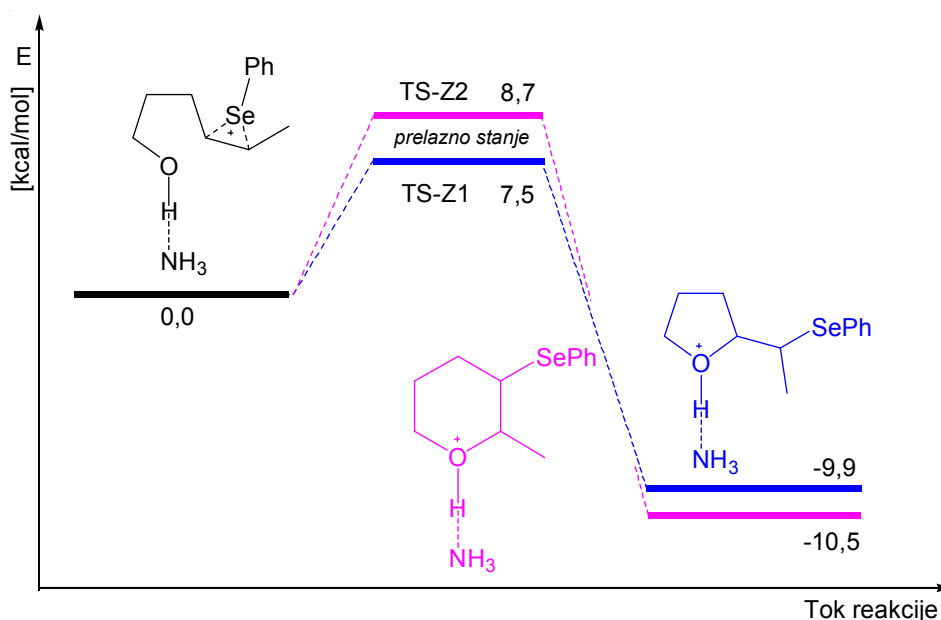
3. Квантно-хемијски прорачун

Чињеница да (*Z*)-хексенол даје искључиво производе тетрахидрофуранског а (*E*)-хексенол тетрахидропиранског типа, остала је још увек неразјашњена. Фактори као што су конформација молекула у основном и прелазном стању, стерне сметње у њима изазване деформацијама валенционих углова, просторне сметње проистекле на путу прилаза нападајућих честица, итд., у многим случајевима јављају се као пресудни за механизам и брзину реакције. Такође, позната је чињеница да се прелазно стање у реакцијама S_N2 типа одликује великим стерним сметњама које настају због 5 атома који су распоређени око централног атома угљеника на којем се врши супституција. Због свих ових чињеница, да бисмо што боље разумели врло изражену региоспецифичност реакција фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола, испитали смо реакције на молекулском нивоу. Извршен је квантно-хемијски прорачун за ове реакције у сарадњи са професором Ралфом Пухтом са универзитета у Ерлангену.¹¹⁴ Детаљнији опис методе која је коришћена у овим прорачунима и њена евентуална ограничења дати су у експерименталном делу.

Полазећи од алкенола **1** и **2**, квантно-хемијским прорачуном испитани су реакциони путеви при формирању и петочланих и шесточланих цикличних производа (за оба алкенола) где је током целог реакционог пута кисеоник из хидроксилне групе супстрата био везан водоничном везом за базу. Због поједностављења прорачуна као база употребљен је амонијак (NH_3).

Израчунавањем енергија за реакциони пут формирања цикличних етара из (*Z*)-алкенола, тачније његовог селенонијум-јона, установљено је да се добијају производи сличних енергија, при чему је формирање шесточланог цикличног производа стабилније за само 0,6 kcal/mol по MP2(f)-SP прорачуну. Међутим, оно што изгледа да је од пресудног значаја за циклизацију алкенола **1**, јесте чињеница да се при формирању петочланог

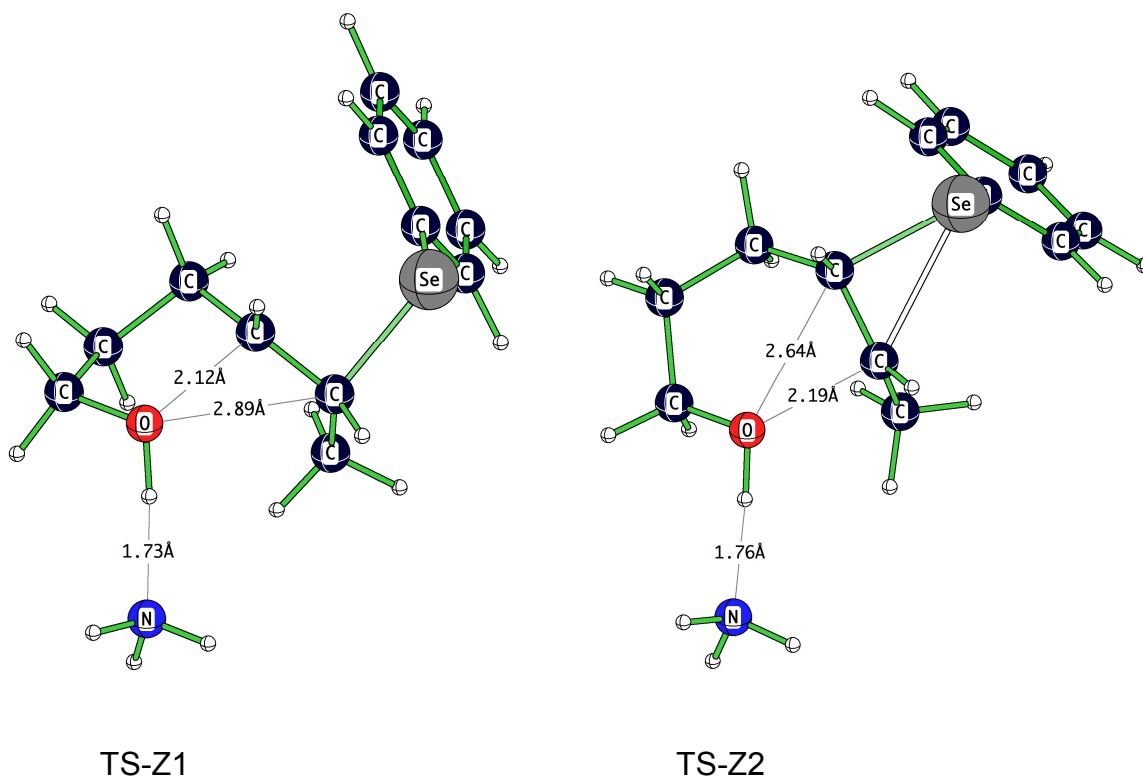
прстена прелази енергетска баријера од 7,5 kcal/mol, што је за 1,2 kcal/mol ниже него за формирање шесточланог цикличног етра (слика 9).



Слика 9. Реакциони пут циклизације (Z)-хекс-4-ен-1-ола израчунат са MP2(f)-SP

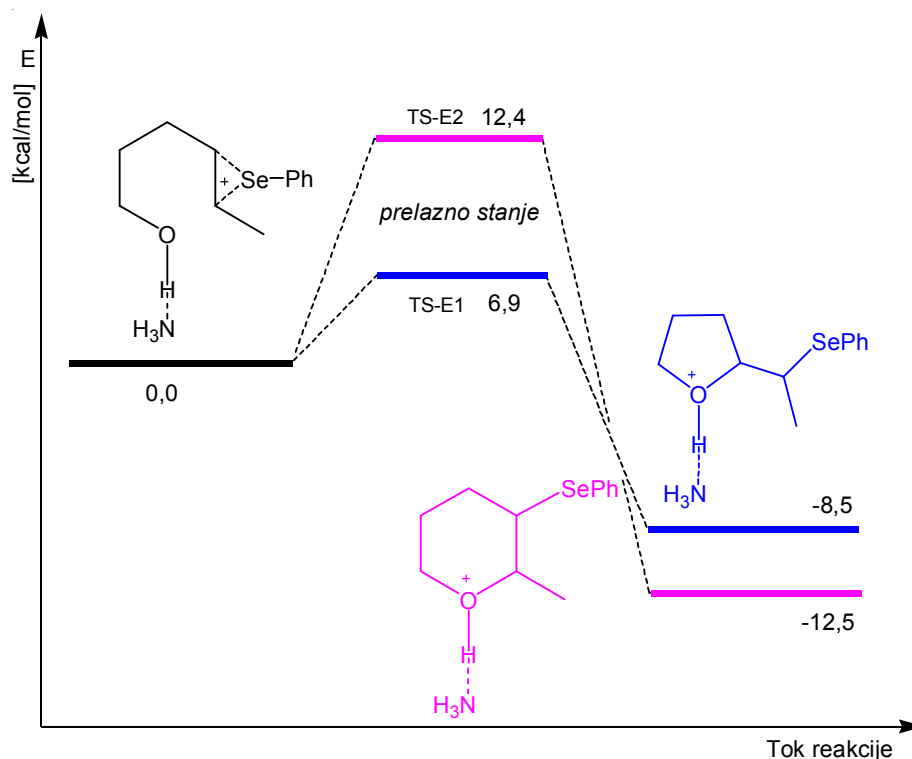
Тежња да се првенствено формира петочлани циклични производ може се уочити већ и у конформацији интермедијерног селенијум-јона (B3LYP метода). Удаљеност кисеоника и C4-атома у селенијум-јону је само 2,71 Å, док растојање O–C5 износи 3,31 Å (прилог). У прелазном стању при формирању петочланог прстена (слика 10, TS-Z1) дошло је до скраћивања O–C4 везе која сада износи 2,12 Å (O–C5: 2,89 Å; слика 10 TS-Z1), док у прелазном стању за формирање шесточланог прстена дужина везе O–C5 износи 2,19 Å (O–C4: 2,64 Å; слика 10 TS-Z2). Прелазно стање TS-Z2 има структуру сличнију производу, те се за разлику од прелазног стања TS-Z1, може рећи да његово формирање захтева веће структурне трансформације, што резултује повишеном енергијом активације у односу на фурански изомер. Формирањем фуранског производа долази до ослобађења енергије од 17,4 kcal/mol по MP2(f)-SP прорачуну, што је нешто

мање него при формирању пиранског производа (19,2 kcal/mol). Намеће се закључак да је формирање THF-производа из (*Z*)-алкенола кинетички контролисана реакција.



Слика 10. Структуре прелазних стања при циклизацији (*Z*)-хекс-4-ен-1-ола израчунате са B3LYP/6-311+G**

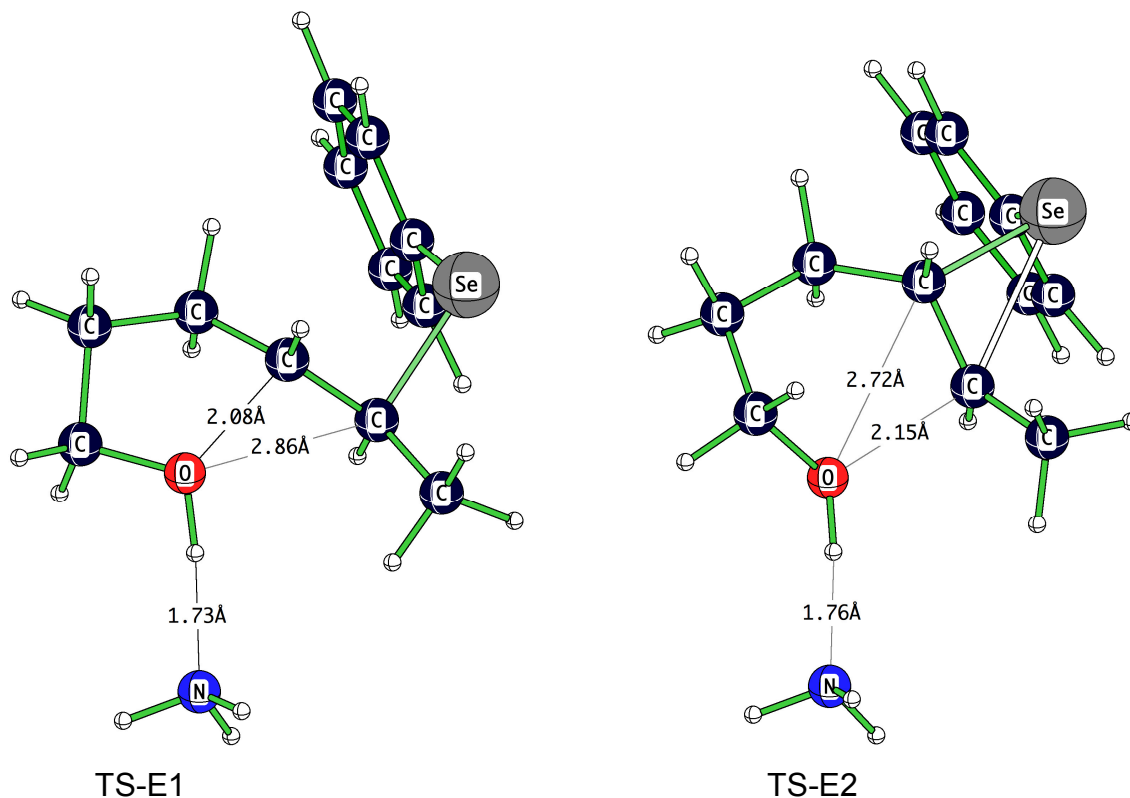
Квантно-хемијским прорачуном истом методом за (*E*)-алкенол дошло се до података који су приказани на сликама 11 и 12. И у овом случају формирање фуранског производа иде преко остваривања ниже активационе енергије, која у овом случају износи 6,9 kcal/mol, док за пирански производ она износи 12,4 kcal/mol по MP2(f)-SP прорачуну (слика 11).



Слика 11. Реакциони пут циклизације (*E*)-хекс-4-ен-1-ола израчунат са MP2(f)-SP

Прорачуни B3LYP методом показују нам да конформација селенијум-јона, насталог нападом PhSe^+ групе на супстрат **2**, фаворизује стварање пиранског производа. Растојање између кисеоника хидроксилене групе и C4 атома је за 0,11 Å веће него што је удаљеност O–C5 (O–C4: 2,91 Å; O–C5: 2,80 Å, прилог). У прелазним стањима TS-E1 и TS-E2 долази до скраћивања растојања између кисеоника и C4- и C5-атома, где за прелазно стање TS-E1 растојање O–C4 износи 2,08 Å (O–C5: 2,86 Å; слика 12), а за прелазно стање TS-E2, удаљеност O–C5 износи 2,15 Å (O–C4: 2,72 Å; слика 12). Нешто краћа O–C4 веза у прелазном стању TS-E1 вероватно је одговорна за остваривање ниже активационе енергије и додатне стабилизације овог прелазног стања. При формирању производа THP-типа долази до ослобађања енергије од 24,9 kcal/mol, док за производ THF-типа она износи 15,4 kcal/mol. Најзначајније за ток ове реакције јесте чињеница

да је пирански производ за 50% стабилнији од фуранског, према MP2(f)-SP прорачунима (THP= $-12,5$ kcal/mol; THF= $-8,5$ kcal/mol; слика 12). На основу ових резултата можемо закључити да је циклизација (*E*)-хексенола термодинамички контролисана реакција.



Слика 12. Структуре прелазних стања при циклизацији (*E*)-хекс-4-ен-1-ола израчунате са B3LYP/6-311+G**

∞ Экспериментални део ∞

Опште напомене

За реакције су коришћени комерцијални реагенси PhSeCl и PhSeBr. (Z)- и (E)-Хекс-4-ен-1-оли су синтетизовани по поступку описаном у литератури. Растварачи (CCl₄, THF и CH₂Cl₂) су пречишћавани и сушени по уобичајеним процедурама. Реакције синтеза цикличних етара су извођене на собној температури.

Квалитативне и квантитативне анализе вршене су помоћу хроматографије на Agilent Technologies аналитичком гасно масеном (модел 6890 N; G1530N). Коришћене су семиполарне колоне пуњене са 5% фенилметил-полифилоксаном (HP-5NS). Температура колоне, осетљивост детектора и брзина носећег гаса прилагођавани су физичким и хемијским особинама испитиваних супстанци. Као носећи гас употребљен је хелијум.

¹H- и ¹³C-NMR-Спектри су снимани у CDCl₃ (уз триметилсилан као стандард) на Varian Gemini 200 MHz NMR спектрометру.

IR-Спектри су снимани на Perkin-Elmerov-овом (Модел 197) спектрофотометру. Супстанце су снимане као филм.

За хроматрографију на танком слоју (TLC) коришћене су силика-гел плоче (60F-254), а за стубну хроматографију је коришћен Е. Мерск силика-гел 60 (величина зрна 0,063-0,200).

Кинетичка мерења су вршена спектрофотометријски користећи UV-vis Perkin Elmer Lambda 35 спектрофотометар опремљен са ћелијом за термостатирање. Кинетичка мерења су вршена на 3 различите температуре (288, 298 и 308K). Температура реакционе смесе је контролисана са тачношћу ±0,1 °C.

1. Синтеза цикличних етара фенилселеноетерификацијом (Z)- и (E)-хекс-4-ен-1-ола

1.1 Фенилселеноетерификације без присуства адитива

Реакције су извођене са 1 mmol алкенола **1** и **2** (0,1 g) раствореног у 5 cm³ сувог дихлорметана у балону од 50 cm³ који је снабдевен магнетном мешалицом. У реакциони балон додат 1,1 mmol чврстог PhSeX (PhSeCl: 0,212 g; PhSeBr: 0,260 g) и реакциона смеша мешана је на собној температури до завршетка реакције. Ток и крај реакција праћен је хроматографијом на танком слоју, као и визуелно, променом боје реакционе смесе. У реакцијама са PhSeCl праћена је промена боје из наранџасте у светло жуту, а у случају PhSeBr из тамно црвене у жуту.

По завршетку реакције реакциона смеша је пречишћавана испирањем са водом, засићеним раствором NaHCO₃, па затим поново водом. Органски слој је сушен са анхидрованим Na₂SO₄, након чега је производ концентрован. Пречишћавање и изоловање производа је вршено на колони пуњеној са силика гелом, а као еулент је коришћени хексан (ради уклањања дифенилдиселенида), па затим метилен-хлорид. Производи су окарактерисани и идентификовани на основу спектралних података.

1.2 Фенилселеноетерификације у присуству Lewis-ових киселина

Реакције су извођене са 1 mmol алкенола **1** и **2** (0,1 g) раствореног у 5 cm³ сувог дихлорметана у балону од 50 cm³ који је снабдевен магнетном мешалицом. Затим се у реакциони балон додаје 1,1 mmol чврстог PhSeX (PhSeCl: 0,212 g; PhSeBr: 0,260 g). Одмах затим у реакциони балон додаване су каталитичке 0,1 mmol (SnCl₂: 0,019 g) или еквимоларне количине, 1 mmol, Lewis-ових киселина (SnCl₂: 0,19 g; AlCl₃: 0,133 g; CoCl₂: 0,065 g) и реакциона смеша је остављена да се меша на собној температури

до завршетка реакције. Поступак пречишћавања реакционе смесе и изоловања цикличних производа идентичан је са поступком 1.1.

1.3 Фенилселеноетерификације у присуству Lewis-ових база

Реакције су извођене са 1 mmol алкенола **1** и **2** (0,1 g) раствореног у 5 cm³ сувог дихлорметана у балону од 50 cm³ који је снабдевен магнетном мешалицом. Затим се у реакциони балон додаје се 1,1 mmol чврстог PhSeX (PhSeCl: 0,212 g; PhSeBr: 0,260 g). Одмах затим у реакциони балон додаване су каталитичке 0,1 mmol (Py: 0,0079 g) или еквимоларне количине, 1 mmol, Lewis-ових база (Py: 0,079 g; Et₃N: 0,101 g; Qui: 0,129 g; BiPy: 0,156 g) и реакциона смеса је остављена да се меша на собној температури до завршетка реакције.

По завршетку реакције реакциона смеса је пречишћавана испирањем са око 5 cm³ 1 M HCl (ради уклањања додате базе), засићеним раствором NaHCO₃, па затим поново водом. Даљи поступак изоловања цикличних производа идентичан је са поступком описаном у поглављу 1.1.

2. Кинетичка мерења

За одређивање вредности константи брзина реакција и активационих параметара у реакцијама циклизација (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола, уз помоћ комерцијално доступних PhSeCl и PhSeBr, коришћена је конвенционална кинетичка метода, где су реакције посматране као реакције псеудо-првог реда.¹¹⁵ Реакције су посматране као реакције нуклеофилне супституције хидроксилне групе на C-атому трочланог прстена у селенонијум-јону. За одређивање активационих параметара и реакционог механизма реакције су праћене на температурама од 288, 298 и 309K, док су испитивања каталитичких активности различитих адитива рађена на температури од

288K. Раствори реактаната су приремани мерењем претходно израчунатих количина супстанци и њиховим растварањем у одговарајућем растварачу (CCl₄ или THF). У кварцну кивету прво је додавана одређена запремина раствора аклохола (алкенол **1** или **2**), па затим раствор катализатора (Et₃N, Ru, Vru, Qui или CoCl₂) и, на крају, реакција је иницирана додавањем раствора реагенса PhSeX (X = Cl, Br). Током свих експеримената концентрација PhSeX је била константна (1×10⁻⁴ M), док су коришћене концентрације алкохола од 2,5×10⁻³, 2,0×10⁻³, 1,5×10⁻³ и 1,0×10⁻³ M. Када је концентрација алкохола била 5×10⁻⁴ M да би се одржали услови за реакције *псеудо*-првог реда (концентрација алкохола је увек морала да буде бар 10 пута већа од концентрације PhSeX), концентрација PhSeX је снижена на 1×10⁻⁵ M. У реакцијама у којима је адитив био присутан, његова концентрација је била једнака концентрацији PhSeX.

Након претходно одређене радне таласне дужине, снимањем спектра промене апсорбанце реакционе смесе у зависности од таласне дужине (600-200 nm) ради проналажења погодних спектралних промена и постојања евентуалних изобестичких тачака, кинетика ових реакција је праћена променом апсорбанце у зависности од времена. Константе брзина реакција *pseudo*-првог реда (k_{obs}) израчунате су према једначини 1 (Наши радови), док су константе брзине директне и конкурентне реакције одређене из линеарне зависности k_{obs} од концентрације алкенола. Израчунате константе брзине *pseudo*-првог реда представљају средњу вредност од 2 до 5 независних кинетичких мерења. За обраду експерименталних података коришћени су програми Microsoft Excel и Origin 7.1.

Вредност енергије активирања E_a одређује се помоћу Arrhenius-ове једначине.

$$k = k_0 \exp(-E_a/RT) \quad (1)$$

у којој је k константа брзине хемијске реакције, k_0 фактор учестаности, R гасна константа и T температура на којој је одређена вредност константе брзине. Логаритмовањем једначине 1 добија се израз 2:

$$\ln k = \ln k_0 - E_a/RT \quad (2)$$

у коме постоји линеарна зависност $\ln k$ од $1/T$. Ова зависност је линеарна у ужем температурном интервалу од 30–40 °C. То значи да се познавањем вредности константе брзине хемијске реакције за најмање три температуре, графичким путем може одредити вредност члана $-E_a/R$, односно, вредност енергије активације за изучавану реакцију.

Промена енталпије активирања ΔH^\ddagger одређује се из једначине 3.

$$\Delta H^\ddagger = E_a + RT \quad (3)$$

Вредност ΔS^\ddagger одређује се на основу Еyring-ове једначине 4:

$$k = \frac{RT}{Nh} \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad (4)$$

С обзиром на то да се промена слободне енергије ΔG^\ddagger може изразити преко промене енталпије активирања и промене ентропије активирања, једначина 5:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (5)$$

заменом у изразу добија се једначина 6:

$$k = \frac{RT}{Nh} \exp\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) \exp\left(-\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \quad (6)$$

Логаритмовањем једначине 6 добија се израз 7:

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{R}{Nh}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \quad (7)$$

На основу израза 7 видимо да постоји линеарна зависност $\ln(k/T)$ од $1/T$, тј. графички на основу ове једначине из нагиба добијене праве одређује се вредност промене енталпије активирања (ΔH^\ddagger), а из одсечка праве израчунава се вредност промене ентропије активирања (ΔS^\ddagger).

3. Квантно-хемијски прорачуни

Све структуре су комплетно оптимизоване програмом B3LYP/6-311+G**,¹¹⁹ и окарактерисане као структуре са минимумом енергије или енергије прелазног стања помоћу израчунавања вибрационих енергија. Како DFT прорачуни имају нека ограничења,¹²⁰ енергије су додатно израчунате користећи MP2(fc)/6-311+G** прорачуне (MP2(f c)/ 6-311+ G** //B3 LYP/6 -311+G** + ZPE-(B3LYP/6-311+G**)).¹²¹ Пакет програма Gaussian 03¹²² коришћен је за прорачуне.

∞ Πριλογ ∞

Табела П.1.

Константе брзина реакција *pseudo*-првог реда, k_{obs} , као функције од концентрације алкенола на 288, 298 и 308K за реакције између PhSeCl и (Z)-хекс-4-ен-1-ола у THF као растварачу и одсуству и присуству пиридина.
($C_{\text{PhSeCl}} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$)

(Z)-хекс-4-ен-1-ол			(Z)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин		
$\lambda = 245 \text{ nm}$			$\lambda = 246 \text{ nm}$		
T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$	T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$
288	0,5	0,72(2)	288	0,5	0,80(2)
	1,0	1,28(3)		1,0	2,16(5)
	1,5	1,74(4)		1,5	2,80(4)
	2,0	1,28(3)		2,0	3,85(3)
	2,5	2,58(2)		2,5	4,74(4)
298	0,5	1,00(4)	298	0,5	1,10(5)
	1,0	1,69(3)		1,0	2,26(4)
	1,5	2,24(4)		1,5	3,50(3)
	2,0	2,96(2)		2,0	4,46(4)
	2,5	3,64(3)		2,5	5,61(4)
308	0,5	1,54(4)	308	0,5	2,05(4)
	1,0	2,35(3)		1,0	4,00(3)
	1,5	3,32(3)		1,5	5,00(3)
	2,0	4,30(3)		2,0	7,00(4)
	2,5	5,20(2)		2,5	8,81(4)

Табела П.2.

Константе брзина реакција *pseudo*-првог реда, k_{obs} , као функције од концентрације алкенола на 288, 298 и 308K за реакције између PhSeBr и (Z)-хекс-4-ен-1-ола у THF као растварачу и одсуству и присуству пиридина. ($C_{\text{PhSeBr}} = 1 \times 10^{-4} \text{ M}$)

(Z)-хекс-4-ен-1-ол			(Z)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин		
$\lambda = 250 \text{ nm}$			$\lambda = 251 \text{ nm}$		
T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$	T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$
288	0,5	0,35(3)	288	0,5	0,28(5)
	1,0	0,44(4)		1,0	0,49(3)
	1,5	0,57(4)		1,5	0,64(3)
	2,0	0,68(3)		2,0	0,96(3)
	2,5	0,82(3)		2,5	1,21(4)
298	0,5	0,49(4)	298	0,5	0,37(4)
	1,0	0,70(3)		1,0	0,74(3)
	1,5	0,87(3)		1,5	1,00(3)
	2,0	1,10(4)		2,0	1,30(4)
	2,5	1,30(4)		2,5	1,80(3)
308	0,5	0,78(4)	308	0,5	0,6(5)
	1,0	1,10(3)		1,0	1,1(4)
	1,5	1,37(3)		1,5	1,7(3)
	2,0	1,80(4)		2,0	2,4(4)
	2,5	2,08(3)		2,5	2,8(4)

Табела П.3.

Константе брзина реакција *pseudo*-првог реда, k_{obs} , као функције од концентрације алкенола на 288, 298 и 308K за реакције између PhSeCl и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у THF као растварачу и одсуству и присуству пиридина. ($C_{\text{PhSeCl}} = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$)

(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол			(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин		
$\lambda = 245 \text{ nm}$			$\lambda = 245 \text{ nm}$		
T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}}/\text{s}^{-1}$	T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}}/\text{s}^{-1}$
288	0,5	0,57(5)	288	0,5	0,84(4)
	1,0	1,02(4)		1,0	1,84(4)
	1,5	1,46(4)		1,5	2,47(4)
	2,0	1,88(3)		2,0	3,49(5)
	2,5	2,12(3)		2,5	4,11(4)
298	0,5	1,58(4)	298	0,5	1,2(5)
	1,0	2,01(4)		1,0	2,5(5)
	1,5	3,00(3)		1,5	2,9(4)
	2,0	3,70(4)		2,0	4,3(4)
	2,5	4,00(5)		2,5	5,3(4)
308	0,5	5,4(4)	308	1,0	4,0(5)
	1,0	5,7(5)		1,5	5,2(4)
	1,5	6,7(5)		2,0	6,8(4)
	2,0	7,8(5)		2,5	8,4(4)

Табела П.4.

Константе брзина реакција *pseudo*-првог реда, k_{obs} , као функције од концентрације алкенола на 288, 298 и 308K за реакције између PhSeBr и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у THF као растварачу и одсуству и присуству пиридина. ($C_{\text{PhSeBr}} = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$)

(E)-хекс-4-ен-1-ол			(E)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин		
$\lambda = 250 \text{ nm}$			$\lambda = 251 \text{ nm}$		
T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$	T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}} / \text{s}^{-1}$
288	0,5	0,33(5)	288	0,5	0,14(5)
	1,0	0,40(5)		1,0	0,28(4)
	1,5	0,46(5)		1,5	0,38(4)
	2,0	0,57(4)		2,0	0,53(4)
	2,5	0,63(4)		2,5	0,65(5)
298	0,5	0,42(4)	298	0,5	0,20(5)
	1,0	0,55(4)		1,0	0,39(4)
	1,5	0,67(4)		1,5	0,59(4)
	2,0	0,81(4)		2,0	0,79(4)
	2,5	0,91(5)		2,5	0,98(4)
308	0,5	0,68(5)	308	0,5	0,41(5)
	1,0	1,1(4)		1,0	0,75(5)
	1,5	1,2(5)		1,5	1,10(4)
	2,0	1,4(4)		2,0	1,10(4)
	2,5	1,7(4)		2,5	1,72(5)

Табела П.5.

Константе брзина реакција фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола са PhSeCl у THF-у на 288 К у присуству Lewis-ових база и CoCl₂ као Lewis-ове киселине.

(C_{PhSeCl} = 1 · 10⁻⁴ M)

(<i>Z</i>)-хекс-4-ен-1-ол			(<i>E</i>)-хекс-4-ен-1-ол		
база	10 ⁻³ C _{al} /M	10 ⁻³ k _{obsd} /s ⁻¹	база	10 ⁻³ C _{al} /M	10 ⁻³ k _{obsd} /s ⁻¹
Et ₃ N	0,5	1,35(2)	Et ₃ N	0,5	1,05(5)
	1,0	2,57(5)		1,0	2,30(4)
	1,5	3,80(2)		1,5	3,40(4)
	2,0	5,07(4)		2,0	4,40(4)
	2,5	6,50(4)		2,5	5,50(3)
Qui	0,5	0,76(4)	Qui	0,5	0,65(5)
	1,0	1,51(4)		1,0	1,42(3)
	1,5	2,50(4)		1,5	2,20(4)
	2,0	3,10(4)		2,0	2,91(4)
	2,5	3,90(3)		2,5	3,48(4)
Bipy	0,5	0,56(3)	Bipy	0,5	0,7(2)
	1,0	1,45(4)		1,0	1,2(5)
	1,5	2,40(4)		1,5	2,2(4)
	2,0	2,80(4)		2,0	2,6(4)
	2,5	3,50(4)		2,5	3,3(5)
CoCl ₂	0,5	1,3(3)	CoCl ₂	0,5	0,68(3)
	1,0	2,0(2)		1,0	1,6(2)
	1,5	3,3(2)		1,5	2,3(2)
	2,0	4,1(2)		2,0	2,8(2)
	2,5	5,5(2)		2,5	3,8(2)

Табела П.6. Константе брзина и активациони параметри за реакције између PhSeX и (Z)- и (E)-хекс-4-ен-1-ола у присуству и одсуству каталитичких количина пиридина у CCl₄ као растварачу на температурама од 288, 298 и 308 К.

	T(K)	PhSeCl					PhSeBr				
		λ (nm)	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_1 (s ⁻¹)	ΔH^\ddagger (kJM ⁻¹)	ΔS^\ddagger (JK ⁻¹ M ⁻¹)	λ (nm)	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_1 (s ⁻¹)	ΔH^\ddagger (kJM ⁻¹)	ΔS^\ddagger (JK ⁻¹ M ⁻¹)
(Z)-хекс-4-ен-1-ол	288		0,93 ± 0,03	(0,6 ± 0,09) × 10 ⁻⁴			0,236 ± 0,008	(1,63 ± 0,08) × 10 ⁻⁴			
	298	245	1,31 ± 0,03	(3,1 ± 0,4) × 10 ⁻⁴	22,9	-166	250	0,404 ± 0,009	(1,76 ± 0,02) × 10 ⁻⁴	35,5	-134
	308		1,85 ± 0,03	(5 ± 2) × 10 ⁻⁴			0,66 ± 0,03	(1,84 ± 0,05) × 10 ⁻⁴			
(Z)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин	288		1,9 ± 0,1	-			0,47 ± 0,03	-			
	298	246	2,24 ± 0,05	(0,9 ± 0,6) × 10 ⁻⁴	17,8	-178	251	0,68 ± 0,04	(0,3 ± 0,2) × 10 ⁻⁴	30,1	-147
	308		3,3 ± 0,2	(1,0 ± 0,6) × 10 ⁻⁴			1,14 ± 0,05	(0,6 ± 0,3) × 10 ⁻⁴			
(E)-хекс-4-ен-1-ол	288		0,79 ± 0,05	(8,2 ± 0,2) × 10 ⁻⁴			0,153 ± 0,007	(2,8 ± 0,1) × 10 ⁻⁴			
	298	245	1,3 ± 0,1	(9,0 ± 0,4) × 10 ⁻⁴	23,7	-164	250	0,248 ± 0,007	(2,9 ± 0,1) × 10 ⁻⁴	38,8	-126
	308		1,6 ± 0,3	(9,4 ± 0,9) × 10 ⁻⁴			0,47 ± 0,05	(3,10 ± 0,05) × 10 ⁻⁴			
(E)-хекс-4-ен-1-ол и пиридин	288		1,64 ± 0,08	-			0,254 ± 0,008	-			
	298	245	2,0 ± 0,2	(0,4 ± 0,2) × 10 ⁻⁴	19,7	-172	251	0,392 ± 0,002	(0,4 ± 0,1) × 10 ⁻⁴	32,1	-145
	308		3,0 ± 0,1	(0,9 ± 0,7) × 10 ⁻⁴			0,65 ± 0,01	(0,7 ± 0,2) × 10 ⁻⁴			

Резултати истраживања са програмом Gaussian 03 : енергије: MP2(fc)/6-311+G**, молекулске структуре B3LYP/6-311+G**

Cyclization of (E)-hex-4-en-1ol:

```
1\1\FAU-RRZE-W0713\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\18-Jun-2011\
0\#P guess=read geom=checkpoint MP2(fc)/6-311+G** Name=Puchta\PhSe-Addukt an E-hex-4-en-1-ol...NH3 Konformer II \1,1\C,0,0.2721248846,0.0121828244,-0.025257
3366\C,0,-0.1328859702,0.013928649,-1.4932569383\C,0,-0.1701911456,1.4179581697,
-2.1490476459\C,0,-1.3787193459,2.2006448584,-1.7130773858\C,0,-1.3974330043,3.1
353823361,-0.6120344445\C,0,-2.5945959302,3.3148418911,0.2734192671\O,0,-0.64614
62925,0.7936774902,0.7301671776\H,0,1.2926121031,0.4102868418,0.0770047205\H,0,0
.2866912123,-1.023696401,0.3343989048\H,0,-1.1047048312,-0.4771549995,-1.6067788
975\H,0,0.5911602556,-0.5858616923,-2.0530210453\H,0,-0.2091619158,1.2883585703,
-3.2338512428\H,0,0.7479996281,1.9616755702,-1.9136596934\H,0,-2.3390861318,1.75
83076328,-1.9700588628\H,0,-0.432048721,3.3836380089,-0.18528276\H,0,-2.53182610
17,2.5339984318,1.037195608\H,0,-3.5356738067,3.1857925338,-0.2651217272\H,0,-2.
5922160426,4.2890654603,0.7627844688\H,0,-0.5918340793,0.5246571443,1.6793653113
\Se,0,-1.5490163951,4.1966483598,-2.4309451525\C,0,0.2907689383,4.6610349073,-2.
8040159957\C,0,0.8291145058,4.2927768026,-4.0395090852\C,0,2.1186029203,4.709712
2249,-4.3641526968\C,0,2.850925647,5.4851698536,-3.4666756934\C,0,1.0081119617,5
.4523811832,-1.9036289019\C,0,2.2974414069,5.8564268823,-2.2412193088\H,0,0.2567
339923,3.6984777028,-4.7415082106\H,0,2.546031519,4.4307465148,-5.319757427\H,0,
3.851994529,5.8086190319,-3.7257058088\H,0,0.5720397836,5.7608269625,-0.96117746
59\H,0,2.863533539,6.4700888133,-1.5507824667\N,0,-0.523220835,-0.051348826,3.43
80335675\H,0,-0.7426002416,0.6946174007,4.0935314843\H,0,-1.199557584,-0.7926480
516,3.60415586\H,0,0.3847369883,-0.4185575624,3.7122373532\Version=EM64L-G09Rev
A.02\State=1-A\HF=-2995.0923291\MP2=-2997.3463084\RMSD=3.388e-09\PG=C01 [X(C12H2
0N1O1Se1)]\@
```

```
1\1\FAU-RRZE-W0101\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\20-Jun-2011\
0\#P Name=puchta RMP2(fc)/6-311+G** guess=read geom=checkpoint\PhSe-Addukt an E-hex-4-en-1-ol...NH3 ts? 5-Ring Freq: RB3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,-1.7058541128,-
1.9810273298,0.1833666811\C,0,-0.5736262797,-1.9183297939,-0.8283193233\C,0,-0.0
339519276,-0.4749688381,-0.8225652459\C,0,-1.1613288998,0.4894999975,-1.00372973
42\C,0,-1.2732890444,1.7636943477,-0.3063191413\C,0,-2.6450987888,2.4122582253,-
0.2357759092\O,0,-2.4931153742,-0.8073524094,-0.0682660454\H,0,-1.3224179405,-1.
96593544421,1.2096103173\H,0,-2.3238138435,-2.8725961737,0.0456604613\H,0,-0.9489
480668,-2.1723038403,-1.8236002443\H,0,0.2219585119,-2.6246037845,-0.5849083283\
H,0,0.6740015081,-0.3541585458,-1.647810624\H,0,0.5051730502,-0.2600866887,0.103
360269\H,0,-1.7680165946,0.379756157,-1.8956667663\H,0,-0.7220856871,1.799788532
5,0.6310095479\H,0,-3.2849351762,1.8416002149,0.4417043059\H,0,-3.1329539248,2.4
389605754,-1.2132078566\H,0,-2.5681926298,3.4334894876,0.1386669477\Se,0,-0.1502
725657,2.7690847088,-1.6946002767\C,0,1.6495854479,2.4679189661,-1.0629920917\C,
0,2.5628125501,1.8468912765,-1.9207667743\C,0,3.8910546613,1.7032404124,-1.52061
01545\C,0,4.2988902942,2.1660826967,-0.2714735234\C,0,2.0595197319,2.9546546717,
0.1827802019\C,0,3.3839548687,2.7896317921,0.5785878608\H,0,2.247108165,1.492831
3979,-2.8951806566\H,0,4.6035442801,1.2314885273,-2.1869338618\H,0,5.331352094,2
.0524259676,0.0369798857\H,0,1.3615175361,3.473804973,0.8289877644\H,0,3.7062378
982,3.1658615395,1.5424042706\N,0,-4.2634573714,-0.4370801456,1.9840355257\H,0,-
5.1480570372,-0.1021118656,1.607751695\H,0,-4.456177481,-1.3510172372,2.38903418
48\H,0,-4.024717562,0.1756727251,2.7604632317\H,0,-3.1049513199,-0.5988119079,0.
7064459473\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-2995.0831942\MP2=-2997.335263
```

5\RMSD=5.988e-09\PG=C01 [X(C12H20N1O1Se1)]\@

1\1\FAU-RRZE-W0101\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\18-Jun-2011\

0\#P RMP2(fc)/6-311+G** Name=Puchta guess=read geom=checkpoint\PhSe-Addukt an E-hex-4-en-1-ol...NH3 5-Ring Freq:B3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,-2.9298200347,0.3306069592,-1.1868122926\C,0,-2.469620655,-0.9339348911,-0.4786345173\C,0,-0.953563341,-0.7203245792,-0.3810395927\C,0,-0.5746913393,-0.0333810881,-1.6970417601\C,0,0.5475013594,0.9966793175,-1.6327387\C,0,0.722600491,1.7958361492,-2.9244712418\C,0,-1.8495968729,0.6382313262,-2.1252931063\H,0,-3.0347957975,1.1768619432,-0.5040282784\H,0,-3.8521333982,0.2175606224,-1.7606411587\H,0,-2.7045583771,-1.8176804956,-1.0785037596\H,0,-2.9420795949,-1.0531259884,0.4970488592\H,0,-0.4029062072,-1.6498596934,-0.2471799048\H,0,-0.7116599414,-0.0706770428,0.4632912261\H,0,-0.3550089338,-0.770902694,-2.4760560214\H,0,0.3820409409,1.6728577068,-0.7924389135\H,0,-0.1781521423,2.3790897543,-3.1414679688\H,0,0.9443752096,1.1412424706,-3.7757915144\H,0,1.5514811604,2.4984708661,-2.8344850774\H,0,-2.1485916935,0.8049363197,-3.497223725\Se,0,2.2937942187,0.0648285745,-1.2668204467\C,0,2.2672765182,-0.036928677,0.6722840643\C,0,2.303983376,-1.2903886694,1.2878742664\C,0,2.3596930461,-1.3774675468,2.6791973147\C,0,2.364639804,-0.2198074929,3.4542842048\C,0,2.3002922669,1.1262872752,1.4470479427\C,0,2.3331059565,1.0306959123,2.8369410744\H,0,2.2964633772,-2.1920537525,0.6869429446\H,0,2.397614969,-2.3511244844,3.1541278921\H,0,2.4051818806,-0.2901035202,4.5349060873\H,0,2.3205268027,2.100253669,0.9720701677\H,0,2.3572791874,1.9338012374,3.4359865617\N,0,-2.3766647166,0.9889211399,-4.5968233558\H,0,-1.50578208,1.1490665477,-5.105256402\H,0,-2.8570811736,0.1916654894,-5.015693225\H,0,-2.9653425554,1.816661985,-4.7014391836\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-2995.1022873\MP2=-2997.3622219\RMSD=2.289e-09\PG=C01 [X(C12H20N1O1Se1)]\@

1\1\FAU-RRZE-W0221\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\20-Jun-2011\

0\#P RMP2(fc)/6-311+G** Name=Puchta guess=read geom=checkpoint\PhSe-Addukt an E-hex-4-en-1-ol...NH3 6-Ring ts Freq: RB3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,1.2869203504,-0.2368364621,0.3134352196\C,0,-0.1456960583,0.1055314642,-0.0964007043\C,0,-0.3848927509,1.6173213354,-0.3482446094\C,0,0.5265340631,2.4857056064,0.502826917\C,0,1.9035912685,2.6340654144,0.0603107449\C,0,3.0638057625,2.865731703,0.9716989502\O,0,2.2043488799,0.5634036288,-0.449046969\Se,0,0.2474998943,4.5146973177,0.3548819047\C,0,-0.3138987372,4.7206872784,-1.4834005571\C,0,-1.6645789361,4.5557731888,-1.8078550282\C,0,-2.0869402924,4.7928167006,-3.1141425676\C,0,-1.1710810005,5.197795565,-4.0842736108\C,0,0.6059467502,5.1431154845,-2.4487112307\C,0,0.171495205,5.3755576457,-3.7517213329\H,0,1.4927826827,-1.2951412797,0.1311827405\H,0,1.4429788862,-0.0522901254,1.384001236\H,0,-0.8137029157,-0.2558815737,0.690526729\H,0,-0.4102023962,-0.4345040134,-1.0082567962\H,0,-1.4281493513,1.8600277546,-0.1386116678\H,0,-0.2078043974,1.8489436032,-1.3997371291\H,0,0.4287112547,2.3091540553,1.5742696593\H,0,2.0490042547,2.7972065352,-1.0001232213\H,0,-2.3798863409,4.260563277,-1.0502385807\H,0,-3.1327336434,4.6697917668,-3.3695137599\H,0,-1.5055795404,5.385965882,-5.0975866189\H,0,1.6441645253,5.3046483855,-2.1851253882\H,0,0.8797568775,5.7052467522,-4.5025912289\H,0,3.957864313,2.4016056717,0.553878176\H,0,3.2751356957,3.9350690837,1.0521247107\H,0,2.8812921108,2.4742260507,1.9734790003\N,0,4.6892646636,-0.6293249965,-0.4758137544\H,0,5.3512796803,-0.120213566,-1.0573993412\H,0,5.1519756181,-0.795289602,0.4151143052\H,0,4.5710534518,-1.5406418101,-0.9136031329\H,0,3.1288719123,0.1729482279,-0.4054897938\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-2995.0739869\MP2=-2997.3266175\RMSD=5.450e-09\PG=C01 [X(C12H20N1O1Se1)]\@

1\1\FAU-RRZE-W0125\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\18-Jun-2011\

0\#P RMP2(fc)/6-311+G** Name=Puchta guess=read geom=checkpoint\PhSe-Addukt an E-hex-4-en-1-ol...NH3 6-Ring Freq:RB3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,1.6279744571,0.05093 35813,0.4932053246\C,0,0.2499055367,0.1911606247,1.1565693328\C,0,-0.4800690176, 1.4239316097,0.602592694\C,0,0.3120264014,2.6865440286,0.9586608119\C,0,1.832493 913,2.5144234047,0.6954550328\C,0,2.6794768821,2.5232379156,1.9622929769\O,0,2.0 699534368,1.3066313657,-0.0945131609\Se,0,-0.4440404532,4.3671957252,0.163571283 1\C,0,-0.0400953185,4.0938326592,-1.7190330346\C,0,-0.8857606927,3.3309975763,-2 .5353474236\C,0,-0.6296616599,3.2135664355,-3.9030761804\C,0,0.4624636188,3.8710 706594,-4.4729716397\C,0,1.051148967,4.7586078948,-2.2954863113\C,0,1.3014181323 ,4.6468128875,-3.6678642146\H,0,1.5934643678,-0.6464698804,-0.3468829649\H,0,2.3 934155885,-0.2997862406,1.188789361\H,0,0.3551849767,0.2867577709,2.2410805949\H ,0,-0.3325988762,-0.7159547283,0.9803391766\H,0,-1.4864971769,1.495434604,1.0170 763588\H,0,-0.5883696375,1.3304732957,-0.4822190943\H,0,0.1641144035,2.900486145 6,2.0205024463\H,0,2.189883058,3.3056780401,0.035405415\H,0,2.2714443742,1.46221 34338,-1.6013937117\H,0,-1.7618833777,2.8582497192,-2.1088550414\H,0,-1.30387035 95,2.6385891083,-4.5278697323\H,0,0.6396341851,3.8082117874,-5.5406379418\H,0,1. 6829139137,5.3892898695,-1.6809583272\H,0,2.1255913954,5.1961394673,-4.110066863 9\H,0,3.7343342091,2.3711552407,1.7244280847\H,0,2.577779452,3.4937111913,2.4542 163098\H,0,2.365834407,1.7576192577,2.6756585067\N,0,2.4387156697,1.6111638856,- 2.667859163\H,0,2.104645788,2.5463161647,-2.9464963156\H,0,3.4334684073,1.533223 3759,-2.8824462956\H,0,1.9275912987,0.9146134732,-3.2103970229\Version=EM64L-G0 9RevA.02\State=1-A\HF=-2995.1068608\MP2=-2997.3710927\RMSD=2.131e-09\PG=C01 [X(C 12H20N1O1Se1)]\@

Cyclization of (Z)-hex-4-en-1-ol:

1\1\FAU-RRZE-W0207\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\19-Jun- 2011\

0\#P RMP2(fc)/6-311+G** Name=Puchta guess=read geom=checkpoint\PhSe-Addukt an Z-hex-4-en-1-ol...NH3 Konformer Freq: RB3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,-1.1137145411,2. 4013941845,-0.7677218029\C,0,-1.2248450692,0.8875688445,-0.6590499141\C,0,0.0463 037821,0.1801152797,-0.1144595133\C,0,0.4574293393,0.7148901404,1.2298119019\C,0 , -0.1672268757,0.3750401608,2.4920154335\C,0,-1.3464020757,-0.5387591059,2.64304 19254\O,0,-0.922686847,2.9365568435,0.535206668\H,0,-2.0338035226,2.7910014628,- 1.2204825678\H,0,-0.2794048354,2.6743148225,-1.4311627618\H,0,-1.4246534145,0.46 71971517,-1.6492573094\H,0,-2.0841194461,0.6421135143,-0.028866779\H,0,0.8710152 962,0.331054749,-0.8160997445\H,0,-0.1515775051,-0.8923099754,-0.067167849\H,0,0 .9750309328,1.6658691632,1.2193066504\H,0,-0.0728873379,1.1311312387,3.266120543 2\H,0,-1.401778526,-0.9491122314,3.6519531439\H,0,-1.3583734197,-1.3545686852,1. 9217060988\H,0,-2.2451981588,0.0688974529,2.4877941577\Se,0,1.7653553521,-0.4824 493451,2.4462617092\C,0,1.4447018878,-2.2973681585,1.8710596031\C,0,1.9405601264 , -2.7183582554,0.6331481078\C,0,1.8225572895,-4.0606016157,0.2800369902\C,0,1.22 64028303,-4.9665046472,1.1566688581\C,0,0.8620987421,-3.2007673089,2.7648734182\ C,0,0.75079367,-4.5391409289,2.3960013321\H,0,2.4208626734,-2.0193934557,-0.0404 898613\H,0,2.2054317847,-4.3977146647,-0.675741256\H,0,1.1430417322,-6.010257502 2,0.8781902956\H,0,0.5123396436,-2.8741933674,3.7362981835\H,0,0.3023563211,-5.2 477085444,3.0819523235\H,0,-1.0872831912,3.91162219,0.5249411044\N,0,-1.44588303 54,5.7185703701,0.5425556709\H,0,-1.3621748087,6.0718978792,1.4925422209\H,0,-0. 8151172289,6.2726104297,-0.0312464006\H,0,-2.3902145644,5.9366219145,0.234426419 2\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-2995.0871885\MP2=-2997.3424226\RMSD=3. 603e-09\PG=C01 [X(C12H20N1O1Se1)]\@

1\1\FAU-RRZE-W0608\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\20-Jun- 2011\

0\#P RMP2(fc)/6-311+G** Name=Puchta guess=read geom=checkpoint\PhSe-Addukt an

Z-hex-4-en-1-ol...NH3 5-Ring ts? Freq: RB3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,1.3573447215,0.6578668932,0.5393765941\C,0,-0.0523898232,0.3881250201,0.032673118\C,0,-1.0102262098,1.3800488832,0.741401603\C,0,-0.4609945543,2.7768325736,0.7277193274\C,0,-0.656560225,3.7366487167,-0.3516714879\C,0,-0.8213138727,3.2862092647,-1.7859868896\O,0,1.5307059575,2.082266521,0.5629911356\H,0,2.1156652115,0.198117059,-0.0998905164\H,0,1.4923706519,0.2873796753,1.5587680255\H,0,-0.3680713554,-0.636853359,0.2404410962\H,0,-0.0968231166,0.5330626508,-1.0493947299\H,0,-1.1586391117,1.0663652163,1.7767281603\H,0,-1.9809225752,1.3540605841,0.2411131397\H,0,-0.121698133,3.1941466618,1.6646135213\H,0,0.0122577585,4.5908875159,-0.2548322848\H,0,-1.0877547153,4.1318820166,-2.4210078177\H,0,-1.5840643774,2.5161104051,-1.9025921899\H,0,0.1294585086,2.8833692748,-2.1484122892\Se,0,-2.3467883771,4.4986295297,0.5643501416\C,0,-3.7845337764,3.3968238644,-0.1010501232\C,0,-4.425365585,2.5171623443,0.7798678763\C,0,-5.5429809486,1.806097509,0.3476917528\C,0,-6.0171807527,1.9715736407,-0.9527768505\C,0,-4.2705118269,3.5804766576,-1.4011812438\C,0,-5.3831257457,2.8575549818,-1.8240675307\H,0,-4.0655636982,2.4019920021,1.7951512003\H,0,-6.0463270146,1.1312666627,1.0298893176\H,0,-6.8894508605,1.4205775182,-1.2839791036\H,0,-3.8010029805,4.2928556759,-2.0678962378\H,0,-5.7644431493,2.9998689169,-2.8283101219\H,0,2.1829034346,2.3907368111,-0.1397613706\N,0,3.4760917609,2.8778466509,-1.1840120674\H,0,3.5217128629,3.8896382831,-1.2831293737\H,0,4.346580004,2.5971152621,-0.7368722468\H,0,3.4970579132,2.4926481159,-2.1254575345\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-2995.0760689\MP2=-2997.3309231\IRMSD=2.820e-09\PG=C01 [X(C12H20N1O1Se1)]\@

11\FAU-RRZE-W0111\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\23-Jun-2011\

0\#P MP2(fc)/6-311+G** Name=Puchta guess=read geom=checkpoint\PhSe-Addukt an Z-hex-4-en-1-ol...NH3 5-Ring Freq:RB3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,-3.4121991164,0.3594579065,-1.302111573\C,0,-2.262399922,0.3079126732,-2.2953490571\C,0,-1.090526529,0.9027419131,-1.495823082\C,0,-1.3298345332,0.466992526,-0.0396375307\C,0,-0.5244312951,-0.7186368819,0.4985492077\C,0,-0.4863302347,-1.9542204108,-0.3936691568\O,0,-2.781631348,0.0965577556,-0.009845052\Se,0,1.2867720874,-0.1110023488,1.1373194568\C,0,2.2863054829,0.124851416,-0.5114867501\C,0,2.5042063163,1.4133296954,-1.0099821448\C,0,3.2924251945,1.5948205252,-2.145729579\C,0,3.8611260388,0.4949694724,-2.786178649\C,0,2.8772562834,-0.9763494843,-1.1395756349\C,0,3.6539715408,-0.788266971,-2.2822040808\N,0,-4.1112390572,0.1813554131,2.1732743999\H,0,-4.1743549208,-0.4050215354,-1.4569820196\H,0,-3.8811000949,1.3486813317,-1.2727782597\H,0,-2.4811078649,0.8772251494,-3.199456534\H,0,-2.0585682946,-0.7239323457,-2.5862044904\H,0,-1.1058305878,1.9930470581,-1.5586691601\H,0,-0.1215841372,0.5701993355,-1.8631573556\H,0,-0.9586666476,-0.9925993941,1.4671932474\H,0,0.0260787449,-2.7722618249,0.1139620806\H,0,0.0392609521,-1.7655683968,-1.3314702309\H,0,2.0704442651,2.2689729703,-0.5064285038\H,0,3.466969642,2.5955417655,-2.5240677576\H,0,4.4760021933,0.6385612422,-3.6669796198\H,0,2.7472458046,-1.9704699132,-0.7301848766\H,0,4.11047054,-1.6435287281,-2.7670008976\H,0,-3.5204484149,0.496721256,2.9442773768\H,0,-4.9137122412,0.8089857081,2.1054402306\H,0,-4.4500918843,-0.7575490648,2.3890654816\H,0,-3.5236280984,0.1687732013,1.200934782\H,0,-1.5010210256,-2.2893639011,-0.6315418016\H,0,-1.218416468,1.3092804066,0.6455343942\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-2995.0998467\MP2=-2997.3604916\IRMSD=3.308e-09\PG=C01 [X(C12H20N1O1Se1)]\@

11\FAU-RRZE-W0212\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\18-Jun-2011\

0\#P RMP2(fc)/6-311+G** guess=read geom=checkpoint Name=Puchta\PhSe-Addukt an Z-hex-4-en-1-ol...NH3 ts (6-Ring)? RB3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,2.3103832873,-1.9246295852,1.0915280435\C,0,1.8578681695,-2.2724896628,-0.3221359887\C,0,0.4292854567,-1.8006133888,-0.668579206\C,0,-0.5705327032,-2.4051045404,0.3012835727\C,0,-0.6531051381,-1.9034926416,1.6614313933\C,0,-0.543140698,-0.4806431859,2.0863220

166\O,0,1.4137635534,-2.5258783046,2.0410797139\H,0,2.3406124969,-0.8367254315,1.2366418462\H,0,3.3193868712,-2.3120113199,1.2635695584\H,0,1.9259555802,-3.3565824444,-0.457248161\H,0,2.5575202013,-1.8203946096,-1.0310550451\H,0,0.1831533853,-2.1278912405,-1.6811918882\H,0,0.3740953598,-0.709804354,-0.6633103482\H,0,-0.532858214,-3.4940101518,0.2883605805\H,0,-1.0095927437,-2.605011399,2.4066210195\H,0,-1.5410105545,-0.0679782469,2.2635003348\H,0,-0.0425719147,0.1522304879,1.3566555767\H,0,-0.0152236577,-0.4313103259,3.0399745165\Se,0,-2.5801314596,-2.1162448341,0.0189861456\C,0,-2.7525349621,-0.2595334458,-0.4819682913\C,0,-2.2817862215,0.1939920998,-1.7190962321\C,0,-2.5141886167,1.5144153657,-2.0948951641\C,0,-3.2297290602,2.368641238,-1.2549984246\C,0,-3.4817092555,0.5893406793,0.3583073771\C,0,-3.7190052234,1.9051191086,-0.0351752922\H,0,-1.7604210809,-0.4772829411,-2.3894748207\H,0,-2.1532925554,1.8701779939,-3.0526873285\H,0,-3.4185019671,3.3912876864,-1.5593211865\H,0,-3.8771742008,0.2230516858,1.2985261001\H,0,-4.2913382741,2.5625733909,0.6084765757\H,0,1.8057262554,-2.4929098299,2.9642781514\N,0,2.5661675634,-2.5866432605,4.5475402744\H,0,3.1858217589,-3.3940448391,4.5572132188\H,0,3.1328290385,-1.78342117,4.8102373857\H,0,1.8988512133,-2.7298125132,5.3022059757\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-2995.0756512\MP2=-2997.328651\RMSD=8.142e-09\PG=C01 [X(C12H20N1O1Se1)]\@

1\FAU-RRZE-W0820\SP\RMP2-FC\6-311+G(d,p)\C12H20N1O1Se1(1+)\PUCHTA\19-Jun-2011\0\#P RMP2(fc)/6-311+G** geom=checkpoint guess=read Name=Puchta\PhSe-Addukt an Z-hex-4-en-1-ol... NH3 als 6-Ring Freq:RB3LYP/6-311+G**\1,1\C,0,2.631991706,-0.7299018848,-0.0182713579\C,0,1.5112118774,0.282719626,0.1575593299\C,0,0.1729675329,-0.2643773908,-0.3734027182\C,0,0.3452440141,-0.7569841377,-1.8113018382\C,0,1.4651466012,-1.7984830687,-1.9390836575\C,0,1.2394854862,-3.1578436738,-1.2936681067\O,0,2.7077154074,-1.1779664682,-1.4025824851\H,0,2.494075319,-1.6038735364,0.6240697389\H,0,3.609193776,-0.2950806416,0.2029605002\H,0,1.7707652895,1.2049324935,-0.3729572915\H,0,1.4296745667,0.5349213305,1.2190405227\H,0,-0.583822498,0.5214593498,-0.3448663454\H,0,-0.1865345502,-1.0716649064,0.270582985\H,0,0.6343274061,0.0956044645,-2.4344719814\H,0,1.6946633461,-1.9363715928,-2.9984501926\H,0,0.4523977167,-3.685883367,-1.8302792764\H,0,0.9334733731,-3.0910156488,-0.249350682\H,0,2.1502665,-3.7592905023,-1.3509989706\Se,0,-1.3386114509,-1.2998034394,-2.7566581436\C,0,-2.2696953883,-2.4179502868,-1.4676540018\C,0,-2.9602375995,-1.8390766934,-0.3979201056\C,0,-3.6973330009,-2.6433050679,0.4698614289\C,0,-3.7717009174,-4.019463226,0.2589246232\C,0,-2.3568024813,-3.7961329188,-1.6871393784\C,0,-3.1089636882,-4.5928517199,-0.8245313678\H,0,-2.9427137988,-0.7658346926,-0.2553125471\H,0,-4.2306451125,-2.1902645022,1.2977382807\H,0,-4.3573580067,-4.6397783734,0.9272645511\H,0,-1.8561538585,-4.2438500967,-2.5374565998\H,0,-3.1809748116,-5.6593060797,-1.0048458871\H,0,3.9434782102,-1.2496682542,-2.1089652508\N,0,4.9132311157,-1.2773799261,-2.6872298775\H,0,4.7963861855,-1.8097934558,-3.5508306593\H,0,5.2089758549,-0.3304752536,-2.9296099688\H,0,5.649193378,-1.7190175386,-2.1340851594\Version=EM64L-G09RevA.02\State=1-A\HF=-2995.1019832\MP2=-2997.3622594\RMSD=2.398e-09\PG=C01 [X(C12H20N1O1Se1)]\@

∞ Литература ∞

Литература

1. (a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2967. (b) K. B. Sharpless, M. W. Young, R. F. Lauer, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 1979. (c) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6137.
2. H. J. Reich, I. L. Reich, J. M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5813.
3. G. Holze, W. Jenny, *Helv. Chim. Acta.*, **1958**, *41*, 593.
4. K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 429.
5. M. M. Campos, N. Petragnani, *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 317.
6. (a) D. J. L. Clive, C. G. Russell, G. Chittattu, A. Singh, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1399. (b) D. J. L. Clive, G. Chittattu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 484.
7. (a) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, W. J. Sipio, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3884. (b) K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3185.
8. a) *Organoselenium Chemistry*; D. Liotta (ed.), Wiley: New York, 1987; poglavlje. 1 i 2, str. 1-163. b) *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, C. Paulmier, (ed.), Pergamon Press: Oxford, 1986. c) G. H. Schmid, D. G. Garratt, *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, S. Patai (ed.), Wiley: London, 1977, Supp. A, Part 2. (d) D. G. Garratt, A. Kabo, *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 1030. (e) H. J. Reich, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 428. (f) P. G. Gassman, A. Miura, T. Miura, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 951. (g) S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1361. (h) S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 871. (i) S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *Chem. Lett.*, **1982**, 1733. (j) T. Hayama, S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4733.
9. (a) D. J. Clive, G. Chittattu, N. J. Curtis, W. A. Kiel, C. K. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 725. (b) D. Goldsmith, D. Liotta, C. Lee, G.

- Zima, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *50*, 4801. (c) K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, W. J. Sipio, J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3884. (d) K. C. Nicolaou, R. L. Magolda, W. J. Sipio, W. E. Barnette, Z. Lysenko, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3784.
10. G. Hölzle, W. Jenny, *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41*, 593.
11. (a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, *Selenium in Natural Product Synthesis*; CIS: Philadelphia, 1984. (b) T. G. Back, *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; S. Patai (ed.) Wiley: New York, 1987; Vol. 2, str. 94-215. (c) *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach*, T. G. Back (ed.) Oxford University Press: Oxford, 1999. (d) M. Tiecco, *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*; T. Wirth (ed.), Springer: Heidelberg, 2000; str 7-54. (e) N. Petragnani, H. A. Stefani, C. J. Valduga, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1411. (f) S. Ranganathan, K. M. Muraleedharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5273.
12. (a) G. H. Schmid, D. G. Garratt, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2869. (b) T. Y. Luh, W. H. So, K. S. Cheung, S. W. Tam, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3051.
13. A. Hassner, A. S. Amarasekara, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5185.
14. (a) J. N. Denis, J. Vicens, A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *29*, 2697. (b) R. M. Scarborough, A. B. Smith, W. E. Barnette, K. C. Nicolaou, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1742.
15. A. P. Kozikowski, K. L. Sorgi, R. J. Schmiesing, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 477.
16. S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 871.
17. A. Toshimitsu, S. Uemura, M. Okano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 87.
18. (a) N. Petragnani, H. M. C. Ferraz, *Synthesis*, **1978**, 476. (b) H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 22.
19. (a) D. L. J. Clive, G. J. Chittattu, V. Farina, W. A. Kiel, S. M. Menchen, C. G. Russell, A. Singh, C. K. Wong, N. J. Curtis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**,

- 102, 4438. (b) G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1175. (c) M. D. Bachi, C. Hoornaert, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2693. (d) S. D. Burke, W. F. Fobare, D. M. Armistead, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3348.
20. (a) D. N. Jones, D. Mundy, R. D. Whitehou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 86. (b) H. J. Reich, S. Wollowitz, J. E. Trend, F. Chow, D. F. Wendelborn, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1697.
21. (a) D. L. J. Clive, G. Chittattu, N. J. Curtis, W. A. Kiel, C. K. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 725. (b) D. L. J. Clive, C. G. Russell, G. Chittattu, A. Singh, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1399. (c) D. L. J. Clive, G. Chittattu, V. Farina, A. Singh, C. K. Wong, W. A. Kiel, S. M. Menchen, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2120. (d) K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1257. (e) K. C. Nicolaou, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4097.
22. K. Hiroi, S. Sato, *Synthesis*, **1985**, 635.
23. C. Paulmier, F. Outurquin, J. C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5889.
24. (a) S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1992**, *67*, 247. (b) S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *Chem. Lett.*, **1992**, 1123. (c) S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 129. (d) S. Tomoda, M. Iwaoka, *Chem. Lett.*, **1988**, 1895.
25. H. J. Reich, K. E. Yelm, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5672.
26. (a) R. Déziel, E. Malenfant, C. Thibault, S. Fréchette, M. Gravel, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4753. (b) R. Déziel, E. Malenfant, G. Belanger, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1875. (c) R. Déziel, E. Malenfant, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4660. (d) R. Déziel, S. Goulet, L. Grenie, J. Bordelean, J. Bernier, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3619.
27. (a) K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2029. (b) K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5219. (c) K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1641. (d) K. Fujita, M. Iwaoka and S. Tomoda, *Chem. Lett.*, **1994**, 923.

28. (a) T. G. Back, B. P. Dyck, *Chem. Commun.*, **1996**, 2527. (b) T. G. Back, B. P. Dyck, M. Parvez, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 703.
29. (a) G. Fragale, M. Neuburger, T. Wirth, *Chem. Commun.*, **1998**, 1867. (b) T. Wirth, G. Fragale, M. Spichty, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3376. (c) T. Wirth, *Liebigs Ann./Recl.*, **1997**, 2189 и све референце које су овде. (d) T. Wirth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1726.
30. (a) S. Fukuzawa, Y. Kasugahara, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9403-9406. (b) S. Fukuzawa, K. Takahashi, H. Kato, H. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7711.
31. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2809.
32. Y. Nishibayashi, S. K. Srivastava, H. Takada, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2321.
- 33.33 (a) Y. Nishibayashi, J. D. Singh, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4114. (b) Y. Nishibayashi, J. D. Singh, S. Uemura, S. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3115.
34. (a) Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Rev. Heteroatom. Chem.*, **1996**, *14*, 83. (b) Y. Nishibayashi, J. D. Singh, Y. Arikawa, S. Uemura, M. Hidai, *J. Organometal. Chem.*, **1997**, *531*, 13. (c) Y. Nishibayashi, K. Segawa, J. D. Singh, S. Fukuzawa, K. Ohe, S. Uemura, *Organometallics*, **1996**, *15*, 370. (d) Y. Nishibayashi, J. D. Singh, K. Segawa, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1375.
35. G. Mugesh, A. Panda, H. B. Singh, N. S. Punekar, R. J. Butcher, *Chem. Commun.*, **1998**, 2227.
36. S. Patai, *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups, Part 2*, John Wiley & Sons: New York, 1989, str. 859-861.
37. K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Heteroatom Chem.*, **1995**, *5*, 247.
38. (a) D. G. Garratt, A. Kabo, *Can. J. Chem.*, **1980**, *50*, 1030. (b) D. G. Garratt, M. D. Rayan, A. Kabo *J. Chem.*, **1980**, *50*, 2329.
39. R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, *18*, 187.

40. S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon, and the Related Elements*, **1992**, 67, 125.
41. (a) M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 8077. (b) H. Komatsu, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 205. (c) A. J. Mukherjee, S. S. Zade, H. B. Singh, R. B. Sunoj, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 4357.
42. M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5299.
43. (a) S. Tomoda, M. Iwaoka, K. Yakushi, A. Kawamoto, J. Tanaka, *J. Phys. Org. Chem.*, **1988**, 1, 179. (b) S. Tomoda, M. Iwaoka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1283. (c) S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *Phosphorus, Sulfur*, **1997**, 67, 247.
44. (a) K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1641. (b) H. Komatsu, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1999**, 205.
45. (a) T. G. Back, B. P. Dyck, M. Parvez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 515. (b) T. G. Back, B. P. Dyck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 2567. (c) T. G. Back, S. Nan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1998**, 3123. (d) T. G. Back, B. P. Dyck, S. Nan, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3191.
46. T. Wirth, G. Fragale, *Chem. Eur. J.*, **1997**, 3, 1894.
47. C. Santi, G. Fragale, T. Wirth, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 3625.
48. (a) S. Murata, T. Suzuki, *Chem. Lett.*, **1987**, 849. (b) S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4297. (c) S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4415.
49. (a) M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Bartoli, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1417. (b) M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli, F. Marini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1993**, 1989.
50. G. H. Schmid, D. G. Garratt, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4169.
51. D. G. Garratt, A. Kabo, *Can. J. Chem.*, **1980**, 58, 1030.
52. (a) S. Raucher, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2950. (b) X. Pannecouke, F. Outurquin, C. Paulmier, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 995.

53. (a) G. H. Schmid, D. G. Garratt, *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 1027. (b) G. H. Schmid, D. G. Garratt, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 3991.
54. G. I. Borodkin, E. I. Chernyak, M. M. Shakirov, Y. V. Gatilov, T. V. Rybalova, V. G. Shubin, *J. Org. Chem., USSR*, **1990**, *26*, 1163.
55. X. Wang, K. N. Houk, M. Spichy, T. Wirth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8567.
56. X. Wang, K. N. Houk, M. Spichy, T. Wirth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8567.
57. T. G. Back, B. P. Dyck, S. Nan, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3191.
58. D. G. Garratt, A. Kabo, *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 1030.
59. C. Santi, S. Santoro, *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*, First Edition, T. Wirth (ed.), 2012. str. 1-51.
60. S. E. Denmark, W. R. Collins, M. D. Cullen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3490.
61. G. Fragale, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1361.
62. (a) T. Wirth, *Angew. Chem.*, **1995**, *107*, 1872-1873. (b) M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Bartoli, R. Balducci, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 429.
63. Y. Okuda, K. Wakamatsu, W. Tueckmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4629.
64. A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 200.
65. L. Uehlin, G. Fragale, T. Wirth, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 1125.
66. (a) L. Uehlin, T. Wirth, *Chimia*, **2001**, *55*, 65. (b) L. Uehlin, T. Wirth, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2931.
67. S. R. Haring, E. D. Edstrom, T. Livinghouse, *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*; JAI Press: **1992**, Vol. 2, str. 313.
68. R. Deziel, E. Malenfant, *J. Org. Chem.*, **1996**, *60*, 4660.
69. L. Uehlin, T. Wirth, *Organic Letters*, **2001**, *3*, 2931.
70. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4645.
71. K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2029.

72. (a) T. K. M. Shing, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 7261. (b) Y. Masaki, H. Oda, K. Kazuta, A. Usui, A. Itoh, F. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5089.
73. K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, *16*, 1641.
74. M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2557.
75. T. G. Back, B. P. Dyck, S. Nan, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 3191.
76. T. G. Back, Z. Moussa, M. Parvez, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 499.
77. J. Scianowski, Z. Rafinski, A. Szuniewicz, A. Wojtczak, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10162.
78. Z. Rafinski, J. Scianowski, A. Wojtczak, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 223.
79. H. Takada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1511.
80. M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, S. Sternativo, L. Bagnoli, C. Santi, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1493.
81. (a) T. Wirth, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 1–28. (b) T. Wirth, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740.
82. (a) X. Wang, K. N. Houk, M. Spichty, T. Wirth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 8567. (b) M. Spichty, G. Fragale, T. Wirth, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10914.
83. (a) M. Iwaoka, H. Komatsu, T. Kotsuda, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1902. (b) M. Iwaoka, T. Kotsuda, H. Komatsu, S. Tomoda, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 321. (c) M. Iwaoka, S. Tomoda, *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2005**, *180*, 755.
84. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, S. Santoro, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, F. Costantino, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 4867–4873.
85. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 1118.
86. (a) E. D. Mihelich, G. A. Hite, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7318. (b) B. H. Lipshutz, T. Gross, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3572.

87. (a) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3740. (b) N. Petragnani, H. A. Stefani, C. J. Valduga, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1411. (c) M. Tiecco, *Topics in Current Chemistry*, **2000**, 208, 7.
88. S. E. Denmark, D. Kalyani, W. R. Collins, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 15752.
89. C. Rodriguez-Esrich, A. Olivella, F. Urpi', J. Vilarrasa, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 989.
90. (a) M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, L. Bagnoli, C. Santi, A. Temperini, S. Sternativo, C. Tomassini, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **2005**, 180, 729. (b) D. M. Browne, T. Wirth, *Curr. Org. Chem.*, **2006**, 10, 1893.
91. X. Wang, K. N. Houk, M. Spichy, T. Wirth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 8567.
92. S. E. Denmark, T. Vogler, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 11737.
93. T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1897.
94. D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, 14, 259.
95. (a) J. W. Wesley, *Polyether Antibiotics Naturally Occurring Acid Ionophores*, Marcel Decker, New York, **1982**, Vols. I и II. (b) G. R. Painter, B.C. Presman, *Top. Curr. Chem.*, **1982**, 101, 83. (c) W. C. Still, P. Hauck, D. Kempf, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 2817. (d) P. W. Smith, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7917.
96. S. Sakemi, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4287.
97. (a) Y. Shimizu, *Marine Natural Products*, Academic press, New York, **1978**, Vol I. (b) S. Ellis, *Toxikon*, **1985**, 23, 469.
98. (a) T. Suzuki, A. Suzuki, T. Furusaki, A. Matsumoto, A. Kato, Y. Imanaka, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1329. (b) D. G. Corley, R. Herb, E. Moore, P. J. Scheuer, V. J. Paul, *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 3644.
99. (a) V. M. Cochran, *Physiology of Fungi*, Wiley, New York, **1958**. (b) S. L. Schreiber, S. E. Kelly, J. A. Porco, T. Sanmakia, E. M. Suh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6210. (c) A. G. Gonzalez, J. D. Martin, V. S. Martin, M.

- Norte, R. Perez, J. Z. Ruano, S. A. Drexler, J. Clardy, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1009.
100. (a) P. A. Bartlett, *Asymmetric Synthesis*, J. D. Morrison (ed.), Academic Press, London, **1984**, Vol 3, p. 411. (b) T. L. B. Boivin, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3309. (c) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3321. (d) M. Orena, *Stereoselective Synthesis*, G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schumann (eds.), Houben-Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1995**, Vol. E21e, 4th edn, str. 4760-4817. (e) D. W. Knight, *Progress in Heterocyclic Chemistry*, **2002**, *14*, 19.
101. Z. Bugarčić, B. Mojsilovic, *Ciklizacije alkohola*, PMF-Kragujevac, **2006**.
102. (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Temperini, A.; Tomassini, C.; Santi, C. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3241. (b) C. Paulmer, *Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, S. Patai (ed.), Wiley, New York, **1987**, Vol. 2.
103. S. Konstantinović, Z. Bugarčić, S. Milosavljević, G. Schroth, M. Lj. Mihailović, *Liebigs. Ann. Chem.*, **1992**, 261.
104. (a) Z. M. Bugarčić, M. P. Gavrilovic, *Monatshefte für Chemie*, **2003**, *134*, 1359. (b) Z. M. Bugarčić, V. M. Divac, M. P. Gavrilovic, *Monatshefte für Chemie*, **2007**, *138*, 985. (c) Z. M. Bugarčić, B.M. Mojsilovic, *Heteroatom chemistry*, **2004**, *15*, 146. (d) Z. M. Bugarčić, M. P. Gavrilović, V. M. Divac, *Monatshefte für Chemie*, **2007**, *18*, 149.
105. I. Filipović, S. Lipanović, *Opća i anorganska kemija*, Školska knjiga Zagreb, **1988**, vol I и II.
106. V. M. Divac, M. D. Rvovic, Z. M. Bugarčić, *Monatshefte für Chemie*, **2008**, *139*, 1373.
107. N. B. Milić, *Neorganska kompleksna i klasterna jedinjenja*, PMF-Kragujevac, **1998**. поглавље V.
108. У појединим уџбеницима Cl⁻ се јавља и у групи прелазних и тврдих база

109. Циклизацијом 2,6-диметил-хепт-5-ен-2-ола са поменутиим реагенсом достижу се приноси од 86% са PhSeCl и 87% са PhSeBr као реагенсом (необјављени резултати).
110. V. M. Divac, Z. M. Bugarčić, *Synthesis*, **2009**, *21*, 3684.
111. Z. D. Petrović, *Reakcije ciklizacije nezasićenih alkohola pomoću Lewisovih kiselina*, Magistarski rad, Univerzitet u Kragujevcu, PMF-Kragujevac, **1988**.
112. (a) M. Gruttadauria, P. Lo Meo, R. Noto, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 14097. (b) M. Gruttadauria, P. Lo Meo, R. Noto, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1819.
113. Z. M. Bugarčić, B. M. Mojsilović, V. M. Divac, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2007**, *272*, 288.
114. V. M. Divac, R. Puchta, Z. M. Bugarčić, *J. Phys. Chem. A*, **2012**, *116*, 7783.
115. J. H. Espenson, *Chemical Kinetics and Reaction Mechanism*, 2nd ed., McGraw Hill, New York, **1995**, поглавља 2 и 6.
116. Z. M. Bugarčić, M. D. Rvović, V. M. Divac, *ARKIVOC*, **2009**, *14*, 135.
117. J. H. Espenson, *Chemical Kinetics and Reaction Mechanism*, 2nd ed., McGraw Hill, New York, **1995**, поглавље 11.
118. Необјављени резултати
119. (a) P. J. Stevens, F. J. Devlin, C. F. Chablowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623. (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785. (d) W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2nd edn., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, поглавље 13.
120. (a) M. D. Wodrich, C. Corminboeuf, P. von Ragué Schleyer, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3631. (b) P. R. Schreiner, A. A. Fokin, R. A. Pascal, A. P. de Meijere, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3635-3638. (c) S. Grimme, M. Steinmetz, M. Korth, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2118. (d) M. D. Wodrich, C. Corminboeuf, P. Schreiner, A. A. Fokin, P. von Ragué Schleyer, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1851. (e) P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4217.

121. W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, **1986**.
122. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, , K. N. Kudin, J. C. Burant и остали, *Gaussian 03, Revision B.03*, Gaussian Inc., Wallingford, CT, **2004**.

Извод

У оквиру ове дисертације извршена су детаљна испитивања кинетике и механизма интрамолекулских циклизација (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола са фенилселенилхалогенидима (PhSeCl и PhSeBr) у присуству и одсуству неких Луисових киселина (SnCl₂, CoCl₂, AlCl₃, CdCl₂) и Луисових база (триетиламин, 2,2'-бипиридин, пиридин, хинолин).

Реакције циклизације ових супстрата извођене су на собној температури у метилен хлориду као растварачу при чему су добијени умерени приноси цикличних етара уз појаву адитивних производа. Додатком Луисових киселина и база као адитива у каталитичким и еквимоларним количинама примећено је да је реакција циклизације супстрата фаворизирана у присуству адитива дајући готово квантитативне приносе цикличних етара, док се приноси адитивних производа крећу испод 1% у већини случајева. Поред утицаја на принос цикличних етара, присуство адитива утиче и на стереоселективност ових реакција. Циклизацијом (*Z*)-хексенола са свим Луисовим базама доминантно се добија тетраhydroфурански *eritro*-изомер, док се у присуству Луисових киселина као једини производ добија *treo*-изомер. Циклизацијом (*E*)-хексенола са Луисовим базама у вишку се добија тетраhydroпирански *cis*-изомер, а коришћењем помеутих Луисових киселина добија се *trans*-изомер у готово квантитативним приносима. Из ових резултата може се закључити да правилним одабиром супстрата ((*Z*)- или (*E*)-хексенола) и адитива (Луисова киселина или база) реакцијом фенилселеноетерификације можемо циљано добити жељени стереоизомер у скоро квантитативним приносима, што ове реакције чини готово стереоспецифичним, са изузетком синтезе тетраhydroпиранског *cis*-изомера који се јавља у вишку 85:15 у односу на *trans*-изомер. Најбоље резултате по питању селективности и приноса показали су SnCl₂ и Et₃N као адитиви.

За одређивање вредности константи брзина реакција (k_2) и активационих параметара при циклизацији (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола, са PhSeCl и PhSeBr као реагенсом, у присуству и одсуству различитих адитива, реакције циклизације проучаване су као реакције псеудо-првог реда у THF-у и CCl₄ као растварачима уз помоћ UV-vis спектрофотометрије.

За одређивање активационих параметара и реакционог механизма реакције су праћене на температурама од 288, 298 и 309K, док су испитивања каталитичких активности различитих адитива рађена на температури од 288K. Добијене вредности за ентропију активирања (ΔS^\ddagger) у реакцијама између PhSeX и (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола у присуству и одсуству пиридина указују на чињеницу да се реакције одвијају по механизму бимолекулске нуклеофилне супституције (S_N2). Резултати за вредности константи брзина реакција потврђују претпоставку о каталитичкој улози пиридина, где се може уочити да су све реакције у присуству пиридина у просеку око 2 пута брже, него одговарајуће реакције без пиридина. Такође, реакције са PhSeCl као реагенсом су и до 4 пута брже него реакције са PhSeBr. Константе брзина реакција затварања петочланог прстена код (*Z*)-алкенола веће су него константе брзина реакција формирања шесточланог прстена (*E*)-изомера. Испитивања каталитичких активности поменутих Луисових база на процес циклизације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола указала су на чињеницу да вредности за константе базно-катализованих реакција у многоме зависе од природе употребљеног катализатора, где комбинација стерних и електронских фактора употребљене Луисове базе има утицај на меру каталитичког ефекта.

Примећена је линеарна зависност између вредности $\log k_2$ и pK_a употребљеног катализатора (Brønsted-ова једначина), што говори у прилог томе да Луисове базе утичу на повећање вредности константи брзина реакција по истом реакционом механизму. Већа вредност нагиба правих β за (*Z*)-изомер говори о већој осетљивости брзина реакција на базне катализаторе.

Одређивањем константи брзина реакција циклизације у присуству каталитичких количина CoCl_2 потврђено је каталитичко дејство ове Луисове киселине, где су реакције у присуству ове соли имале веће вредности k_2 него без њеног присуства.

Извођење реакција циклизација у CCl_4 као медијуму су довеле до појаве нижих вредности константи брзина реакција циклизација. На основу ових резултата може се закључити да растварачи веће поларности и базнијег карактера могу боље извршити стабилизацију прелазног стања и на тај начин утицати на пораст брзине реакције. При промени реакционог медијума од поларног до неполарног није дошло до промене реакционог механизма о чему сведочи негативна вредност промене ентропије активирања (ΔS^\ddagger) при циклизацији ових супстрата у CCl_4 као растварачу.

Ради бољег разумевања врло изражене региоспецифичности реакција фенилселеноетерификације (*Z*)- и (*E*)-хекс-4-ен-1-ола, реакције су испитане на молекулском нивоу. Извршен је квантно-хемијски прорачун за реакционе путеве при формирању и петочланих и шесточланих цикличних производа (за оба алкенола) где је током целог реакционог пута кисеоник из хидроксилне групе супстрата био везан водоничном везом за базу. Из ових резултата може се закључити да је циклизација (*E*)-хексенола термодинамички контролисана реакција, док је формирање тетрахидрофуранског производа из (*Z*)-алкенола кинетички контролисана реакција.

Summary

In this thesis the detailed study of kinetic and mechanism of intramolecular cyclization of (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols with phenylselenyl halides (PhSeCl and PhSeBr) in the presence and absence of some Lewis acids (SnCl₂, CoCl₂, AlCl₃, CdCl₂) and some Lewis bases (triethylamine, 2,2'-bipyridine, pyridine, quinoline) are done.

Cyclization reactions of these substrates were performed at room temperature in methylene chloride as a solvent, where the moderate yields of cyclic ether products were obtained with the occurrence of products of addition. With the addition of Lewis acids and bases as additives, in the catalytic and the equimolar amount, it is noticed that the cyclization reaction of the substrates is favored in the presence of the additives giving the quantitative yields of cyclic ethers, while the yields of products of addition are below 1% in most cases. Besides the impact on yields of cyclic ethers, the presence of additives also influences the stereoselectivity of these reactions. By the cyclization of the (*Z*)-hexenol in the presence of all Lewis bases, the tetrahydrofuran type of *erythro*-isomer is dominantly formed, while in the presence of Lewis acids the *threo*-isomer is obtained as unique product. By the cyclization of (*E*)-hexenol in the presence of Lewis bases, the tetrahydropyran type of *cis*-isomer is gained in excess, while by the usage of mentioned Lewis acids the *trans*-isomer is formed in almost quantitative yields. From these results it can be concluded that the proper selection of substrate ((*Z*)- or (*E*)-hexenol) and additive (Lewis acid or base) by the reaction of phenylselenoetherification we can get the desired stereoisomer in almost quantitative yields, which these reactions makes almost stereospecific, with the exception of synthesis of the THP-type of *cis*-isomer which is formed in excess with ratio 85:15 in regard to *trans*-isomer. The best results in terms of stereoselectivity and yields gave SnCl₂ and Et₃N as additives.

To determine the rate constants (k_2) and activation parameters for the cyclization reaction of (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols, with PhSeCl and PhSeBr as reagents, in the presence and absence of various additives, cyclization reactions were studied as *pseudo*-first order reactions in THF and CCl₄ as solvents by UV-vis spectrophotometry.

To determine the activation parameters and reaction mechanism the reactions were followed at temperatures of 288, 298 and 308 K, while the studies of catalytic activity of the various additives were performed at the temperature of 288K. Observed values for the entropy of activation (ΔS^\ddagger) in the reactions between PhSeX and (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols in the presence and absence of pyridine indicate that the reactions follow the mechanism of bimolecular nucleophilic substitution (S_N2). The results for the rate constants confirm the assumption of the catalytic role of pyridine, where it can be seen that all the reactions in the presence of pyridine are on the average 2 times faster than the corresponding reaction without pyridine. Also, the reactions with PhSeCl as reagent are up to 4 times faster than reactions with PhSeBr. The rate constants for the five-membered ring closing reactions from the (*Z*)-alkenol are higher than rate constants for the formation of six-membered ring system of (*E*)-isomer. The studies of the catalytic activity of Lewis bases on cyclization process of the (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols have shown that the values for the rate constants for the base-catalyzed reactions depend on the nature of the used catalyst, where the combination of steric and electronic factors of Lewis bases have the influence on the strength of catalytic effect.

The linear relationship between values of $\log k_2$ and pK_a of used catalyst is noticed (Brønsted equation), which indicates that the Lewis bases are increasing the value of the rate constants of the reaction by the same reaction mechanism. The higher value of slope β for the (*Z*)-isomer reflects the higher sensitivity of the reaction rate to the base catalyst.

By determining the rate constants for the cyclization reaction in the presence of catalytic amounts of CoCl_2 the catalytic activity of this Lewis acid is confirmed, where the reactions carried out in the presence of this salt had higher values of k_2 than without its presence.

Performing the cyclization reactions in CCl_4 as a solvent led to lower values for the rate constants. Based on these results, it can be concluded that more polar solvents with more basic character can perform better stabilization of the transition state and thus affect the increase of the reaction rate. The change of the reaction medium from polar to non-polar hasn't affected the reaction mechanism, which is confirmed by the negative value of the activation entropy (ΔS^\ddagger) for the cyclization of these substrates in CCl_4 as a solvent.

For a better understanding of the very pronounced reaction regioselectivity of the phenylselenoetherification of the (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols, these reactions were examined on the molecular level. The quantum chemical calculations for the reaction pathways for formation of five-membered and six-membered cyclic products are performed, where during the all reaction pathways oxygen from hydroxyl group of the substrate was tied with the hydrogen bond to the base. From these results it can be concluded that the cyclization of the (*E*)-hexenol is thermodynamically controlled reaction, while the formation of THF-type of product from (*Z*)-alkenol is kinetically controlled reaction.

Биографија

Вера М. Дивац рођена је 30.08.1978. год. у Крагујевцу. Основну школу је завршила у Ћуприји, а средњу, Прву крагујевачку гимназију, у Крагујевцу. На Природно-математички факултет, одсек хемија, смер истраживање и развој, уписала се школске 1997/1998. године, где је дипломирала 2005. године са просечном оценом 9,00. Последипломске, докторске академске студије, смер Органска хемија, на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, уписала је школске 2006/2007. год. Од 01.01.2006. године, запослена је на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, а такође, од 01.01.2006. године члан је истраживачког пројекта бр. 142008Б, који се финансирао од стране Министарства науке и заштите животне средине. Тренутно је ангажована на пројекту бр. 172011 који финансира Министарство науке и просвете Владе Републике Србије. Од школске 2005/2006. године ангажована је у настави на предметима Органска хемија 1, Органска хемија 2, Практична фармацеутска хемија, Фармацеутска и биолошка хемија 1, Механизми органских реакција, Одабрана поглавља органске хемије и Методика наставе хемије у раду са даровитим ученицима. Од 2005. до 2012. године била је укључена у рад Регионалног центра за таленте као ментор, а касније и у организацији рада Центра.

Вера М. Дивац је до сада објавила десет радова, такође има 12 саопштења из области из које ради дисертацију. За време докторских студија у периоду од априла до августа 2009. године боравила је у Пољској на Хемијском факултету, Универзитет у Wrocław-у, у групи професора Henryk-a Koylowsk-ог.

Facile pyridine-catalyzed phenylselenoetherification of alkenols

Zorica M. Bugarčić*, Biljana M. Mojsilović, Vera M. Divac

University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, P.O. Box 60,
YU-34000 Kragujevac, Serbia and Montenegro

Received 22 February 2007; received in revised form 21 March 2007; accepted 22 March 2007
Available online 27 March 2007

Abstract

An innovative route for intramolecular cyclization of alkenols has been delineated through a ring closing reaction of suitably alkenols functionalized cyclic ethers tetrahydropyran or tetrahydrofuran type by reaction with phenylselenenyl halides, in good yield. Proper choice of some Δ^4 - and Δ^5 -alkenols and pyridine as catalyst enables fast and facile cyclization. Catalytic amount of pyridine increased the yield, but in the presence of equimolar amount of pyridine, formation of corresponding cyclic ethers were quantitative and reaction were achieved instantaneously under extremely mild experimental conditions. It is possible that aromatic–aromatic ring stacking provides such role of pyridine. The effect of the steric hindrance in the starting alkenols, and halide ion of the selenenylating reagent is not significant, all halides generally giving equal results, and primary, secondary, tertiary and more substituted alkenols also giving quantitative yields.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Alcohol; Cyclization; Phenylselenoetherification; Pyridine

1. Introduction

The tetrahydrofuran and tetrahydropyran are not uncommon among biologically active and natural compounds. Cyclofunctionalization of unsaturated alcohols is a very popular reaction providing easy access to tetrahydrofuran and tetrahydropyran cyclic ether products [1–6]. In many respects selenocyclofunctionalization has the advantage that the introduction of the heteroatom, the manipulation of the obtained product and the removal of the function are facilitated by simple and mild condition required [5–7]. This methodology has been extended to more complex systems having alcohol and double bond functions.

Cyclization of unsaturated alcohols leading to cyclic ethers is well documented in the literature as convenient pathways in the synthesis of natural products and related compounds [8]. During the last years, cyclic ethers have attracted considerable attention due to their occurrence in several groups of natural compounds exhibiting important biological activities [9]. These units can be

found in monocyclic or polycyclic compounds, fused with other cyclic ethers or forming spiro systems [10]. The presence of molecules with oxygenated heterocycles in nature is receiving considerable attention considering their capacity of modification of the transport of the Na^+ , K^+ , and Ca^{2+} cations through lipid membranes [11–14]. This activity is responsible for their antibiotic [11], neurotoxic [15,16], antiviral [17], and cytotoxic action [18,19] and as growth regulators [11,20,21] or inhibitors of the level of cholesterol in blood [22].

In continuation of our studies on the electrophile-assisted intramolecular cyclization of alkenols [3,23–26] we have investigated the regioselectivity of this cyclofunctionalization reaction by means of PhSeCl and PhSeBr as a function of alkyl substitution at the unsaturated carbon atoms and at the carbinol carbon atom [23]. Intramolecular heterocyclization is the main reaction in the case of all investigated primary and secondary Δ^4 -alkenols. PhSeCl has being more efficient than PhSeBr in terms of yield and regioselectivity. Also, the influence of the reaction temperature and structure of the substrate is more significant in the reaction with PhSeBr . Substituents at the olefinic double bond decreases the yield of the cyclic ether products, but substituents at the carbinol carbon atom show a stronger influence on the decreasing of the yields. Thus, secondary alkenols cyclize to a considerably lower extent, while tertiary alkenols

* Corresponding author. Tel.: +381 34 300262; fax: +381 34 335040.
E-mail addresses: Zoricab@knez.uis.kg.ac.yu, zoricab@kg.ac.yu
(Z.M. Bugarčić).

are not converted into cyclic products at all by PhSeBr and in a small extent with PhSeCl. The steric influence of substituents is clearly demonstrated in that case.

In the past few years attention has been focused on the synthesis of the substituted tetrahydropyranes and tetrahydrofuranes as key starting materials for the preparation of numerous heterocyclic compounds including physiologically active products. Hence, of particular importance is discovering of the appropriate experimental conditions under which phenylselenocyclization of tertiary alkenols would readily be accomplished in synthetically useful yields, regardless of the reagent used. For some time we have been involved in the development and exploration of new methods for cyclofunctionalization of substituted unsaturated alcohols [23–26]. Thus we found that in the presence of pyridine tertiary alkenols cyclized in quantitative yields [24]. Now we explored this method on the primary and secondary alcohols and found the same effect.

2. Experimental

2.1. General methods

GLC analysis were obtained with a Deni instrument, model 2000 with capillary apolar columns. ^1H and ^{13}C NMR spectra were run in CDCl_3 on Varian Gemini 200 MHz NMR spectrometer. IR spectra were obtained with Perkin-Elmer Model 137B and Nicolet 7000 FT spectrophotometers. Microanalyses were performed by Dornis and Colbe. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on 0.25 mm E. Merck precoated silica gel plates (60F-254) using UV light for visualization. For column chromatography E. Merck silica gel (60, particle size 0.063–0.200 mm) was used.

2.2. Materials

All the olefinic alcohols used as substrates are known compounds, some of which are commercially available, while the other ones were synthesized according to the known procedure. Reagents (PhSeCl and PhSeBr) were used as supplied by Aldrich. Dichloromethane was distilled from calcium hydride.

2.3. General procedure

All reactions were carried out on 1 mmol scale. To a magnetically stirred solution of alkenol (1 mmol) and pyridine (0.0087 g, 0.1 mmol or 0.087 g, 1.1 mmol) in dry dichloromethane (5 cm^3) was added solid PhSeCl (0.212 g, 1.1 mmol) or PhSeBr (0.260 g, 1.1 mmol) at room temperature until the solid dissolved. The reaction went to completion virtually instantaneously. Pale yellow solution was washed with 1 M HCl aqueous solution (5 mL), saturated NaHCO_3 aqueous solution and brine. Organic layer was dried over Na_2SO_4 , concentrated and chromatographed. TLC and GLC analysis as well as NMR spectra showed complete conversion of starting alkenol to cyclic ether product. The product was obtained after the elution of the traces of diphenyl diselenide on a silica gel-dichloromethane column. All the products were characterized and identified on the basis of their

spectral data. Cyclic ether products were known compounds and their spectral data were given previously [23].

3. Results and discussion

In connection to expanding the generality of catalytic ring-closing reactions, a number of alkenols were subjected by means of phenylselenenyl halides (PhSeX, X = Cl, Br) under variety of conditions, including the altering of reaction temperature (from -78°C to room temperature), solvents, reaction time and concentration of the reactants, but all the attempts to improve yield of the cyclized products were in vain. We were interested in exploring how PhSeX behave in the presence of some additive and have therefore undertaken a study of the reaction of alkenols with PhSeX (X = Cl, Br) in the presence of base. As it seemed essential to remove HX (Fig. 1), the reactions were performed in the presence of NaHCO_3 and triethylamine, but there was not any significant effect on the yield. By adding pyridine in catalytic amount yields of cyclic ethers products increase rapidly. Finally, when the reactions were carried out in the presence of equimolar amount of pyridine an instantaneous cyclization occurred and quantitative yields of cyclic ether products were obtained. This seems to be due to the participation of pyridine, which can stabilize episelenonium ion intermediate, but the details are not yet clear.

We describe herein the details of this new procedure. The procedure employs phenylselenenyl chloride and bromide, some Δ^4 - and Δ^5 -alkenols and catalytic or equimolar amount of pyridine to generate an episelenonium ion intermediate from which the cyclic ether product tetrahydropyran or tetrahydrofuran type arise by internal nucleophilic displacement (Fig. 1). The results of our investigation are shown in Tables 1 and 2 and in Figs. 1–4.

As it can be seen from the results obtained the presence of pyridine plays an important role in chemoselection of the reaction and in regio- and stereoselection of the produced oxacyclic compounds. Therefore, the reaction seems to proceed as follows: PhSeX approaches the double bond moiety of the alkenols (1) (Fig. 1). Intramolecular capture of the selenonium species (2) by an internal hydroxyl nucleophile, which is facilitated by the presence of pyridine, results in the formation of a ring (3) and/or (4) depending on the structure of starting alkenol.

Primary (5a, 5b) and secondary (5c) Δ^4 -alkenols with terminal double bond as well as Δ^4 -alkenol with terminally

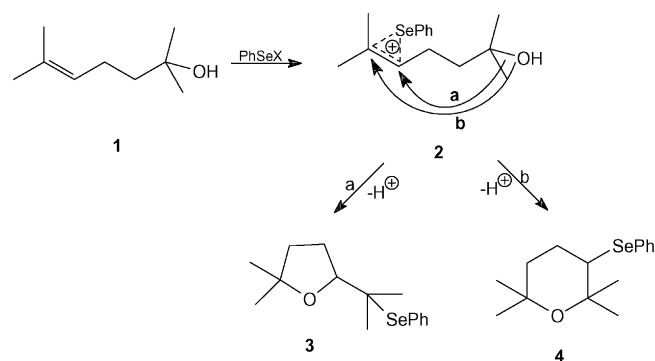


Fig. 1.

Table 1
Phenylselenoetherification of some Δ^4 -alkenols in the presence of catalytic and equimolar amount of pyridine, A · · PhSeCl, B · · PhSeBr

Substrate	Products	Yields of cyclic ethers products (% ^a)					
		A	A/py kat.	A/py eq.	B	B/py kat.	B/py eq.
5a	6a	69	85	100	63	76	100
5b	6b	92	97	100	64	78	100
5c	6c	86	94	100	47	55	100
5d	6d	72	88	100	75	80	100
5e	7e	81	92	100	65	78	100
5f	6f	83	95	100	62	75	100
5g	7g	61	82	100	55	68	100
5h	7h	58	71	100	46	52	100
5i	6i 7i	37	64	100 (88:12) ^b	0	37	100 (87:13) ^b
5j	6j 7j	31	61	100 (78:22) ^b	0	35	100 (70:30) ^b
5k	6k 7k	46	68	100 (86:14) ^b	0	39	100 (84:16) ^b
8	9 10	34	63	100 (3:97) ^b		30	100 (5:95) ^b

^a Isolated yields.

^b Relative distribution of the THF- and THP-type phenylseleno ether products (given in parentheses) was evaluated by capillary GLC and ¹H NMR analysis.

Table 2
Phenylselenoetherification of some Δ^5 -alkenols in the presence of catalytic and equimolar amount of pyridine, A · · PhSeCl, B · · PhSeBr

Substrate	Products	Yields of cyclic ethers products (% ^a)					
		A	A/py kat.	A/py eq.	B	B/py kat.	B/py eq.
11a	12a	81	90	100	75	79	100
11b	12b	80	86	100	26	63	100
11c	12c	31	54	100	0	36	100
11d	12d	33	56	100	0	38	100
11e	12e	30	51	93	0	35	85

^a Isolated yields.

monosubstituted double bond (**5d**, **5f**) afford regioselectively five-membered cyclic ethers (**6a**, **6b**, **6c** and **6d**, **6f**, respectively). Δ^4 -Alkenol **5e** with *E*-configuration in contrast to **5d** (*Z*-configuration) affords six-membered cyclic ether **7e** as a unique product (Table 1, Fig. 2).

In the case of primary and secondary Δ^4 -alkenols with terminally disubstituted double bond (**5g**, **5h**), PhSe-group adds at the less substituted carbon affording the more stable carbenium ion producing only tetrahydropyran derivatives (**7g**, **7h**; Fig. 2).

Tertiary alkenol (**5i**) with the same substitution at the double bond affords the mixture of six- and five-membered cyclic ethers where five-membered dominate, although the Markovnikoff rule requires that PhSe-group be added at the less substituted carbon to afford the more stable carbenium ion, the reaction is mostly dominated by steric effects that favours attack of the oxygen at the less substituted carbon, producing as the major products tetrahydrofuran derivative (**6i**, **7i**; 88:12, Fig. 2 and Table 1). Other tertiary alkenols (**5j**, **5k**) also give mixture of

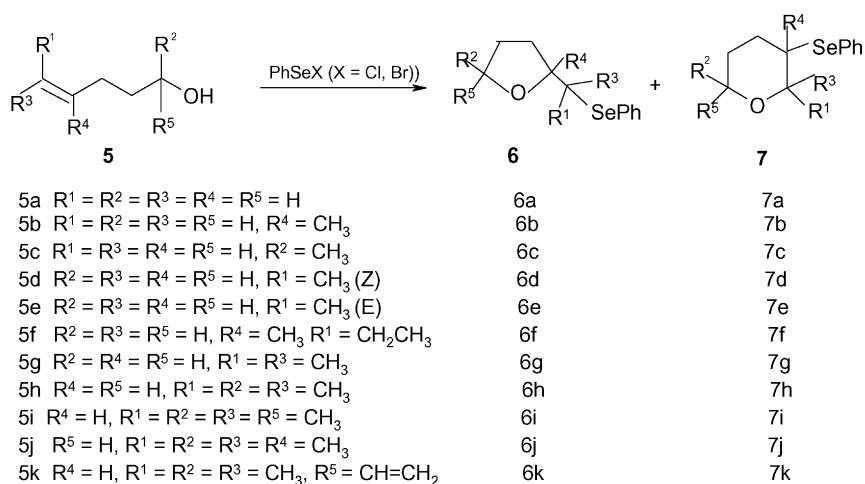


Fig. 2.

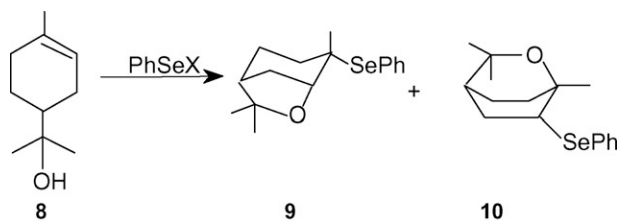


Fig. 3.

five-membered and six-membered ethers but five-membered are the major products. This fact might play an important role in preparation of substituted tetrahydrofurans because of the widespread occurrence among natural products of structures with five-membered ring incorporated oxygen.

Constitutionally similar to the above mentioned Δ^4 -alkenols, but cyclic, α -terpineol (**8**) gives mixture of five-membered (**9**) and six-membered ether (**10**) but ether **10** predominate presumably because of electronic and conformational factors (Fig. 3). In the presence of pyridine six-membered product (**10**) is unique product.

As we can see from the Fig. 2 and Table 1 alcohols **5k** and **8** (linalol and α -terpineol) give the products, which can be easily transformed in the natural products karahaneone [27] and cineol [28] in excellent yields.

In this paper, we also present the extension of the methodology to some primary, secondary and tertiary Δ^5 -alkenols. These alkenols have given tetrahydropyrans, which are commonly encountered substructures in many natural products showing interesting biological properties, the most prominent of these being polyether antibiotics such as monensin, narasin, and tetronomycin [3]. Hence, of particular importance is the discovery of the appropriate experimental conditions under which phenylselenocyclization of Δ^5 -alkenols would readily be accomplished in synthetically useful yields, regardless of the reagent used. The results of our investigation are shown in Table 2 and Fig. 4.

All reactions proceeded to form six-membered oxygen heterocycles bearing the phenylselenomoiety. It is in accordance with the ionic mechanism of this reaction and may be ascribed to the thermodynamic stability of the cyclized product. Cyclization is facilitated by the presence of pyridine. Yields of products are higher and reaction time is shorter. Catalytic amounts of additives influence higher yields, but an equimolar amount gives almost quantitative yields. As we can see from Tables 1 and 2,

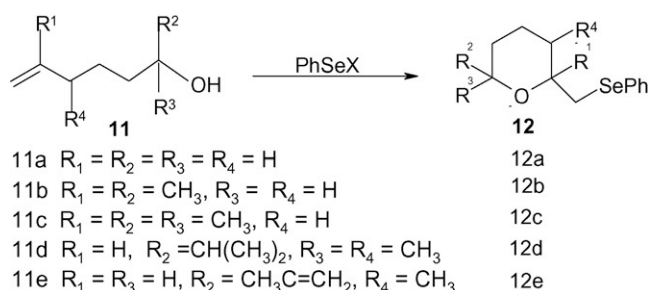


Fig. 4.

pyridine shows the best results in the case of an equimolar amount. In the case of alkenols with larger substituents as in **11d** and **11e** (Fig. 4, Table 2) the product yields are also high regardless of the effects of steric hindrance. Only alkenol **11e** with two double bonds reacts a little bit worse than other alkenols probably because of presence of another double bond to which reagent can add and give a small amount of addition product. Depending on the mechanism, this can indeed be expected.

4. Conclusion

In conclusion, above results clearly indicate that there is no difference in reactivity between PhSeCl and PhSeBr in the presence of equimolar amount of pyridine (Tables 1 and 2). As far as we know it is the first example where these two reagents have the same behavior. PhSeBr is known to be superior reagent only for effecting intramolecular amidoselenenylations of *N*-alkenylamides [29]. Previous results obtained in the reactions of alkenols with PhSeX indicate that PhSeCl is more efficient reagent for cyclization than PhSeBr [23]. This observation may be ascribed to the role of the pyridine. It appears that the presence of pyridine is beneficial to the cyclization process and more likely due to its basic properties. In addition, pyridine could enhance the nucleophilicity of the hydroxyl group of the alkenol and also mediate the stabilization of oxonium ion intermediates by abstracting the hydrogen (Fig. 1). It seems that pyridine could play several roles. One of the possible explanation may be for the case of $\pi \cdots \pi$ interactions. It is possible that such role of pyridine can be explained by aromatic-aromatic ring stacking. Ring stacking provides the stabilising interaction in the intermediate and in transition state by ctracking of aromatic ring of reagent (PhSeX) on aromatic ring of pyridine which is well documented in the literature [30–33]. On the whole, its presence serves to increase the efficiency of the cyclization process. This reaction not only has enormous potential for the regioselective synthesis of unsubstituted and substituted tetrahydrofuran and tetrahydropyran derivatives, but also opens a new area involving the use of pyridine as catalyst in cyclization reactions.

Acknowledgement

This work was funded by the Ministry of Science, Technology and Development of the Republic of Serbia (Grant: 142008).

References

- [1] M.Lj. Mihailović, Lectures Heterocyclic Chem. 3 (1976) S-111/A (supplementary issue of the J. Heterocyclic Chem. 11 (1974) 771).
- [2] J. Kalvoda, K. Heusler, Synthesis (1971) 501.
- [3] (a) M.Lj. Mihajlović, D. Marinković, S. Konstantinović, Z. Bugarčić, J. Serb. Chem. Soc. 50 (1985) 327; (b) M.Lj. Mihajlović, D. Marinković, S. Konstantinović, Z. Bugarčić, J. Serb. Chem. Soc. 51 (1986) 1.
- [4] L. Tien-Lay, S. Wan-Hung, K.S. Cheung, S.W. Tam, J. Org. Chem. 50 (1985) 3051.
- [5] G.H. Schmidt, D.G. Garratt, in: S. Patai (Ed.), Chemistry of Double Bonded Functional Groups, vol. 2, Wiley, New York, 1977 (chapter 7).
- [6] (a) C. Paulimer, in: I.E. Baldwin (Ed.), Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis, vol. 4, Pergamon Press, New York, 1986;

- (b) C. Paulimer, in: S. Patai (Ed.), *Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, vol. 2, Wiley, New York, 1987;
- (c) N. Petraghani, H.A. Stefani, C.J. Valduga, *Tetrahedron* 57 (2001) 1411–1448.
- [7] M. Tiecco, *Top. Curr. Chem.* 208 (2000) 7.
- [8] G. Muges, W.W. Du Mont, H. Sies, *Chem. Rev.* (2001) 56.
- [9] T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* 93 (1993) 1897.
- [10] D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* 14 (1997) 259.
- [11] J.W. Wesley, *Polyether Antibiotics Naturally Occurring Acid Ionophores*, vols. I and II, Marcel Dekker, New York, 1982.
- [12] G.R. Painter, B.C. Presman, *Top. Curr. Chem.* 101 (1982) 83.
- [13] W.C. Still, P. Hauck, D. Kempf, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 2817.
- [14] P.W. Smith, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7917.
- [15] Y. Shimizu, *Marine Natural Products*, vol. I, Academic Press, New York, 1978, p. 1.
- [16] S. Ellis, *Toksikon* 23 (1985) 469.
- [17] S. Sakemi, T. Higa, C.W. Jefford, G. Bernardinelli, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4287.
- [18] T. Suzuki, A. Suzuki, T. Furusaki, A. Matsumoto, A. Kato, Y. Imanaka, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1329.
- [19] D.G. Corley, R. Herb, E. Moore, P.J. Scheuer, V.J. Paul, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 3644.
- [20] V.M. Cochran, *Physiology of Fungi*, Wiley, New York, 1958.
- [21] S.L. Schreiber, S.E. Kelly, J.A. Porco, T. Sanmakia, E.M. Suh, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 6210.
- [22] A.G. González, J.D. Martín, V.S. Martín, M. Norte, R. Pérez, J.Z. Ruano, S.A. Drexler, J. Clardy, *Tetrahedron* 38 (1982) 1009.
- [23] S. Konstantinovic, Z. Bugarcic, S. Milosavljevic, G. Schroth, M.Lj. Mihailovic, *Liebigs. Ann. Chem.* (1992) 261.
- [24] B. Mojsilovic, Z. Bugarcic, *Heteroatom Chem.* 12 (2001) 475.
- [25] Z. Bugarcic, M. Gavrilovic, *Monatshefte Chem.* 134 (2003) 1359.
- [26] Z. Bugarcic, B. Mojsilovic, *Heteroatom Chem.* 15 (2004) 146.
- [27] S. Konstantinovic, Z. Bugarcic, Lj. Marjanovic, S. Gojkovic, M.Lj. Mihailovic, *Ind. J. Chem. Sect. B* 37 (1998) 1169.
- [28] Z. Bugarcic, J. Dunkić, B. Mojsilovic, *Heteroatom Chem.* 15 (2004) 468.
- [29] (a) A. Toshimitsu, K. Terao, S. Uemura, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1724;
(b) K. Terao, A. Toshimitsu, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* (1986) 1837.
- [30] M.L. Warers, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 6 (2002) 736.
- [31] S.K. Burley, G.A. Petsko, *Science* 229 (1985) 23.
- [32] W.L. Jorgensen, D.L. Severance, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 4768.
- [33] E. Kim, S. Paliwal, C.S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* 120 (1998) 11192.

Rapid SnCl₂ catalyzed phenylselenoetherification of (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols

Vera M. Divac, Marina D. Rvović, Zorica M. Bugarčić

Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

Received 13 March 2008; Accepted 18 March 2008; Published online 2 June 2008

© Springer-Verlag 2008

Abstract A fast and efficient method for intramolecular heterocyclization of (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols was developed. The method does not cause side reactions of the substrates and provides the cyclic phenylselenoethers in high yields after only few minutes. A catalytic amount of SnCl₂ increased the yield, but in the presence of an equimolar amount of SnCl₂, formation of corresponding cyclic ethers were almost quantitative and reaction occurred instantaneously under extremely mild experimental conditions.

Keywords Alcohol; Cyclization; Phenylselenoetherification; SnCl₂.

Introduction

Practical syntheses of cyclic ethers have attracted considerable attention in organic, pharmaceutical, or medical chemistry, since this basic skeleton occurs broadly in natural products and biologically active substances. Cyclofunctionalization of unsaturated alcohols is a very popular reaction providing easy access to cyclic ethers [1–6]. These cyclizations are well documented in literature as convenient pathways in the synthesis of natural products and related compounds [7]. During the last years, cyclic ether synthesis has become of common use because a cy-

clization reaction can directly build complicated molecules from readily accessible starting materials under mild conditions. Cyclic ethers are present in the skeletons of several groups of natural compounds exhibiting important biological activities [8]. These units can be found in monocyclic or polycyclic compounds, fused with other cyclic ethers or forming spiro systems [9]. The presence of molecules with oxygenated heterocycles in nature is receiving considerable attention considering their capacity of modification of the transport of the Na⁺, K⁺, and Ca²⁺ cations through lipid membranes [10–13]. This activity is responsible for their antibiotic [10], neurotoxic [14, 15], antiviral [16], and cytotoxic action [17, 18] and as growth regulators [10, 19, 20] or inhibitors of the level of cholesterol in blood [21].

In many respects selenocyclofunctionalization of unsaturated alcohols has the advantage that the introduction of the heteroatom, the manipulation of the obtained product, and the removal of the function are facilitated by simple and mild condition required [5, 6, 22]. This methodology has been extended to more complex systems having alcohol and double bond functions.

For some time we have been involved in the development and exploration of new methods for cyclofunctionalization of substituted unsaturated alcohols [23–26]. We have investigated the regioselectivity of this cyclofunctionalization reaction by means of *PhSeCl* and *PhSeBr* as a function of alkyl substitution at the unsaturated carbon atoms and at

Correspondence: Zorica M. Bugarčić, Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, P.O.Box 60, YU-34000 Kragujevac, Serbia. E-mails: zoricab@kg.ac.yu; Zoricab@knez.uis.kg.ac.yu

the carbinol carbon atom [23]. In the past few years attention has been focused on the synthesis of the substituted tetrahydropyranes and tetrahydrofuranes as key starting materials for the preparation of numerous heterocyclic compounds including physiologically active products. Substituents at the olefinic double bond decreases the yield of the cyclic ether products, but substituents at the carbinol carbon atom show a stronger influence on the decreasing of the yields. Thus, secondary alkenols cyclize to a considerably lower extent, while tertiary alkenols are not converted into cyclic products at all by *PhSeBr* and in a small extent with *PhSeCl*. The steric influence of substituents is clearly demonstrated in that case. Hence, of particular importance is discovering of the appropriate experimental conditions under which phenylselenocyclization of tertiary alkenols would readily be accomplished in synthetically useful yields, regardless of the reagent used. Thus we found that in the presence of pyridine tertiary alkenols cyclized in quantitative yields [24]. We explored this method on the primary and secondary alcohols and found the same effect [27].

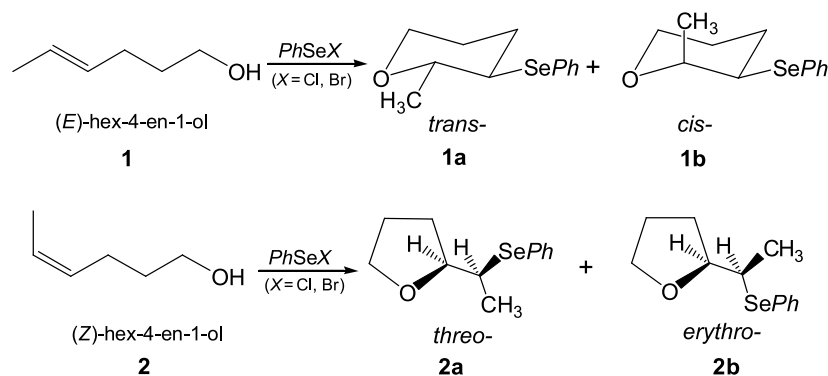
Next, we turned our attention to the other catalyst. The present study considers the phenylselenocycli-

zation of (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols in the presence of SnCl_2 .

Results and discussion

In connection to expanding the generality of catalytic ring-closing reactions, (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols (**1** and **2**, Schemes 1 and 2) in the presence of SnCl_2 were subjected to phenylselenyl halides (*PhSeX*, $X = \text{Cl}, \text{Br}$). In the presence of a catalytic amount of SnCl_2 yields of cyclic ethers products increase rapidly. When the reactions were carried out in the presence of equimolar amount of SnCl_2 an instantaneous cyclization occurred and almost quantitative yields of cyclic ether products were obtained (Scheme 1 and Table 1). This seems to be due to the participation of SnCl_2 , which can stabilize the episelenonium ion intermediate (**1c** and **2c**, Scheme 2), but the details are not yet clear.

We describe herein the details of this new procedure. The procedure employs phenylselenyl chloride and bromide, and a catalytic or equimolar amount of SnCl_2 to generate an episelenonium ion intermediate (**1c**, **2c**, Scheme 2) from which the cyclic ether product tetrahydropyran (**1a**, **1b**) or tetrahydrofuran (**2a**,

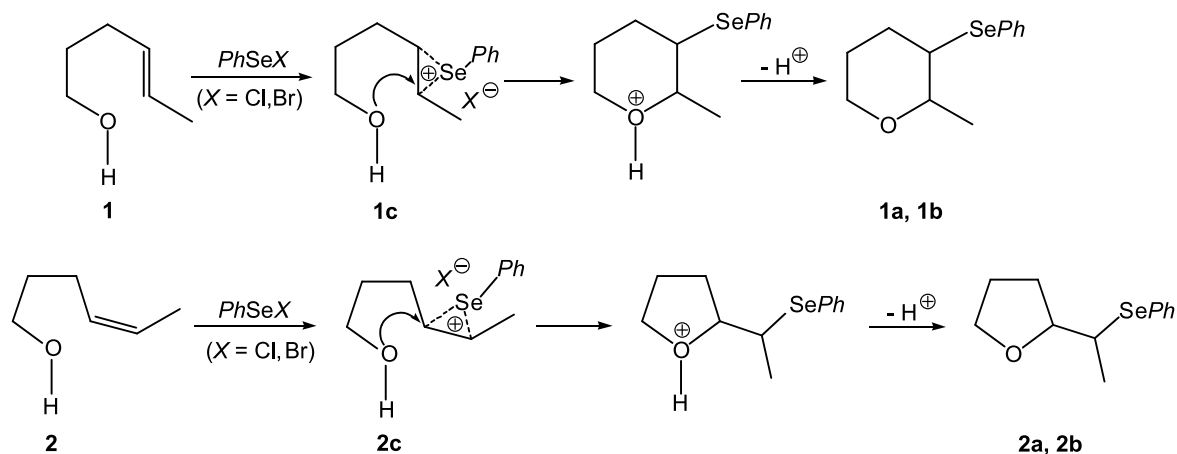


Scheme 1

Table 1 SnCl_2 catalyzed phenylselenoetherification of (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols

Substrates	Products	Yields and ratio (a:b) of cyclic products/%					
		<i>PhSeCl</i>			<i>PhSeBr</i>		
		A	B	C	A	B	C
1	1a, 1b	81 (69:31)	98 (96:4)	96 (97:3)	65 (65:35)	99 (96:4)	100 (97:3)
2	2a, 2b	72 (70:30)	99 (87:13)	100 (97:3)	75 (30:70)	98 (82:18)	99 (84:16)

A – without additive; B – with catalytic amount of SnCl_2 ; C – with equimolar amount of SnCl_2



Scheme 2

2b) type arise by internal nucleophilic displacement. The results of our investigation are shown in Table 1 and in the Schemes 1 and 2.

As it can be seen from the results obtained the presence of SnCl₂ plays an important role in chemo-selection of the reaction and in regio- and stereo-selection of the produced oxacyclic compounds. Therefore, the reaction seems to proceed as follows: *PhSeX* approaches the double bond moiety of the alkenols (**1** and **2**, Scheme 2). Intramolecular capture of the selenonium species (**1c** and **2c**) by an internal hydroxyl nucleophile, which is facilitated by the presence of SnCl₂, results in the formation of a rings **1a** and **1b** or **2a** and **2b** depending on the structure of starting alkenol.

Δ^4 -Alkenol (hex-4-en-1-ol) **1** with (*E*)-configuration in contrast to **2** (*Z*-configuration) affords six-membered cyclic ethers **1a** and **1b** as unique products (Table 1, Scheme 1). (*Z*)-Hex-4-en-1-ol (**2**) affords only five-membered cyclic ethers **2a** and **2b**. The ratio of *trans*-/*cis*-tetrahydropyranyl ethers **1a** and **1b** depends on experimental conditions. In all reactions the *trans* product predominates, especially in the case of an equimolar amount of SnCl₂.

Tetrahydrofuranyl ethers **2a** and **2b** are the only products in the reactions with (*Z*)-hex-4-1-ol. Ratio of *threo*- (**2a**) and *erythro*- (**2b**) isomers in the reaction without additive depends of the reagent used. In the reaction with *PhSeCl* *erythro*-isomer predominates (70:30) but with *PhSeBr* *threo*-isomer is the main product. Presence of SnCl₂ changes the distribution of *threo*-/*erythro*-isomers. In all cases *threo*-isomer generates in higher yields. This is due to the presence of SnCl₂.

The possible role of SnCl₂ as an additive is to remove halide ions from reagent (*PhSeCl* and *PhSeBr*). In this way the electrophilicity of the reagent is increased and the halide ions are removed from reaction, so the side products of halide attack as a nucleophile on an episelenonium ion (which results as addition reaction on the double bond) are minimal.

Experimental

GM analysis were obtained with a Agilent Technologies instrument, model 6890 N with HP-5NS columns (5% phenyl 95% methylpolysiloxane). ¹H and ¹³C NMR spectra were run in CDCl₃ on Varian Gemini 200 MHz NMR spectrometer. IR spectra were obtained with Perkin-Elmer Model 137B and Nicolet 7000 FT spectrophotometers. Microanalyses were performed by "Dornis and Colbe" and found to be in good agreement with the calculated values. Thin layer chromatography (TLC) was carried out on 0.25 mm E. Merck precoated silica gel plates (60F-254) using UV light for visualization. For column chromatography E. Merck silica gel (60, particle size 0.063–0.200 mm) was used. Olefinic alcohols used as substrates are commercially available. Reagents (*PhSeCl* and *PhSeBr*) were used as supplied by Aldrich. Dichloromethane was distilled from calcium hydride.

General procedure

All reactions were carried out on a 1 mmol scale. To a magnetically stirred solution of 0.1 g alkenol (1 mmol) and 0.019 g or 0.19 g SnCl₂ (0.1 mmol or 1 mmol) in 5 cm³ dry dichloromethane was added 0.212 g solid *PhSeCl* (1.1 mmol) or 0.260 g *PhSeBr* (1.1 mmol) at room temperature until the solid dissolved. The reaction went to completion virtually instantaneously. Pale yellow solution was washed with saturated NaHCO₃ aqueous solution and brine. Organic layer was dried (Na₂SO₄), concentrated, and chromatographed. TLC and GM analysis as well as NMR spectra showed complete conversion of starting alkenol to cyclic ether product. The product was

obtained after the elution of the traces of diphenyl diselenide on a silica gel-dichloromethane column. All the products were characterized and identified on the basis of their spectral data. Cyclic ether products were known compounds and their spectral data have been presented previously [23].

Acknowledgement

This work was funded by the Ministry of Science, Technology and Development of the Republic of Serbia (Grant: 142008).

References

- Mihailović MLJ (1976) Lectures in Heterocyclic Chemistry 3:S-111/A, (Supplementary Issue of the (1974) *J Heterocyclic Chem* 11:771)
- Kalvoda J, Heusler K (1971) *Synthesis*:501
- a) Mihajlović MLJ, Marinković D, Konstantinović S, Bugarčić Z (1985) *J Serb Chem Soc* 50:327; b) Mihajlović MLJ, Marinković D, Konstantinović S, Bugarčić Z (1986) *J Serb Chem Soc* 51:1
- Tien-Lay L, Wan-Hung S, Cheung KS, Tam SW (1985) *J Org Chem* 50:3051
- Schimdt GH, Garratt DG (1977) In: Patai S (ed) *Chemistry of Double Bonded Functional Groups*, vol. 2. Wiley, New York
- a) Paulimer C (1986) In: Baldwin IE (ed) *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, vol. 4. Pergamon Press, New York; b) (1987) In: Patai S (ed) *Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, vol. 2. Wiley, New York
- Mugesh G, Du Mont WW, Sies H (2001) *Chemistry and Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds*. *Chem Rev* 2001:56
- Yasumoto T, Murata M (1993) *Chem Rev* 93:1897
- Faulkner DJ (1997) *Nat Prod Rep* 14:259
- Wesley JW (1982) *Polyether Antibiotics Naturally Occurring Acid Ionophores*, vols. I and II. Marcel Decker, New York
- Painter GR, Presman BC (1982) *Top Curr Chem* 101:83
- Still WC, Hauck P, Kempf D (1987) *Tetrahedron Lett* 28:2817
- Smith PW, Still WC (1988) *J Am Chem Soc* 110:7917
- Shimizu Y (1978) In: *Marine Natural Products*, vol 1. Academic press, New York, p 1
- Ellis S (1985) *Toxikon* 23:469
- Sakemi S, Higa T, Jefford CW, Bernardinelli G (1986) *Tetrahedron Lett* 27:4287
- Suzuki T, Suzuki A, Furusaki T, Matsumoto A, Kato A, Imanaka Y, Kurosawa E (1985) *Tetrahedron Lett* 26:1329
- Corley DG, Herb R, Moore E, Scheuer PJ, Paul VJ (1988) *J Org Chem* 53:3644
- Cohran VM (1958) In: *Physiology of Fungi*. Wiley, New York
- Schreiber SL, Kelly SE, Porco JA, Sanmakia T, Suh EM (1988) *J Am Chem Soc* 110:6210
- González AG, Martin JD, Martin VS, Norte M, Pérez R, Ruano JZ, Drexler SA, Clardy J (1982) *Tetrahedron* 38:1009
- Tiecco M (2000) *Electrophilic Selenium, Selenocyclizations*. *Top Curr Chem* 208:7
- Konstantinovic S, Bugarcic Z, Milosavljevic S, Schroth G, Mihailovic MLJ (1992) *Liebigs Ann Chem*:261
- Mojsilovic B, Bugarcic Z (2001) *Heteroatom Chem* 12:475
- Bugarcic Z, Gavrilovic M (2003) *Monatsh Chem* 134:1359
- Bugarcic Z, Mojsilovic B (2004) *Heteroatom Chem* 15:146
- Bugarcic Z, Mojsilovic B, Divac V (2007) *J Mol Cat A: Chem* 272:288

With compliments of the Author

Regio- and Stereoselectivity in Phenylselenoetherification of (*Z*)- and (*E*)-Hex-4-en-1-ols

Vera M. Divac, Zorica M. Bugarčić*¹

University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, P.O. Box 60, 34 000 Kragujevac, Serbia
Fax +381(34)335040; E-mail: zoricab@kg.ac.rs

Received 17 June 2009; revised 6 July 2009

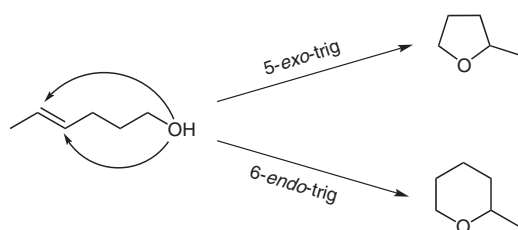
Abstract: Δ^4 -Primary alkenols (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols underwent facile cyclization to the corresponding phenyl selenoethers using PhSeX (X = Cl, Br) in high yields and in good to excellent selectivities in the presence of some catalysts (Lewis acids and bases). The reaction succeeded in complete control of stereo- and regioselectivity. The best results were obtained with triethylamine and tin(II) chloride. Triethylamine as an additive in the reaction with (*Z*)-hex-4-en-1-ol gives only *erythro*-2-[1-(phenylseleno)ethyl]tetrahydrofuran, while the *E*-isomer gives *cis*-2-methyl-3-(phenylseleno)tetrahydropyran in large excess. Tin(II) chloride as an additive in the reaction with (*Z*)-hex-4-en-1-ol gives *threo*-2-[1-(phenylseleno)ethyl]tetrahydrofuran and with the *E*-isomer gives *trans*-2-methyl-3-(phenylseleno)tetrahydropyran. The reactions were performed under very mild experimental conditions, and the obtained yields were almost quantitative.

Key words: alcohol, cyclization, heterocycles, regioselectivity, Lewis acids

Cyclization of unsaturated alcohols leading to cyclic ethers, are well documented in the literature as convenient pathways in the synthesis of natural products and related compounds.¹ Organoselenium-induced cyclization of unsaturated alcohols has been widely explored in organic synthesis over the last decade and depending on the nature of the substrate, a variety of five- and six-membered ring heterocycles can be prepared.^{2–6} It must be emphasized that different regio- and stereoisomers can be produced in some cases by simply choosing conditions favorable to kinetic or thermodynamic control. Selenium-induced cyclization has the advantage that the introduction of the heteroatom, the manipulation of the obtained product, and the removal of the function are facilitated by the simple and mild conditions required, such as oxidation–*syn*-selenoxide elimination, hydrogenolytic removal, or nucleophilic substitution of the corresponding selenones.^{5–9} In past years we have investigated the influence of different types of additives on yields and selectivity of phenylselenium-induced cyclization of alkenols bearing a hydroxy group as an internal nucleophile.^{10–14} In this work we report the regio- and stereocontrolled cyclization of two Δ^4 -geometric isomers, (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols [(*Z*)- and (*E*)-**1**].

In cyclization reaction of Δ^4 -alkenols, two regioisomeric products can be obtained. If ring-closure reaction is by 5-

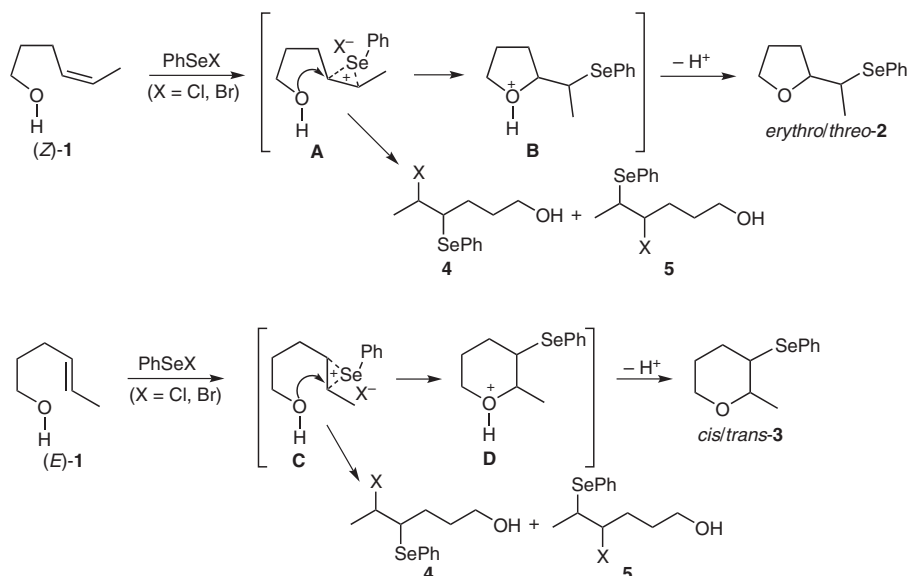
exo-trig attack of the hydroxy group (Scheme 1), the tetrahydrofuran-type of ring will be produced. On the other hand, if ring-closure is by 6-*endo*-trig attack then the tetrahydropyran-type of ring will be retrieved (Scheme 1).



Scheme 1

By using various reagents in the cyclization reaction of Δ^4 -alkenols, such as H_2SO_4 , $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, NBS, peracid, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, AlCl_3 , SnCl_4 , etc., a mixture of tetrahydrofuran- and tetrahydropyran-type ring products are produced in various ratios.¹ Benzeneselenenyl halides are very good electrophilic reagents in organic synthesis and in reactions with olefin bonds they often produce regioselective products, which is also the case for (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols [(*Z*)-**1** and (*E*)-**1**] (Scheme 2). Reaction of benzeneselenenyl halides and (*Z*)-**1** and (*E*)-**1** affords a seleniranium intermediate **A** and **C**, respectively (Scheme 2), which can be trapped by an external (halide ion from reagent) or internal nucleophile (hydroxy group from alcohol) to give two diastereoisomeric addition products **4** and **5** or cyclization products **2** or **3**, respectively.

However, the presence of the nucleophilic halide anions is sometimes responsible for some undesirable processes such as addition of the halide ion to give **4** or **5** (which gives a low yield of the cyclic ether product) and decrease in stereoselectivity especially in the case of bromide as the anion (Table 3, without additive). In order to decrease the side reaction and to increase the yields of cyclic products, we performed experiments with two different sets of additives: Lewis acids (SnCl_2 , CoCl_2 , AlCl_3) and Lewis bases (Et_3N , pyridine, quinoline, 2,2'-bipyridine). Results of these investigations are given in the Tables 1 and 2 and shows that all reactions proceed with good yields and with good to excellent stereoselectivities. From data in Table 1 (with Lewis acids as additives) it can be seen that (*Z*)-**1** gives *threo*-**2** as the main product, and in the case of (*E*)-**1** the predominate product is *trans*-**3**. Best results with both (*Z*)-**1** and (*E*)-**1** and both reagents (PhSeCl and



Scheme 2

PhSeBr) were obtained by using tin(II) chloride as an additive (Table 1); cyclic ethers were obtained as the product in almost quantitative yields and (Z)-1 gave *threo*-2 in large excess, while (E)-1 gave *trans*-3 as the main product. Cobalt(II) chloride as the additive (Table 1) also gave cyclic ether products in high yields, but in the reaction with (Z)-1 the stereoselectivity was lower than with tin(II) chloride as an additive. Not so good results were obtained in the reactions with aluminum(III) chloride, which is a strong Lewis acid (Table 1). This could be explained by the high affinity of the additive for attack at the double bond of hex-4-en-1-ol when it forms a mixture of various products that are difficult to separate. From data in Table 2 (with Lewis bases as additives), the opposite results were noted. The main product of the cyclization of (Z)-1 was *erythro*-2 and (E)-1 gives *cis*-3 in excess. The

best results were obtained in the presence of triethylamine. If the reaction of (Z)-1 is performed in the presence of triethylamine a single *erythro*-stereoisomer, *erythro*-2, is obtained (Table 2), while in the case of other bases *erythro*-2 is obtained in excess (Table 2). With (E)-1 the unexpected product, *cis*-3, was indeed obtained in good yield, but this was accompanied by considerable amounts of *trans*-3.

In the Table 3 and Scheme 3 the results with additives that gave the best stereoselectivity in the reactions of (Z)-1 and (E)-1 are given and compared with reactions where no additive was present.

The role of Lewis acids in these reactions is to increase the electrophilicity of the reagent (PhSeX) and to decrease the possibility of the addition of halides by removing the anion from the reagent and, in this way, to improve yields of

Table 1 Phenylselenoetherification of (Z)- and (E)-Hex-4-en-1-ols in the Presence of Lewis Acids

Substrate	Product	Yield (%) [ratio <i>erythro</i> / <i>threo</i> or <i>cis</i> / <i>trans</i>]					
		PhSeCl ^a			PhSeBr ^a		
		SnCl ₂	CoCl ₂	AlCl ₃	SnCl ₂	CoCl ₂	AlCl ₃
(Z)-1	<i>erythro</i> / <i>threo</i> -2	100 [3:97]	98.5 [10:90]	91.7 [20:80]	99 [16:84]	95 [16:84]	83.7 [21:79]
(E)-1	<i>cis</i> / <i>trans</i> -3	96 [3:97]	97 [3:97]	73 [16:84]	100 [3:97]	98 [3:97]	79.6 [11:89]

^a Additive as indicated.

Table 2 Phenylselenoetherification of (Z)- and (E)-Hex-4-en-1-ols in the Presence of Lewis Bases

Substrate	Product	Yield (%) [ratio <i>erythro</i> / <i>threo</i> or <i>cis</i> / <i>trans</i>]							
		PhSeCl ^a				PhSeBr ^a			
		Et ₃ N	Bipy	Py	Quinoline	Et ₃ N	Bipy	Py	Quinoline
(Z)-1	<i>erythro</i> / <i>threo</i> -2	100 [100:0]	97.9 [99:1]	97.5 [99:1]	97.4 [98:2]	100 [100:0]	98.3 [99:1]	95.8 [98:2]	98 [96:4]
(E)-1	<i>cis</i> / <i>trans</i> -3	100 [81:19]	99.3 [80:20]	96 [80:20]	98.4 [79:21]	100 [85:15]	99.7 [85:15]	99.5 [82:18]	99.6 [80:20]

^a Additive as indicated.

Table 3 Phenylselenoetherification of (*Z*)- and (*E*)-Hex-4-en-1-ols in the Presence of Et₃N and SnCl₂

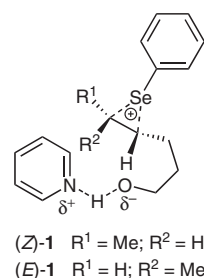
Substrate	Product	Yield (%) [ratio <i>erythro</i> / <i>threo</i> or <i>cis</i> / <i>trans</i>]					
		PhSeCl ^a			PhSeBr ^a		
		without	SnCl ₂	Et ₃ N	without	SnCl ₂	Et ₃ N
(<i>Z</i>)-1	<i>erythro</i> / <i>threo</i> -2	72 [30:70]	100 [3:97]	100 [100:0]	75 [70:30]	99 [16:84]	100 [100:0]
(<i>E</i>)-1	<i>cis</i> / <i>trans</i> -3	81 [31:69]	96 [3:97]	100 [81:19]	65 [35:65]	100 [3:97]	100 [85:15]

^a Additive as indicated.

the desired products. The possible role of Lewis bases is to remove a proton from the oxonium ions **B** and **D** (Scheme 1) and alleviate the formation of the final cyclic product. That the specific distribution of cyclic ethers *erythro*/*threo*-2 and *cis*/*trans*-3 depends of the additive used can be explained by the nature of the additive itself.

trans-Isomer *trans*-3 is formed in excess in the reactions of (*E*)-hex-4-en-1-ol [(*E*)-1] with PhSeX in the presence of Lewis acids due to the greater stability of the *trans*-isomer over the *cis*-isomer (thermodynamically controlled product). Unexpected formation of *cis*-3 in the reactions with Lewis bases present (Table 2) can be explained by steric hindrance during the ring-closure process by these additives in the cyclization step. Since, the base forms a hydrogen bond with the proton from the hydroxy group, in this way they are bonded together, hence, they make the approach of oxygen in the ring-closure reaction difficult and the attack of the hydroxy group occurs from the opposite side from that expected (Figure 1).

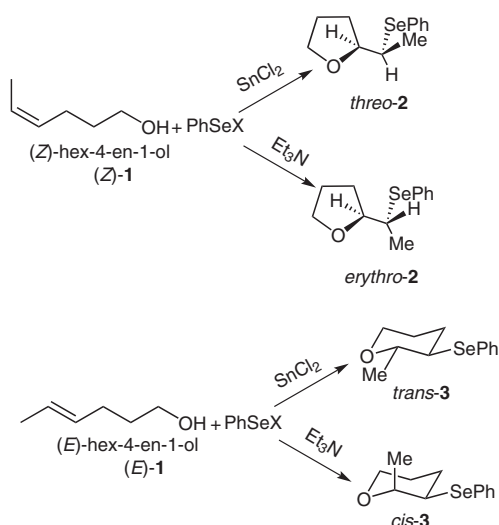
That the stereoselectivity for *erythro*- or *threo*-isomers 2 from (*Z*)-1 depends on the additive present was harder to explain. Nevertheless, it was noticed that, if the reaction mixture (when reactions were performed without additive) was left without purification for a few days, the ratio of isomers *erythro*/*threo*-2 changed, that is, isomerization occurred (which did not happen with additive present). This observation may be ascribed to the role of the additives. It appears that the presence of some additives is ben-

**Figure 1**

eficial to the isomerization process and this is most likely due to their elimination of the possibility of forming an acidic medium which is responsible for ring opening and isomerization.

Reactions with benzeneselenenyl chloride as a reagent were faster than with benzeneselenenyl bromide. All reactions were faster with an additive than without, but there were some differences with different reagents. When benzeneselenenyl chloride was used as a reagent, in the presence of additives, the reaction went to completion in only a few minutes, while when benzeneselenenyl bromide was used the reaction could take up to 30 minutes.

¹H NMR spectroscopy was used to investigate the process of conversion of (*E*)-1 and (*Z*)-1 to cyclic ether products 2 and 3. Due to the high rate of these reactions only the reactions with benzeneselenenyl bromide and no additive present were of experimental relevance in the NMR study i.e. they were slow enough for this method. In all other cases by the time when the first spectrum was taken isomerization reaction was already in progress or at the end. The useful signals were the doublets from methyl groups in ether products marked as I and II in Figure 2. The equimolar concentrations of (*Z*)-1 and benzeneselenenyl bromide were mixed in an NMR tube and first spectrum was taken after 15 minutes. Only the doublet at $\delta = 1.41$ from the methyl group of *erythro*-2 appeared (Figure 2, spectrum A). The second spectrum was taken after one hour and pairs of two doublets at $\delta = 1.41$ and $\delta = 1.33$ showed that the isomerization process had occurred. The doublet from *erythro*-2 decrease in size while the doublet from *threo*-2 began to appear. During this process of isomerization some peaks from the addition products begin to appear (Figure 2, spectrum B). The third spectrum, which was taken after 24 hour from the start of the reaction, showed that the isomerization process was

**Scheme 3**

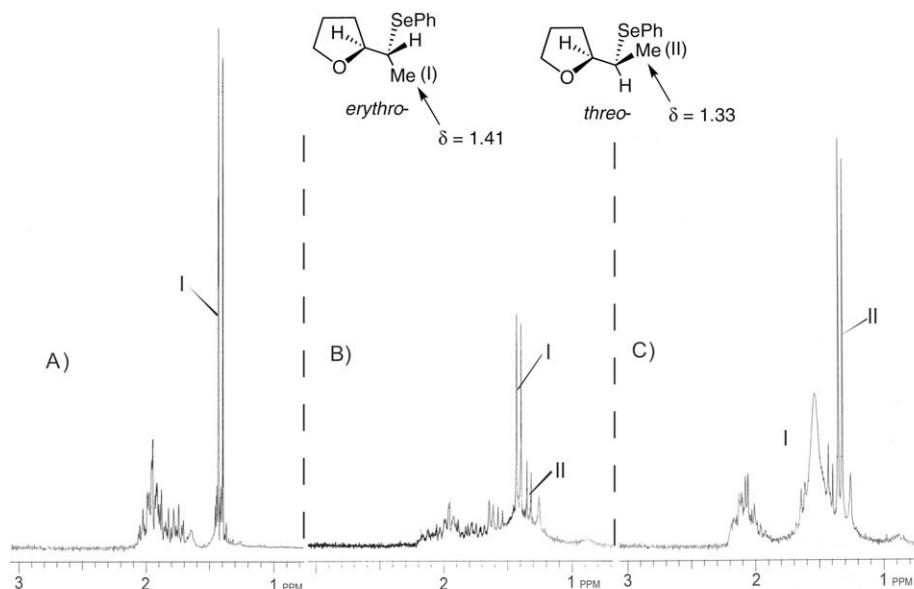


Figure 2

finished and *threo*-**2** was present in excess (Figure 2, spectrum C). From this experiment it can be concluded that *erythro*-**2** is the kinetically controlled product, and *threo*-**2** is the thermodynamically controlled product. The same experiment was repeated with (*E*)-**1** and the tetrahydropyran products **3** were formed in a ratio *trans/cis* of 70:30; during the 24 hour experiment no isomerization was noticed.

In this work we have demonstrated a practical, fast, inexpensive, and efficient process for the preparation of cyclic ethers under mild reaction condition. The additives used not only provide selectivity, they also increase the yields to almost quantitative. The correct choice of alkenol **1** and catalysts (Lewis acid or base) enables formation of the desired regio- or stereocontrolled product. The process can be extended to other compounds with a hydroxy group and double bond. The methodology should be easily applicable to the synthesis of a large number of biologically active compounds containing an oxacyclic moiety. These units can be found in monocyclic or polycyclic compounds, fused with other cyclic ethers or forming spiro systems.¹⁵ The presence of molecules with oxygenated heterocycles in nature receives considerable attention due to their capacity to modify of the transport of Na⁺, K⁺, and Ca²⁺ cations through lipid membranes.^{16–19} This activity is responsible for their antibiotic,¹⁶ neurotoxic,^{20,21} antiviral,²² and cytotoxic action^{23,24} and as growth regulators^{16,25,26} or inhibitors of the level of cholesterol in blood.²⁷

GM analysis were obtained with an Agilent Technologies instrument, model 6890 N with HP-5NS columns (5% phenyl-, 95% methyl-polysiloxane). ¹H and ¹³C NMR spectra were run in CDCl₃ on Varian Gemini 200 MHz and Bruker WH 400 MHz NMR spectrometers. IR spectra were obtained with Perkin-Elmer Model 137B and Nicolet 7000 FT spectrophotometers. Microanalyses were performed by Dornis and Colbe and found to be in good agreement

with the calculated values. TLC was carried out on 0.25 mm E. Merck precoated silica gel plates (60F-254) using UV light for visualization. Column chromatography used E. Merck silica gel (60, particle size 0.063–0.200 mm). Olefinic alcohols used as substrates are commercially available. Reagents (PhSeCl and PhSeBr) were used as supplied by Aldrich. CH₂Cl₂ was distilled from CaH₂.

Phenylselenoetherification of (*E*)- and (*Z*)-Hex-4-enols; General Procedure

All reactions were carried out on a 1-mmol scale. To a magnetically stirred soln of alkenol **1** (0.1 g, 1 mmol) and Et₃N (0.101 g, 1 mmol) [or SnCl₂ (0.19 g, 1 mmol), 2,2'-bipyridine (0.156 g, 1 mmol), pyridine (0.079 g, 1 mmol), quinoline (0.129 g, 1 mmol), AlCl₃ (0.133 g, 1 mmol), or CoCl₂ (0.065 g, 0.5 mmol)] in anhyd CH₂Cl₂ (5 mL) was added solid PhSeCl (0.212 g, 1.1 mmol) or PhSeBr (0.260 g, 1.1 mmol) at r.t. until the solid dissolved. The reaction went to completion virtually instantaneously. The pale yellow soln was washed with 2 M HCl (only when the additive was a base), then sat. aq NaHCO₃ soln, and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄), concentrated, and chromatographed. TLC and GM analysis as well as NMR spectra showed complete conversion of starting alkenol into cyclic ether products. The products were obtained after the elution of the traces of (PhSe)₂ on a column (silica gel, CH₂Cl₂). All products were characterized and identified on the basis of their spectral data. Cyclic ether products were known compounds and their spectral data have been presented previously.¹⁰

NMR Measurements

All reactions were carried out in NMR tubes and CDCl₃ was used as the solvent. ¹H NMR chemical shifts, δ , were calibrated to TMS as standard. The ¹H NMR spectra were recorded every 15 min, at the beginning of the reactions, and later every 30 min, 1 h, 2 h, and 4 h. The reaction began with mixing alkenol (1.50 mg) with PhSeBr (3.54 mg, 1 equiv) in CDCl₃ (3 mL). The real concentration of the reagents was 5×10^{-3} M.

threo-**2**-[1-(Phenylseleno)ethyl]tetrahydrofuran (*threo*-**2**)

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH₃), 2.00–2.20 (m, 4 H, H₃, H₄), 3.37 (m, J = 7 Hz, 1 H, H₂), 3.51 (dt, J = 3, 12 Hz, 1 H, H₅_{cis} to H₂), 3.66 (dq, J = 7, 1.5 Hz, 1 H, CHSe), 4.00 (br d, J = 12 Hz, 1 H, H₅_{trans} to H₂), 7.22–7.30 (m, 3 H, H_{Ph}), 7.52–7.60 (m, 2 H, H_{Ph}).

^{13}C NMR (50.32 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.6, 26.0, 30.1, 44.0, 68.2, 82.6, 127.2, 128.7, 130.7, 134.9$.

erythro-2-[1-(Phenylseleno)ethyl]tetrahydrofuran (erythro-2)

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.41$ (d, $J = 7$ Hz, 3 H, CH_3), 1.68–2.07 (m, 4 H, H3, H4), 3.41 (quint, $J = 7$ Hz, 1 H, CHSe), 3.77 (q, $J = 7$ Hz, 1 H, H5_{cis} to H2), 3.90 and 3.95 (2 q, $J = 7$ Hz, 2 H, H5_{trans} to H2 and H2), 7.22–7.30 (m, 3 H, H_{ph}), 7.55–7.62 (m, 2 H, H_{ph}).

^{13}C NMR (50.32 MHz, CDCl_3): $\delta = 18.3, 26.1, 29.0, 43.9, 68.5, 82.2, 127.2, 128.7, 129.1, 134.6$.

trans-2-Methyl-3-(phenylseleno)tetrahydropyran (trans-3)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (d, $J = 6.1$ Hz, 3 H, CH_3), 1.65–2.20 (m, 4 H, H4, H5), 2.95 (sym. m, 1 H, CHSe), 3.30–3.50 (m, 2 H, H2 and H_{ax} of CH_2O), 3.92 (d, $J = 11.3$ Hz, 1 H, H_{eq} of CH_2O), 7.27 (m, 3 H, H_{ph}), 7.56 (m, 2 H, H_{ph}).

^{13}C NMR (50.32 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0, 27.9, 32.2, 46.9, 67.9, 78.1, 127.6, 127.9, 128.8, 135.3$.

cis-2-Methyl-3-(phenylseleno)tetrahydropyran (cis-3)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3), 1.65–2.20 (m, 4 H, H4, 5-H5), 3.32 (quint, $J = 6.9$ Hz, 1 H, H2), 3.60–4.05 (m, 3 H, H3, H6), 7.27 (m, 3 H, H_{ph}), 7.56 (m, 2 H, H_{ph}).

^{13}C NMR (50.32 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.0, 22.2, 30.8, 50.5, 68.2, 76.0, 126.9, 128.9, 130.5, 133.8$.

Acknowledgment

This work was funded by the Ministry of Science, Technology and Development of the Republic of Serbia (Grant: 142008).

References

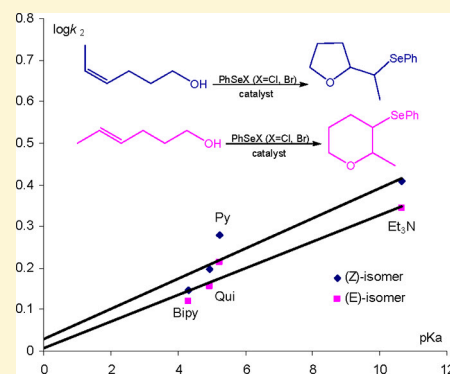
- Bugarcic, Z.; Mojsilovic, B. *Cyclization of Alcohols*; Faculty of Science, Kragujevac: Serbia, **2006**.
- Recent advances in selenocyclofunctionalization reactions, see: Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valdugab, C. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411.
- Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Temperini, A.; Sternativo, S.; Tomassini, C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 729.
- Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Temperini, A.; Tomassini, C.; Santi, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3241.
- (a) Paulimer, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Vol. 4; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon: New York, **1986**. (b) *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Vol. 2; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; Wiley: New York, **1987**.
- Electrophilic selenium, selenocyclizations, see: Tiecco, M. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *208*, 7.
- Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Sipio, W. J.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3884.
- Nikolaou, K. C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4097.
- Schmidt, G. H.; Garratt, D. G. In *The Chemistry of Double Bonded Functional Groups: Supplement A*, Vol. 2; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, **1977**.
- Konstantinovic, S.; Bugarcic, Z.; Milosavljevic, S.; Schroth, G.; Mihailovic, M. Lj. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 261.
- Mojsilovic, B.; Bugarcic, Z. *Heteroat. Chem.* **2001**, *12*, 475.
- Bugarcic, Z.; Gavrilovic, M. *Monatsh. Chem.* **2003**, *134*, 1359.
- Bugarcic, Z.; Mojsilovic, B. *Heteroat. Chem.* **2004**, *15*, 146.
- (a) Bugarcic, Z.; Mojsilovic, B.; Divac, V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *272*, 288. (b) Divac, V. M.; Rvovic, M. D.; Bugarcic, Z. M. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1373.
- Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 259.
- Polyether Antibiotics Naturally Occurring Acid Ionophores*, Vols. 1 & 2; Wesley, J. W., Ed.; Dekker: New York, **1982**.
- Painter, G. R.; Presman, B. C. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *101*, 83.
- Still, W. C.; Hauck, P.; Kempf, D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2817.
- Smith, P. W.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7917.
- Shimizu, Y. *Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives*, Vol 1; Scheuer, P. J., Ed.; Academic: New York, **1978**, 1.
- Ellis, S. *Toxicon* **1985**, *23*, 469.
- Sakemi, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4287.
- Suzuki, T.; Suzuki, A.; Furusaki, T.; Matsumoto, A.; Kato, A.; Imanaka, Y.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1329.
- Corley, D. G.; Herb, R.; Moore, E.; Scheuer, P. J.; Paul, V. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3644.
- Cohran, V. M. *Physiology of Fungi*; Wiley: New York, **1958**.
- Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, J. A.; Sanmakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210.
- Gonzalez, A. G.; Martin, J. D.; Martin, V. S.; Norte, M.; Perez, R.; Ruano, J. Z.; Drexler, S. A.; Clardy, J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1009.

Kinetic and Mechanistic Studies of Base-Catalyzed Phenylselenoetherification of (*Z*)- and (*E*)-Hex-4-en-1-ols

Vera M. Divac,[†] Ralph Puchta,^{‡,§} and Zorica M. Bugarić^{*,†}[†]Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, 34 000 Kragujevac, Serbia[‡]Inorganic Chemistry, Department of Chemistry and Pharmacy, University of Erlangen-Nürnberg, Egerlandstr. 1, 91058 Erlangen, Germany[§]Computer Chemistry Center, Department of Chemistry and Pharmacy, University of Erlangen-Nürnberg, Nögelsbachstr. 25, 91052 Erlangen, Germany.

Supporting Information

ABSTRACT: The mechanism of phenylselenoetherification of (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ols using some bases (triethylamine, pyridine, quinoline, 2,2'-bipyridine) as catalysts and some solvents [tetrahydrofuran (THF) and CCl₄] as reaction media was examined through studies of kinetics of the cyclization by UV-vis spectrophotometry. It was demonstrated that the intramolecular cyclization is facilitated in the presence of bases as a result of the hydrogen bond between the base and the alkenol's OH group. The rate constants in the base-catalyzed reactions are remarkably influenced by the bulkiness and basicity of the base used and the nature of the considered nitrogen donors. The obtained values for rate constants show that the reaction with triethylamine is the fastest one. THF with higher polarity and higher basic character is better as a solvent than CCl₄. Quantum-chemical calculations [MP2(fc)/6-311+G**//B3LYP/6-311+G** + ZPE(B3LYP/6-311+G**)] show that the cyclization of (*Z*)-hex-4-en-1-ol to a tetrahydrofuranoid five-membered ring is kinetically controlled, while the cyclization of (*E*)-hex-4-en-1-ol to the tetrahydropyranoid six-membered ring is thermodynamically controlled. This is in accordance with previous experimental findings.



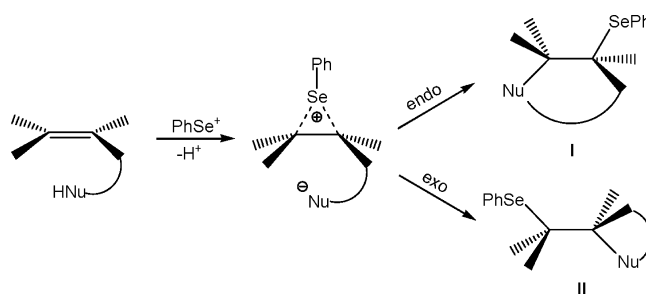
INTRODUCTION

Cycloetherifications induced by electrophilic reagents are important tools in the synthesis of complex organic molecules.¹ Selenium electrophiles are quite powerful and able to react with double bonds to generate, after an addition of nucleophile, the corresponding addition products.² This is a two-step mechanism that involves the formation of a seleniranium intermediate followed by nucleophilic attack to yield the final product. These reactions exhibit anti stereoselectivity, with the nucleophile attacking usually at the more highly substituted carbon atom (Markownikoff stereoselectivity). The products of these selenenylations are very useful because wide ranges of alkenes and nucleophiles can be employed in these transformations and many different subsequent reactions are possible.³ The presence of internal nucleophiles leads to cyclization reactions, which have been employed in various syntheses for a long time.⁴ Cyclofunctionalizations of alkenols promoted by PhSeX (X = Cl, Br) reagents are advantageous in the preparation of tetrahydrofuran (THF)- and tetrahydropyran-type rings because of the mild conditions and low temperatures required for these reactions, which usually allow high stereoselectivity.⁵ Depending on the chain length and the substitution pattern on the alkenol, the reaction can occur by an endo or an exo pathway, leading to cyclic products I and/or

II, respectively. As shown in Scheme 1, the cyclization reactions are stereospecific anti additions.

In the past few years, we have investigated the influence of steric hindrance on the yields and regio- and stereoselectivities of phenylselenoetherification reactions of unsaturated Δ^4 - and Δ^5 -alcohols.⁶ For that purpose, we performed cyclization reactions of some alkenols with mono-, di-, and trialkyl-substituted double bonds and/or carbinol carbon atoms.

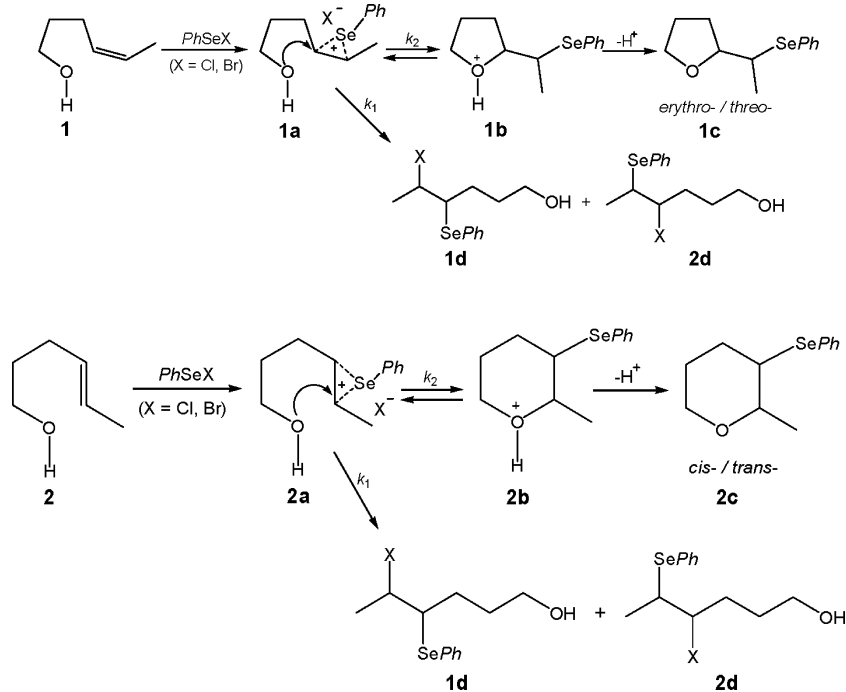
Scheme 1. Cycloetherification of Unsaturated Alcohols



Received: May 4, 2012

Revised: July 10, 2012

Published: July 11, 2012

Scheme 2. Cycloetherifications of (*Z*)- and (*E*)-Hex-4-en-1-ol

Intramolecular heterocyclization is the main reaction in the case of all of the investigated primary and secondary alkenols, while tertiary alkenols, under the same experimental conditions, are converted into cyclic products not at all by PhSeBr and in only small amounts by PhSeCl. On the other hand, in the presence of some Lewis bases (triethylamine, pyridine, quinoline, 2,2'-bipyridine) and Lewis acids (SnCl_2 , CoCl_2 , Ag_2O , AlCl_3 , FeCl_3) all of the alkenols (primary, secondary, and tertiary) cyclized in excellent yields with both reagents.⁷

Two geometric isomeric alcohols, (*Z*)-hex-4-en-1-ol (**1**) and (*E*)-hex-4-en-1-ol (**2**) are very interesting substrates in terms of stereo- and regioselectivity. In our previous work, we examined the regio- and stereoselectivities in cyclization reactions of these two alkenols with PhSeX ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) in the presence of various additives.^{7a} Very high regioselectivity was determined by steric effects of the methyl group in these two geometric isomers, and the careful selection of the additive (Lewis acid or base) was found to lead to the appearance of high stereoselectivity in these reactions. In the presence of a Lewis base, the main product of the cyclization of alkenol **1** was the erythro isomer, and the alkenol **2** gave the cis isomer in excess. The best results were obtained in the presence of Et_3N . When the reaction of alkenol **1** was performed in the presence of Et_3N , a single erythro stereoisomer was obtained, while in the case of other bases it was formed in excess. With alkenol **2**, the unexpected product (cis isomer) was indeed obtained in good yield, but this was accompanied by considerable amounts of the trans product. With Lewis acids as additives, alkenol **1** gave the threo isomer as the main product, and in the case of alkenol **2**, the trans isomer predominated. The best results with both alkenols (**1** and **2**) and both reagents (PhSeCl and PhSeBr) were obtained when SnCl_2 was used as an additive. The cyclic ether product was obtained in almost quantitative yield; in the case of alkenol **1**, the threo isomer was formed in large excess, while alkenol **2** gave the trans isomer as the main product. CoCl_2 as an additive also gave cyclic ether products in high

yields, but in the reaction with alkenol **1**, stereoselectivity was lower than with SnCl_2 as the additive.

The scope of this work is to determine the kinetics and mechanism of these reactions and the catalytic role of the additive. For detailed discussion and confirmation of the mechanism of these reactions, we used a conventional kinetic method to determine the values of the rate constants. To investigate the single steps from the seleniranium ion to the cyclic isomers we applied quantum-chemical methods. It was also of interest in the present work to compare the influences of two different solvents (THF and CCl_4) on the values of the rate constants. Also, we examined the roles of the bulkiness and basicity of the additive on the catalytic activity in these reactions.

EXPERIMENTAL SECTION

UV–Vis Spectrophotometric Study. A conventional kinetic method for determination of the values of the rate constants and thermodynamic parameters was used, regarding the reaction as a nucleophilic displacement of the hydroxyl group on the C atom in the seleniranium intermediate (**1a** or **2a**; see Scheme 2).⁸ Kinetic measurements were performed on a PerkinElmer Lambda 35 UV–vis spectrophotometer equipped with a water-thermostatted cell. For the determination of the activation parameters and the reaction mechanism, reactions were followed at 308, 298, and 288 K, and for investigation of the catalytic activity of Lewis bases, the reaction temperature was thermostatted at 288 K. The solutions of reactants were prepared by measuring calculated amounts of substances in THF and CCl_4 as solvents. In a quartz cuvette, a certain volume of alcohol solution and then the additive were added, and the reaction was initiated by adding phenylselenenyl halide (PhSeX, $X = \text{Cl}, \text{Br}$). The concentration of PhSeX was kept constant (1×10^{-4} M), and the alcohol concentrations of 2.5×10^{-3} , 2×10^{-3} , 1.5×10^{-3} , and 1×10^{-3} M were used. When the concentration of alcohol was $5 \times$

10^{-4} M, to maintain pseudo-first-order kinetic conditions, the concentration of PhSeX was lowered to 5×10^{-5} M. In the reactions with additives present, their concentrations were equal to the PhSeX concentration.

After preliminary repetitive scan experiments in the 600–220 nm range to search for isosbestic points and spectral changes, the kinetics was studied by measuring the changing absorbance at a suitable wavelength as a function of time.

The pseudo-first-order rate constants (k_{obs}) were determined according to eq 1 (see below) by fitting each of the kinetic runs to a single-exponential function. Second-order rate constants (k_2) were determined by linear regression of the k_{obs} values versus the alkenol concentration. The observed pseudo-first-order rate constants were calculated as averages of two to five independent kinetic runs using the computer programs Microsoft Excel and Origin 6.1. The obtained experimental data are reported in Tables 1–3.

Quantum-Chemical Calculations. All of the structures were fully optimized at the B3LYP/6-311+G** level⁹ and characterized as minima or transition-state structures by computation of vibrational frequencies [for minima, all frequencies are positive, and the number of imaginary frequencies (N_{imag}) is equal to zero; for transition-state structures, exactly one imaginary frequency is present ($N_{\text{imag}} = 1$)]. Being well aware of the limitations of DFT calculations,¹⁰ we evaluated the energies using MP2(fc)/6-311+G** calculations [MP2(fc)/6-311+G**//B3LYP/6-311+G** + ZPE-(B3LYP/6-311+G**), further denoted as MP2(f)-SP].¹¹ The Gaussian 03 suite of programs¹² was used throughout.

RESULTS AND DISCUSSION

The reaction between alcohol **1** or **2** and the phenylselenenyl halide starts with electrophilic attack of the phenylselenenyl group on the double bond of the alkenol, which results in the formation of a seleniranium cation (**1a** or **2a**; Scheme 2). In the next phase of the reaction, this seleniranium intermediate can be trapped by an internal nucleophile (the hydroxyl group of the alcohol) to give the cyclized oxonium ion (**1b** or **2b**) or by an external nucleophile (the halide ion of PhSeX) to give the addition product (**1d** or **2d**). Finally, the generation of the five- or six-membered cyclic phenylseleno ether (**1c** or **2c**, respectively) ensues upon elimination of the proton from the oxonium ion. The attack on the seleniranium cation by the internal or external nucleophile is the rate-determining step.^{13,14} The *Z* isomer produces only THF- type rings, while the *E* isomer gives only tetrahydropyran-type ones.

The reactions between PhSeX (X = Cl, Br) and (*Z*)-hex-4-en-1-ol (**1**) and (*E*)-hex-4-en-1-ol (**2**) in the presence or absence of various additives were studied under pseudo-first-order conditions in CCl_4 or THF as the solvent by UV–vis spectrophotometry. The wavelengths at which the kinetic measurements were performed were predetermined spectrophotometrically by recording the UV–vis spectral changes of the alkenol and reagent solutions over the 600–220 nm range. Pseudo-first-order rate constants (k_{obs}) were obtained from analysis of the single-exponential kinetic traces (Figure 1) by online nonlinear least-squares fits of the experimental data to eq 1:

$$A_t = A_0 + (A_\infty - A_0) \exp(-k_{\text{obs}}t) \quad (1)$$

where A_0 , A_t , and A_∞ represent the absorbance of the reaction mixture initially, at time t , and at the end of the reaction, respectively.

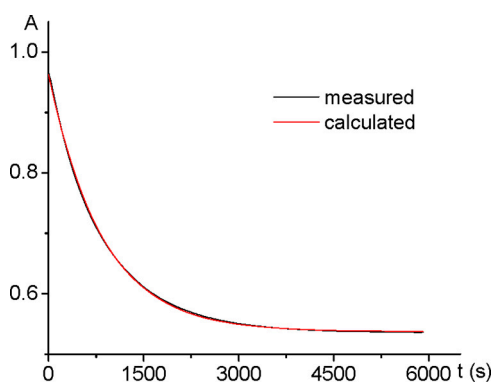


Figure 1. Kinetic traces for the reaction between (*Z*)-hex-4-en-1-ol ($C = 1.5$ mM) and PhSeBr ($C = 0.1$ mM) in THF as a solvent at 288 K, $\lambda = 250$ nm.

The values of k_{obs} increased linearly with increasing alkenol concentration, as shown typically in Figures 2 and 3 (the data are given in Tables S.1–S.4 in the Supporting Information). The k_{obs} values as a function of total alkenol concentration can be described by eq 2:

$$k_{\text{obs}} = k_1 + k_2[\text{alkenol}] \quad (2)$$

where k_2 is the second-order rate constant for the forward reaction, whose rate depends on the alkenol concentration, and k_1 is rate constant for the parallel substitution reaction (Scheme 2), whose rate is independent of the alkenol concentration.⁸ The values of k_1 and k_2 determined from the intercepts and slopes, respectively, of the plots of k_{obs} versus [alkenol] obtained for reactions at different temperatures in the presence or absence of pyridine (Figure 2 for **1** and Figure 3 for **2**) are summarized in Table 1. These values were used to construct Eyring plots (e.g., Figure 4), from which values of the enthalpy (ΔH^\ddagger) and entropy (ΔS^\ddagger) of activation were determined (see Table 1). The negative values of ΔS^\ddagger indicate that the reactions of PhSeX (X = Cl, Br) with (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ol in the presence or absence of pyridine follow the mechanism of bimolecular nucleophilic substitution (S_N2 pathway). The results in Table 1 confirm the catalytic role of pyridine in these reactions. All of the reactions performed in the presence of pyridine were on average 2 times faster than those without pyridine. Also, reactions with PhSeCl as a reagent were 4 times faster than those with PhSeBr. It was observed in previous work^{7a} that compared with reactions performed with PhSeCl, the use of PhSeBr as a reagent affords lower yields of cyclic ether products, while the yields of the side reaction increase. The reason for this behavior can be explained by the higher nucleophilicity of the bromide ion, which preferentially forms an ion pair with the carbon atom of the seleniranium intermediate and then with selenium, interfering with the approach of the oxygen of the hydroxyl group. Therefore, the lower values of k_2 in reactions with PhSeBr are another validation of the synthetic results.

As described in our previous work,^{7a} the role of the Lewis base (e.g., pyridine) in this reaction is to increase the nucleophilicity of the oxygen atom of the hydroxyl group by creating a hydrogen bond with its proton. In this way, the concurrent influence of the halide ion nucleophile is diminished, which is reflected in a decrease in k_1 , the rate constant for the parallel reaction (Tables 1 and 3 and Figures 2 and 3).

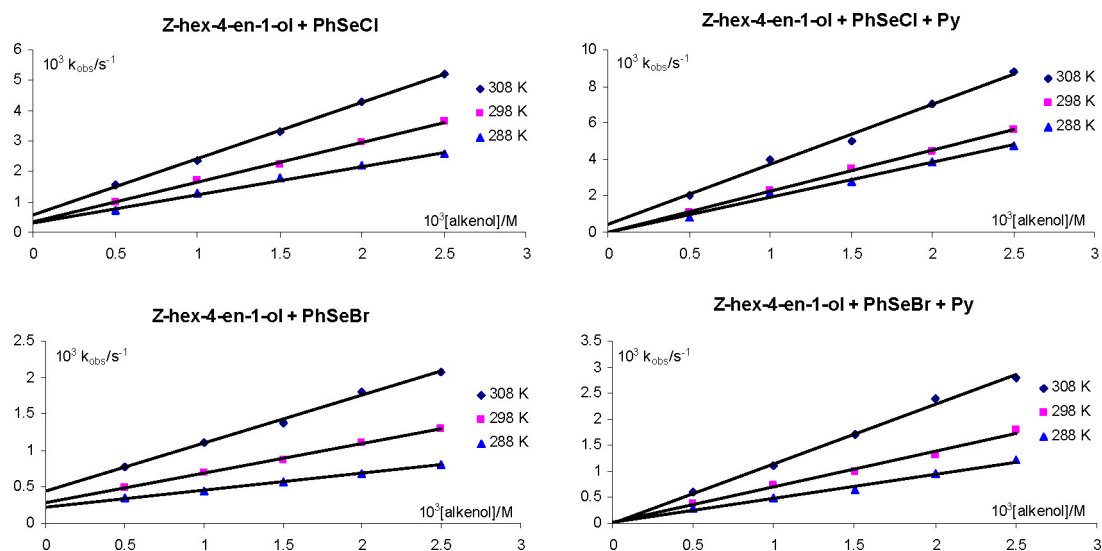


Figure 2. Pseudo-first-order rate constant k_{obs} as a function of the alkenol concentration and the temperature for the reactions between PhSeX (X = Cl, Br) and (Z)-hex-4-en-1-ol in THF as the solvent in the presence or absence of pyridine.

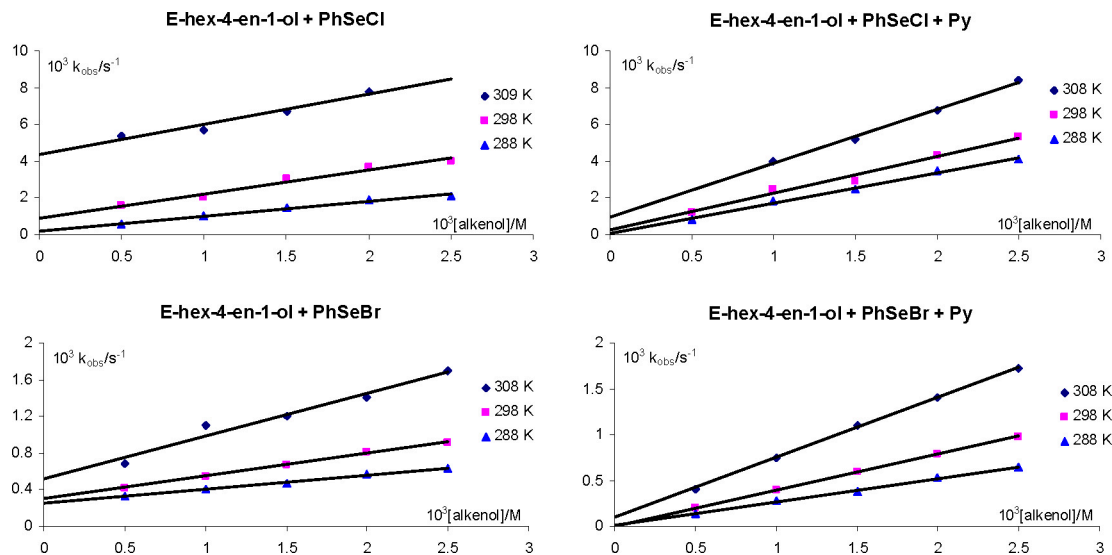


Figure 3. Pseudo-first-order rate constant k_{obs} as a function of the alkenol concentration and the temperature for the reaction between PhSeX (X = Cl, Br) and (E)-hex-4-en-1-ol in THF as the solvent in the presence or absence of pyridine.

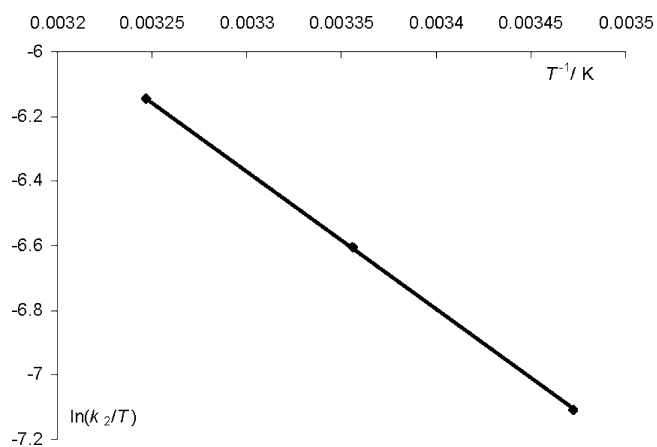


Figure 4. Eyring plot for the PhSeBr-induced cyclization of (Z)-hex-4-en-1-ol in THF.

Table 2 presents the values of k_2 in the presence of various base catalysts in THF as the solvent. The values of k_1 in these reactions were insignificantly small and therefore are not presented in Table 2. The k_2 values in base-catalyzed reactions are remarkably influenced by the nature of the nitrogen donor. Pyridine and quinoline have very similar $\text{p}K_{\text{a}}$ values (5.23 and 4.94, respectively) and donor numbers (DN) (33.1 and 32.0, respectively) but quite different catalytic activities. This behavior is even more noticeable in the case of triethylamine. For such a high $\text{p}K_{\text{a}}$ value ($\text{p}K_{\text{a}} = 10.64$, DN = 61.0), k_2 is increased by only 35% relative to that for the pyridine-catalyzed reaction. These results can be ascribed to the different steric effects of these bases in the transition state. Hydrogen bonding of the base to the hydroxyl group makes the approach of oxygen in the ring-closing phase more difficult, which results in a lower rate constant (Figure 5). This phenomenon is even more distinct in the base-catalyzed intramolecular cyclization of 6-methylhept-5-en-2-ol (**3**).¹⁴ Without additive present, the phenylselenoetherification of this secondary alkenol with the

Table 1. Rate Constants and Activation Parameters for the Reactions between PhSeX and Isomeric (Z)- and (E)-Hex-4-en-1-ol in the Presence or Absence of Pyridine in THF as the Solvent

	PhSeCl						PhSeBr					
	T (K)	λ (nm)	k_2 ($M^{-1} s^{-1}$)	k_1 (s^{-1})	ΔH^\ddagger (kJ mol $^{-1}$)	ΔS^\ddagger (J K $^{-1}$ mol $^{-1}$)	T (K)	λ (nm)	k_2 ($M^{-1} s^{-1}$)	k_1 (s^{-1})	ΔH^\ddagger (kJ mol $^{-1}$)	ΔS^\ddagger (J K $^{-1}$ mol $^{-1}$)
(Z)-hex-4-en-1-ol	288	245	0.93 ± 0.03	(3.1 ± 0.6) × 10 $^{-4}$	22.9 ± 0.5	-181 ± 2	250	0.236 ± 0.008	(2.2 ± 0.1) × 10 $^{-4}$	35.5 ± 0.3	-149 ± 1	
	298		1.31 ± 0.03	(3.4 ± 0.5) × 10 $^{-4}$				0.404 ± 0.009	(2.9 ± 0.2) × 10 $^{-4}$			
	308		1.85 ± 0.03	(5.6 ± 0.6) × 10 $^{-4}$				0.66 ± 0.03	(4.4 ± 0.4) × 10 $^{-4}$			
(Z)-hex-4-en-1-ol + pyridine	288	246	1.9 ± 0.1	—	18 ± 0.5	-190 ± 20	251	0.47 ± 0.03	—	30 ± 4	-162 ± 13	
	298		2.24 ± 0.05	—				0.68 ± 0.04	—			
	308		3.3 ± 0.2	(4 ± 3) × 10 $^{-4}$				1.14 ± 0.05	—			
(E)-hex-4-en-1-ol	288	245	0.79 ± 0.05	(2.2 ± 0.8) × 10 $^{-4}$	24 ± 6	-180 ± 20	250	0.153 ± 0.007	(2.5 ± 0.1) × 10 $^{-4}$	39 ± 4	-141 ± 14	
	298		1.3 ± 0.1	(9 ± 2) × 10 $^{-4}$				0.248 ± 0.007	(3.0 ± 0.1) × 10 $^{-4}$			
	308		1.6 ± 0.3	(44 ± 4) × 10 $^{-4}$				0.47 ± 0.05	(5.1 ± 0.9) × 10 $^{-4}$			
(E)-hex-4-en-1-ol + pyridine	288	245	1.64 ± 0.08	—	18 ± 5	-190 ± 20	251	0.254 ± 0.008	—	32 ± 2	-160 ± 7	
	298		2.0 ± 0.2	(2 ± 3) × 10 $^{-4}$				0.392 ± 0.002	—			
	308		3.0 ± 0.1	(9 ± 3) × 10 $^{-4}$				0.65 ± 0.01	—			

Table 2. Rate Constants for Phenylselenoetherification of (Z)-Hex-4-en-1-ol (1), (E)-Hex-4-en-1-ol (2), and 6-Methylhept-5-en-2-ol (3) with PhSeCl in THF at 288 K in the Presence of Various Lewis Bases

additive	pK $_a$	k_2 ($M^{-1} s^{-1}$)		
		1	2	3 a
triethylamine	10.64	2.56 ± 0.05	2.20 ± 0.05	0.77 ± 0.03
pyridine	5.23	1.9 ± 0.1	1.64 ± 0.08	0.55 ± 0.02
quinoline	4.94	1.57 ± 0.06	1.43 ± 0.05	0.49 ± 0.01
2,2-bipyridine	4.3	1.4 ± 0.1	1.32 ± 0.09	0.48 ± 0.02
no additive		0.93 ± 0.03	0.79 ± 0.05	0.63 ± 0.02

a Data taken from ref 14.

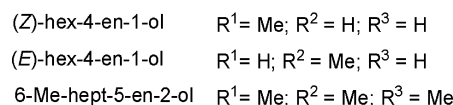
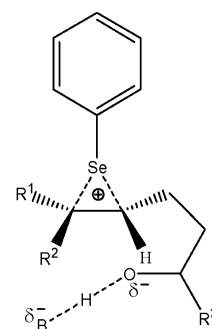


Figure 5. Steric hindrance in ring-closing phase.

trisubstituted double bond exclusively gives a five-membered ring (anti-Markownikoff's rule). In the presence of a Lewis base, because of the greater steric hindrance in the transition state, the creation of the six-membered ring can occur. Besides the effects on the regioselectivity, the Lewis base also influences the reaction by decreasing the reaction rate (except for Et $_3$ N; Table 2). Compared to (Z)- and (E)-hex-4-en-1-ol, 6-methylhept-5-en-2-ol as a more substituted alkenol is more sensitive to steric bulkiness in the rate-determining cyclization step and therefore exhibits lower rate constants with or without base present.

As presented in Figure 6, a linear relationship between log k_2 and pK $_a$ exists; therefore, the base additive increases the rate and yield of reaction with the same reaction mechanism. The

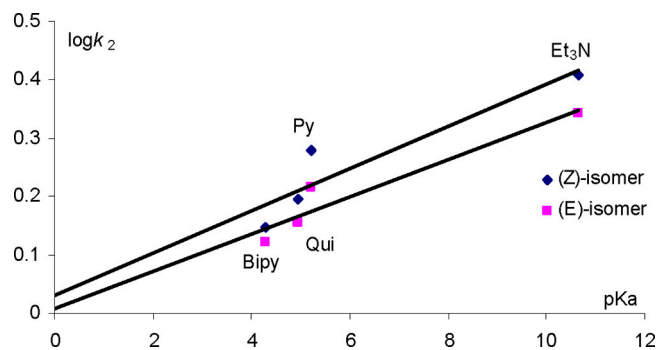
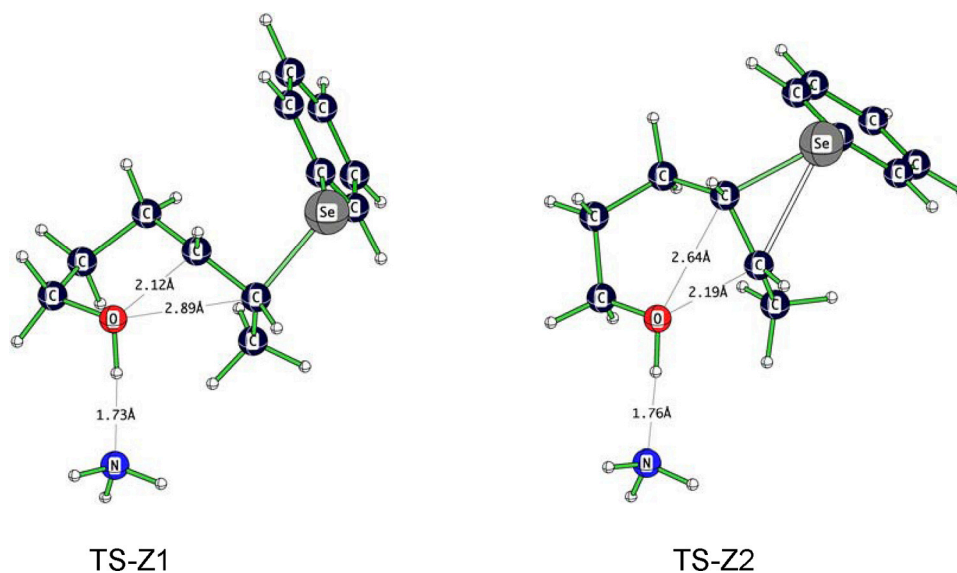


Figure 6. Plots of log k_2 vs pK $_a$ of the base catalyst used in the phenylselenoetherification of (Z)- and (E)-hex-4-en-1-ol with PhSeCl in THF as the solvent.

Table 3. Rate Constants for Phenylselenoetherification of (*Z*)- and (*E*)-Hex-4-en-1-ol with PhSeX with or without Pyridine in CCl₄ at 288 K

	PhSeCl			PhSeBr		
	λ (nm)	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_1 (s ⁻¹)	λ (nm)	k_2 (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_1 (s ⁻¹)
(<i>Z</i>)-hex-4-en-1-ol	280	0.64 ± 0.03	6 ± 0.09) × 10 ⁻⁴	262	0.178 ± 0.004	(1.63 ± 0.08) × 10 ⁻⁴
(<i>Z</i>)-hex-4-en-1-ol + pyridine	280	1.74 ± 0.08	–	262	0.40 ± 0.01	–
(<i>E</i>)-hex-4-en-1-ol	261	0.58 ± 0.01	(8.2 ± 0.2) × 10 ⁻⁴	261	0.108 ± 0.008	(2.8 ± 0.1) × 10 ⁻⁴
(<i>E</i>)-hex-4-en-1-ol + pyridine	261	1.10 ± 0.06	–	261	0.22 ± 0.01	–

**Figure 7.** B3LYP/6-311+G**^{*}-calculated transition-state structures for the cyclization of (*Z*)-hex-4-en-1-ol.

slopes (β) obtained from the linear fits for the two isomeric alkenols are slightly different: $\beta = 0.04 \pm 0.01$ for the *Z* isomer and $\beta = 0.032 \pm 0.007$ for the *E* isomer. The higher β value for the *Z* isomer reflects the higher sensitivity of the reaction rate to the base catalyst.¹⁵

Table 3 presents the rate constants for phenylseleno-induced cyclization of (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ol in the presence or absence of pyridine in CCl₄ at 288 K. Tetrachlorometane ($\epsilon = 2.2$, DN = 0) as a nonpolar solvent proved to be a worse reaction medium than THF ($\epsilon = 7.6$, DN = 20), resulting in lower reaction rates. Therefore, these results illustrate that solvents with higher polarity and higher basicity (THF vs CCl₄) can better stabilize the charged transition state and increase the reaction rate. Besides its polarity, the possibility that THF can form a hydrogen bond with the hydroxyl group's proton seems to be quite significant for its positive influence on the reaction rate.

To learn more about the reactions on a molecular level, we performed quantum-chemical calculations on the reaction pathways leading to the five- and six-membered-ring species. Therefore, we calculated results for (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ol with NH₃ as the base.

Inspection of all of the possible cyclization products, still hydrogen-bonded to NH₄⁺ and attached to the PhSe fragment, already gives first mechanistic ideas. Cyclization of (*E*)-hex-4-en-1-ol (**2**) results experimentally in the six-membered-ring tetrahydropyranoid structure, which at the MP2(f)-SP level is favored by 4 kcal mol⁻¹ relative to the alternative five-membered heterocycle. In contrast, (*Z*)-hex-4-en-1-ol (**1**) reacts to give the five-membered tetrahydrofuranoid ring. The two possible reaction products are nearly energetically

equivalent, favoring the tetrahydropyranoid form by a hardly significant 0.6 kcal mol⁻¹ at the MP2(f)-SP level.

Starting the mechanistic investigation of **1** at the seleniranium **1a** leads to two transition states, one forming the five-membered ring and one forming the six-membered oxane. While the formation of the tetrahydrofuranoid ring passes an energy barrier of 7.5 kcal mol⁻¹, the barrier for the molecular rearrangement to the six-membered ring is 8.7 kcal mol⁻¹ at the MP2(f)-SP level. The preference for the five-membered ring is already present in the structure of the seleniranium intermediate **1a**. The distance between the O and C4 atoms is only 2.71 Å, while the O–C5 distance is 3.31 Å. The distances of the forming O–C bonds in the transition state are consequently reduced, while the second O–C distance is elongated. Therefore, the O–C4 distance in the transition state for the formation of the furanoid form is 2.12 Å (O–C5: 2.89 Å; Figure 7, TS-Z1), and the corresponding transition state for the developing pyranoid form has an O–C5 distance of 2.19 Å (O–C4: 2.64 Å; Figure 7, TS-Z2). One can conclude that the transition state for the oxane-like structure is closer to the product and affords more structural rearrangement than the furan-like transition state. Therefore, the furan-like transition state is a bit earlier and a bit more stable. The final formation of the furan structure liberates 17.4 kcal mol⁻¹ at the MP2(f)-SP level, which is slightly less than for the formation of the oxane structure (19.2 kcal mol⁻¹) (Figure 8). Therefore we conclude that the cyclization of **1** is kinetically controlled by the activation energy.

A different control mechanism has to be assumed for the construction of the heterocycle starting from **2**, or, to be more precise, the seleniranium intermediate **2a**. Again, two transition

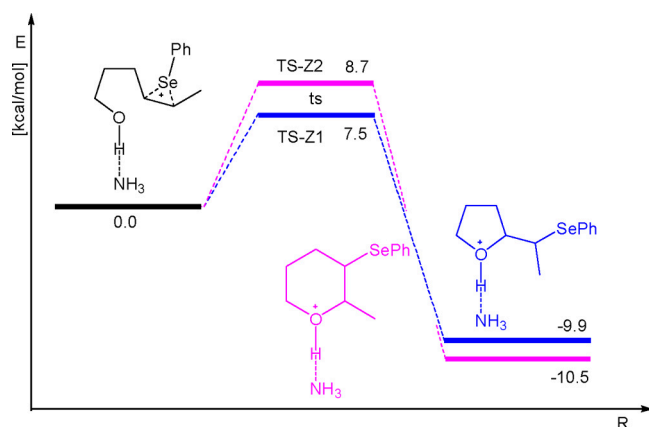


Figure 8. MP2(f)-SP-calculated reaction pathway for the cyclization of (Z)-hex-4-en-1-ol.

states could be passed, one leading to the tetrahydrofuranoid structure and the other to the tetrahydropyranoid structure. The transition state leading to the five-membered ring is associated with an activation barrier of $6.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ at the MP2(f)-SP level, while the alternative transition state linked to the pyranoid form has a barrier of $12.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. The distance between the hydroxyl oxygen atom and the C4 carbon is 0.1 \AA longer (2.91 \AA) than the distance to the C5 carbon (2.80 \AA). This structurally favors the six-membered ring. In the transition states, these distances are shortened to 2.08 \AA for the formation of the five-membered-ring product (O–C5: 2.86 \AA ; Figure 9, TS-E1) and 2.15 \AA for the six-membered-ring species (O–C4: 2.72 \AA ; Figure 9, TS-E2). The relatively short distance between the hydroxyl O atom and C4 in TS-E1 may cause some extra stabilization of the transition state. In addition, this transition state, associated with the product that is not experimentally observed, is more productlike than the transition state that is most probably passed.

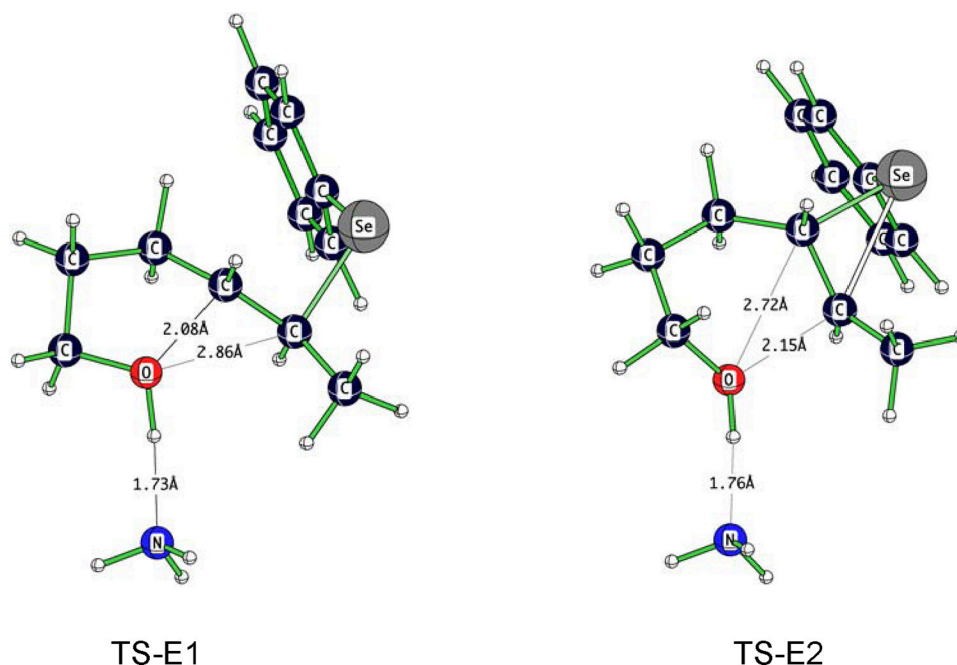


Figure 9. B3LYP/6-311+G**.-calculated transition state structures for the cyclization of (E)-hex-4-en-1-ol.

The succeeding exothermic steps assemble the O–C bonds (Figure 10). Overall, the six-membered-ring system has over

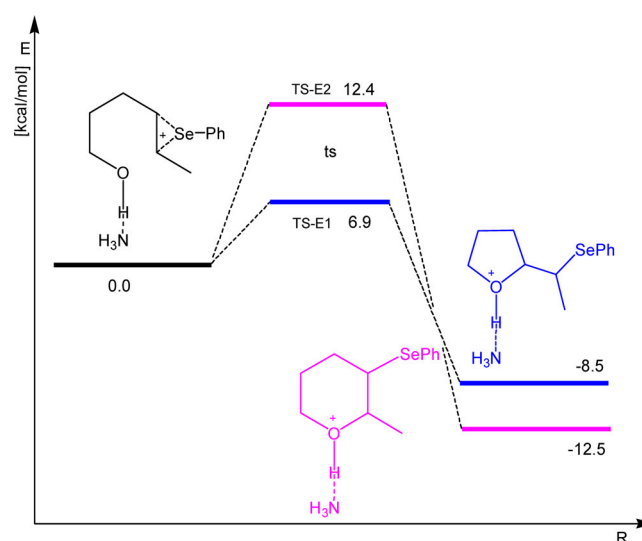


Figure 10. MP2(f)-SP-calculated reaction pathway for the cyclization of (E)-hex-4-en-1-ol.

50% more stability ($-12.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) than the five-membered-ring isomer ($-8.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) relative to the starting enol **2** at the MP2(f)-SP level. As the only product observed in the experiment is also the more stable pyranoid form, for which the reaction pathway has the higher activation energy, we conclude that in the case of **2** the reaction is thermodynamically controlled.

CONCLUSION

Two geometric isomeric alcohols, (Z)-hex-4-en-1-ol (**1**) and (E)-hex-4-en-1-ol (**2**), demonstrated very interesting behavior in terms of stereo- and regioselectivity, influenced by the

different orientations of the methyl group in these two isomers. Careful selection of an appropriate additive (Lewis acid or base) leads to the appearance of high stereo- and regioselectivity in these reactions. It has been demonstrated that the intramolecular cyclization is facilitated in the presence of a base as a result of the formation of a hydrogen bond between the base and alkenol's OH group. The rate constants in the base-catalyzed reactions are remarkably influenced by the bulkiness and basicity of the base used and the nature of the considered nitrogen donor. The values obtained for the rate constants have shown that the reaction with triethylamine is the fastest one. THF, with higher polarity and higher basic character, is a better solvent than CCl_4 . The quantum-chemical calculations have shown that the cyclization of **1** is kinetically controlled by the activation energy, while the ring-closing reaction of **2** is thermodynamically controlled. These results are in agreement with our previous work.^{7a} When the THF-type ether is formed from alkenol **1**, it can rather easily undergo an isomerization process to give the more stable product, while, once formed, the six-membered cyclic ether derived from alkenol **2** does not undergo isomerization because of its stability.

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

(1) Data for all pseudo-first-order rate constants, k_{obs} (Tables S.1–S.5); (2) UV–vis spectra for (*Z*)-hex-4-en-1-ol ($C = 1.5$ mM) and PhSeBr ($C = 0.1$ mM) in THF as a solvent; (3) plots of k_{obs} versus alkenol concentration at 288 K for the reactions between PhSeCl and (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ol in THF in the presence of various bases; (4) plots of k_{obs} versus alkenol concentration at 288 K for the reactions between PhSeX ($X = \text{Cl}, \text{Br}$) and (*Z*)- and (*E*)-hex-4-en-1-ol in CCl_4 in the presence and absence of pyridine; and (5) Gaussian 03 results for energies [MP2(fc)/6-311+G**] and molecular structures (B3LYP/6-311+G**). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Tel: +381-34-336-223. Fax: +381-34-335-040. E-mail: zorica@kg.ac.rs.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was funded by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (Grant 172011), the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), and the Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD). We thank Prof. Rudi van Eldik for support, Prof. Tim Clark for hosting this work in the CCC, and the Regionales Rechenzentrum Erlangen (RRZE) for a generous allotment of computer time.

■ REFERENCES

(1) (a) Bartlett, P. A. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: London, 1984; Vol. 3, pp 411–445. (b) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309. (c) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3321. (d) Orena, M. In *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry: Stereoselective Synthesis*, 4th ed.; Helmchen, G., Hoffmann, R. W., Mulzer, J., Schumann, E., Eds.; Thieme: Stuttgart, Germany, 1995; Vol. E21e, pp 4760–4817. (e) Knight, D. W. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2002**, *14*, 19.

(2) (a) Tiecco, M. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *258*, 7. (b) Santi, C.; Santoro, S. In *Electrophilic Selenium Reagents in Organoselenium Chemistry*; Wirth, T., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011; pp 1–51.

(3) Harring, S. R.; Edstrom, E. D.; Livinghouse, T. In *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis*; Pearson, W. D., Ed.; JAI: Greenwich, CT, 1992; Vol. 2, pp 299–378.

(4) (a) Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Churtis, N. J.; Kiel, W. A.; Wong, C. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 725. (b) Nicolaou, K. C.; Lysenko, Z. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1257. (c) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bagnoli, L.; Santi, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1277. (d) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Purgatorio, V.; Temperini, A.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3297. (e) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *ARKIVOC* **2006**, No. 7, 186.

(5) (a) Petragani, N.; Stefani, H. A.; Valdugab, C. J. Recent Advances in Selenocyclization Reactions. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411. (b) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Temperini, A.; Sternativo, S.; Tomassini, C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 729. (c) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Temperini, A.; Tomassini, C.; Santi, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3241. (d) Paulimer, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: New York, 1986; Vol. 4. (e) Paulimer, C. In *Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1987; Vol. 2. (f) Tiecco, M. Electrophilic Selenium, Selenocyclizations. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *208*, 7.

(6) Konstantinović, S.; Bugarčić, Z.; Milosavljević, S.; Schroth, G.; Mihailović, M. Lj. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 261.

(7) (a) Divac, V. M.; Bugarčić, Z. M. *Synthesis* **2009**, 3684. (b) Divac, V. M.; Rvović, M. D.; Bugarčić, Z. M. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1373. (c) Bugarčić, Z. M.; Mojsilović, B. M.; Divac, V. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *272*, 288. (d) Bugarčić, Z. M.; Gavrilović, M. P.; Divac, V. M. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 149. (e) Bugarčić, Z. M.; Mojsilović, B. M. *Heteroat. Chem.* **2004**, *15*, 146.

(8) Espenson, J. H. *Chemical Kinetics and Reaction Mechanisms*, 2nd ed.; McGraw-Hill: New York, 1995; Chapters 2 and 6.

(9) (a) Stevens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabrowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (c) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (d) Koch, W.; Holthausen, M. C. *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Chapter 13.

(10) (a) Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schleyer, P. v. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3631. (b) Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Pascal, R. A.; de Meijere, A. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3635. (c) Grimme, S.; Steinmetz, M.; Korth, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2118. (d) Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schreiner, P.; Fokin, A. A.; Schleyer, P. v. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1851. (e) Schreiner, P. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4217.

(11) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.

(12) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; et al. *Gaussian 03*, revision B.03; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

(13) (a) Rvović, M. D.; Divac, V. M.; Puchta, R.; Bugarčić, Z. M. *J. Mol. Model.* **2011**, *17*, 1251. (b) Bugarčić, Z. M.; Petrović, B. V.; Rvović, M. D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *287*, 171.

(14) Bugarčić, Z. M.; Rvović, M. D.; Divac, V. M. *ARKIVOC* **2009**, No. 14, 135.

(15) Espenson, J. H. *Chemical Kinetics and Reaction Mechanisms*, 2nd ed.; McGraw Hill: New York, 1995; Chapter 11.