



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ**

Ненад Јанковић

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО И ТЕОРИЈСКО ИСПИТИВАЊЕ
МЕХАНИЗМА НАСТАЈАЊА ФЕНИЛСЕЛЕНО-ЕТАРА ИЗ
НЕКИХ ТЕРПЕНСКИХ АЛКОХОЛА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2015

I Аутор

Име и презиме: **Ненад Јанковић**

Датум и место рођења: **31. 10. 1985. године, Крагујевац**

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

II Докторска дисертација

Наслов: **Експериментално и теоријско испитивање механизма настајања фенилселено-етара из неких терпенских алкохола**

Број страница: **176 (134 нумерисане + 42 нунумерисане)**

Број слика: **15**, Број схема: **73**; Број табела: **18**; Број графика: **25**

Број библиографских јединица: **168**

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

Научна област (УДК): **Органска хемија (547)**

Ментор: **др Зорица Бугарчић**

III Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: 14.01.2015. године (одлука IV-01-4/7)

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

1. **Др Зорица Бугарчић, ментор, редовни професор, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Органска хемија**
2. **Др Светлана Марковић, редовни професор, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Физичка хемија**
3. **Др Јасмина Димитрић Марковић, редовни професор, Факултет за физичку хемију, Београд,
Ужа научна област: Физичка хемија -спектросхемија**
4. **Др Марина Рвовић, научни сарадник, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Хемија**

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

1. **Др Зорица Бугарчић, ментор, редовни професор, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Органска хемија**
2. **Др Светлана Марковић, редовни професор, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Физичка хемија**
3. **Др Снежана Ђорђевић, доцент, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране, Београд
Ужа научна област: Медицинска хемија**
4. **Др Марина Рвовић, научни сарадник, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Хемија**

Датум одбране докторске дисертације:

Када човек изабере да крене неким путем, једно је сигурно, да пут неће бити нимало лак. На том путу срећу се људи, који често пруже своју руку. Ови редови треба да укажу колико дивних људи сам срео на мом путу и колику им захвалност дугујем.

За несебичну љубав и подршку велику захвалност дугујем породици. Кроз основно образовање упознао сам много фантастичних наставника од којих сам осим предвиђеног градива учио о животу, па бих овом приликом захвалио Бранку Говедарици, Радомиру Чоловићу, Вулету Маслаку, Зорану и Јасмини Јевтић.

Током студирања у Аранђеловцу упознао сам врсног педагога, Мирјану Себастијан, којој захваљујем на првим хемијским корацима. Неизмерно захваљујем, хемичару мр Звонимир Себастијану, који ми је дао идеју да напишем хемију на Природно-математичком факултету у Крагујевцу.

Ова докторска дисертација урађена је на Институту за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. Резултати ове докторске дисертације део су пројекта бр. ОМ 172011 (руководилац проф. др Живадин Бугарчић), који се финансира од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, на чему се Министарству срдечно захваљујем.

Неизмерно и од срца захваљујем проф. др Зорици Бугарчић, на менторству, на указаном поверењу, уложеном труду, несебичној подршци и помоћи током израде и писања докторске дисертације.

Шакође, за залагање, искрену помоћ и пренесено знање захваљујем проф. др Светлани Марковић. Захваљујем доц. др. Снежани Ђорђевић и др Марини Рвовић као члановима комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације на корисним саветима који су допринели да ова дисертација изгледа што боље и квалитетније. За пружену помоћ и подршку током израде експерименталног дела дисертације захваљујем др Вери Дивац. Шакође, захваљујем се на колегијалношћу свим колегама и колегиницама из истраживачких група проф. др Живадина и Зорице Бугарчић.

Породици Ђокић захваљујем на свим лепим тренуцима, на разумевању, поверењу и неизмерној подршци током свих ових година студирања.

Захвалан сам што имам највећу срећу, сина Андреја, чији је осмех поништавао све проблеме током израде и писања докторске дисертације!

Мојој супрузи Сањи на пруженој искреној љубави, несебичној подршци и разумевању, због које нисам никада одустао, захваљујем и посвећујем јој ову докторску дисертацију!

Ненад Јанковић

СУПРУЗИ САЊИ

Садржај

О П Ш Т И Д Е О

Увод.....	1
1.1. Интрамолекулске нуклеофилне супституције S_N1 и S_N2 типа	2
1.2. Интрамолекулске адиције алкохола на епоксиде	6
1.3. Супституције са различитим кисеоничним нуклеофилима	8
1.4. Синтеза тетрахидрофурана преко оксонијум јона	13
1.5. Тетрахидрофурани настали из γ -лактола.....	18
1.6. Тетрахидрофурани настали из ацикличних прекурсора	21
1.7. [3+2] Циклоадиције и реакције анелације	22
1.7.1. [3+2] Циклоадиције карбонилних илида.....	23
1.7.2. [3+2] Анелације крутих система	26
1.7.3. [3+2] Анелације алилсилана	27
1.8. Метал-катализоване адиције или реакције инсертације диазо једињења.....	29
1.9. Адиције на коњугованим системима.....	31
1.10. Оксидација алкена, диена и полиена.....	33
1.11. Оксидативна циклизација незасићених алкохола.....	35
1.12. Хидроетерификација алкена	37
1.12.1. Хидроетерификације преко кисеониковог радикала	37
1.12.2. Хидроетерификације преко карбокатјона.....	38
1.13. Халоетерификације, меркуриетерификације и селеноетерификације алкена.....	40
1.13.1. Реагенсом-контролисана хемо- и региоселективност.....	40
1.13.2. Асиметричне селено- и халоетерификације.....	41

Н А Ш И Р А Д О В И

Увод.....	43
-----------	----

2.1. Региоселективна фенилселеноетерификација линалола, неролидола и α -терпинеола	46
2.2. Кинетичка испитивања фенилселеноетерификације линалола и неролидола	51
3.1. Квантно-хемијска испитивања фенилселеноетерификације линалола.....	57
4.1. Квантно-хемијска испитивања фенилселеноетерификације неролидола.....	75
5.1. Преиспитивање фенилселеноетерификације линалола у присуству контра јона.....	90
Е К С П Е Р И М Е Н Т А Л Н И Д Е О	
6.1. Опште напомене	95
6.2. Добијање цикличних етара из терпенских алкохола	96
6.3. Спектроскопски подаци.....	97
6.4. Кинетичка мерења.....	99
6.5. Кванто-хемијска рачунања	100
Закључак	102
Литература.....	104
Извод.....	114
Summary.....	116
Биографија.....	118
П Р И Л О Г	120

Списак скраћеница

TBS – *t*-бутил-диметилсилил група

p-TsOH – *p*-толуенсулфонска киселина

m-CPBA – *m*-хлорпербензоева киселина

TIPS – триизопропилсилил група

TBDPSCl – *t*-бутил-хлоро-дифенилсилан

AD-mix-β – хидрохинидин-1,4-фталазинедил-диетар (mix = калијум-карбонат + калијум-ферицијанид + калијум-осмат дихидрат)

TFA – трифлорсирћетна киселина

TMS – триметилсилил група

NMQPF₆ – *N*-метхилхинолинијум-хексафлуорофосфат

TMSOH – триметилсиланол

Cy – циклохексил група

TBSOTf – *t*-бутил-диметилсилил естар трифлуорометансулфонске киселине

THF-TMU – тетраhydroфуран-1,1,3,3-тетраметилуреа

Cp₂TiCl₂ – титаноцен-дихлорид

DMAP – 4-диметиламинопиридин

Bn – бензил група

TES – триетилсилил група

dppe – 1,2-*bis*(дифенилфосфино)етан

dba – дибензилиденацетон

CSA – камфорсулфонска киселина

eq. – эквивалент

TFA – трифлуороацетат

AIBN – азо(*bis*)изобутиронитрил

NIS – *N*-јодосукцинимид

NPSP – *N*-(фенилселено)фталимид

NCS – *N*-хлоросукцинимид

BINOL – 1,1'-би-2-нафтол

О П Ш Т И Д Е О

Увод

Супституисани тетраhydroфурани налазе се као структурни фрагменти у широком спектру природних производа и других биолошки активних молекула. На пример, ацетогенини су велика породица природних производа који имају у својој структури тетраhydroфурански прстен.¹ Тетраhydroфурани такође се могу наћи и у многим другим класама природних производа, укључујући лигнане,² полиетарске јонофоре³ и макродиолиде.⁴ Наведене групе једињења показују веома широк спектар биолошких активности, укључујући антитуморско, антималаријско, антимикробно и антивирусно дејство. Због значаја ових молекула, значајан напор је усмерен ка развоју нових метода за синтезу тетраhydroфурана.⁵

Наиме, много пажње посвећује се карактеризацији и тоталној синтези из природног материјала изолованих циклоетарских једињења. У структурама ових, често врло комплексних једињења заступљене су различите циклоетарске јединице, али најчешће оне које поседују петочлане и шесточлане прстенове. Због свог физиолошког дејства многе истраживачке групе истражују синтетичке путеве који воде до ових циклоетарских деривата. Сви путеви циклоетерификације заснивају се на интрамолекулском или интермолекулском затварању O-хетероцикличног прстена. Ове циклизационе реакције заснивају се на погодном одабиру супстрата и реагенса у циљу настајања нове C-O везе. За ову сврху до сада је пронађен и употребљен велики број реагенаса, а најважнији од њих биће описани у даљем тексту.

1.1. Интрамолекуларске нуклеофилне супституције S_N1 и S_N2 типа

Реакције нуклеофилне супституције играју веома важну улогу у синтезама тетрахидрофурана,⁵ чак се и користе у синтезама многих природних производа.^{4,6} Многи приступи синтезама које воде ка формирању цикличних етара заснивају се на интрамолекуларским S_N2 реакцијама између хидроксилне групе и угљениковог атома који носи одлазећу групу (на пример, хлорид или сулфонат).

Међутим, Vorhan је извршио експанзију прстена код 2,3-епокси-алкохола до тетрахидрофурана. Ову реакцију одликује двоструки S_N2 процес у коме угљеник носи другу одлазећу групу која је постојала у првом S_N2 кораку. Као што је приказано на Схеми 1.1. у реакцији једињења **1** са триметилсулфоксонијум-јодидом при базним реакционим условима долази до Раупе-овог премештања уз настанак моносупституисаног епоксида. Новонастали интермедијер реагује са сулфоксонијум илидом и на тај начин настаје интермедијер **2**, који подлеже S_N2 затварању прстена да би настао хидрокситетрахидрофуран **3** у приносу од 55%.⁷

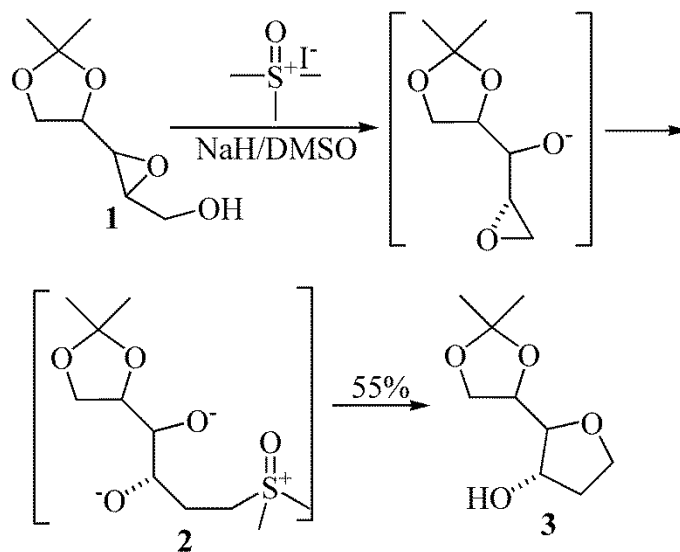


Схема 1.1. Добијање тетрахидрофурана преко Раупе-овог премештања

Као алтернативни приступ, неколико истраживачких група су усмерене ка развоју нуклеофилних супституционих реакција при којима настају нови стереоцентри. Овакав начин описао је Zhao и подразумева коришћење S_N2' реакције за синтезу 2-

винилтетрахидрофурана која је праћена настанком новог стереоцентра на сваком формираном тетрахидрофуранском прстену.^{8,9} На пример, двострука циклизација једињења **4** дала је као главни изомер **5** у приносу од 88% (Схема 1.2.) са диастереомерним односом 13:1.¹⁰ Иако је порекло високе диастереоселективности нејасно, аутори претпостављају да водоничне везе између две хидроксилне групе, које настају након реакције **4** са HF, могу представљати значајан фактор који доприноси оваквој расподели изомера. Стереоселективност у овој реакцији веома зависи од геометрије алкена; на пример, уколико се узме (*E*)-алкен, однос изомера **5** и **6** драстично се смањује (2:1).

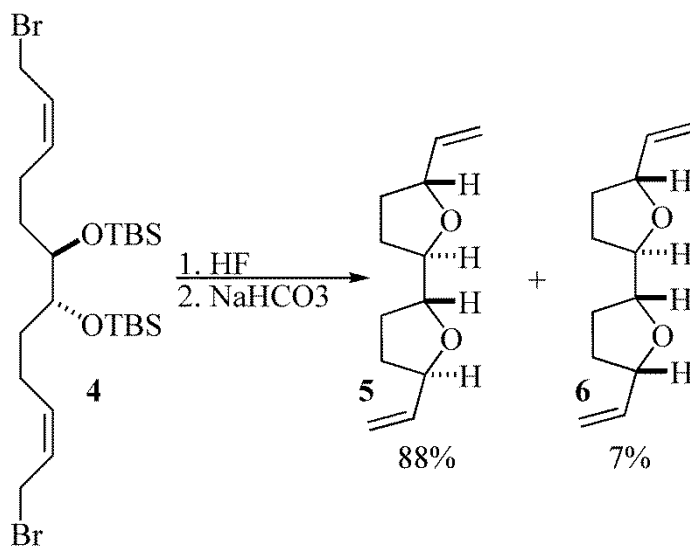


Схема 1.2. Добијање тетрахидрофурана из (*E*)-алкена

Други приступ у синтези тетрахидрофурана при коме настају два стереоцентра као и угљеник-угљеник везе подразумева нуклеофилну адицију γ -хлороалкил сулфона на алдехиде. На пример, у реакцији сулфона **7** са KO*t*-Bu која је праћена додавањем циметног алдехида настаје интермедијер калијум-алкоксида (**8**), који се циклизује у тетрахидрофуран **9** (Схема 1.3.).¹¹ У принципу, прихватљиви приноси су добијени са ароматичним и незасићеним алдехидима, али у реакцијама са алифатичним алдехидима добијени су скромни приноси. Такође и γ -хлороалкил естри и нитрили служе као супстрати за ову реакцију, иако су приноси и диастереоселективност највиши када се употребе сулфонски деривати као супстрати. Трансформације енолата калаја из γ -хлороалкил кетона такође су описане у литератури.¹²

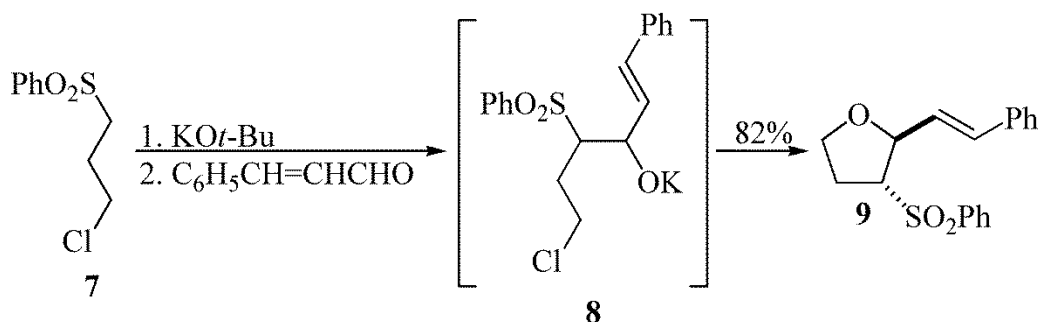


Схема 1.3. Добијање тетраhydroфурана из сулфона

Циклоестерификације у којима настају нови стереоцентри се могу остварити и коришћењем S_N1 реакција.⁵ На пример, Панек је описао двостепену синтезу тетраhydroфурана из β-хидрокси-критилсилана.¹³

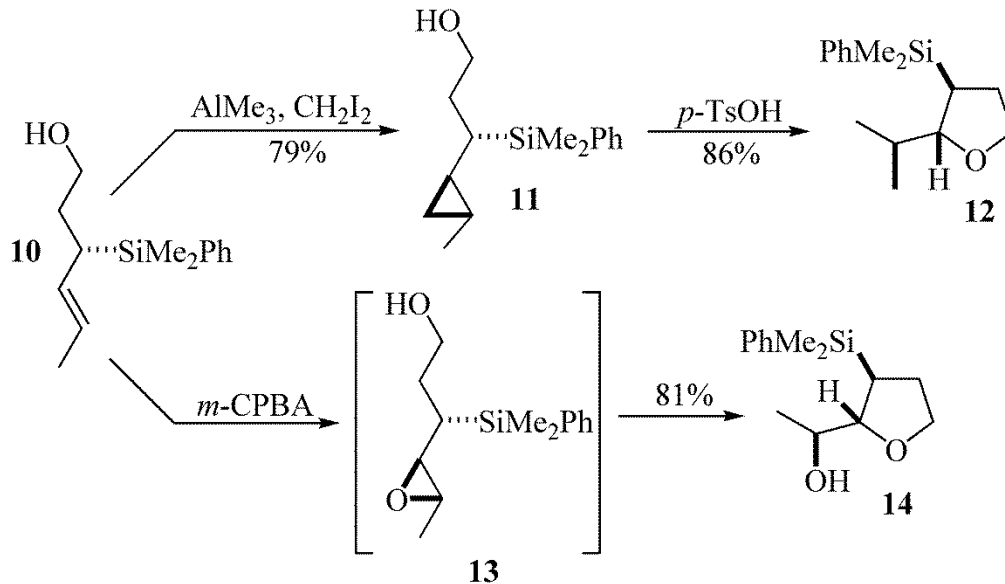


Схема 1.4. Синтеза тетраhydroфурана из силана

Као што је приказано на Схеми 1.4. из силана **10** може се добити циклопропански дериват **11** који у присуству *p*-TsOH даје тетраhydroфуран **12**. Интересантно је да упркос лошијој диастереоселективности у фази циклопропановања (3:1), ипак, ова смеша изомера прелази у тетраhydroфуран **12** са значајном диастереомерном чистоћом (30:1). Овај резултат указује да се циклизација одиграва преко S_N1 пута. На сличан начин, из силана **10** са *m*-CPBA преко интермедијерног епоксида настаје тетраhydroфуран **14** уприносу од 81%. Овакав начин синтезе је такође ефикасан за синтезу 2,3,4-трисупституисаних

тетрахидрофуранских деривата из супстрата који имају супституенте на хомоалилном положају.

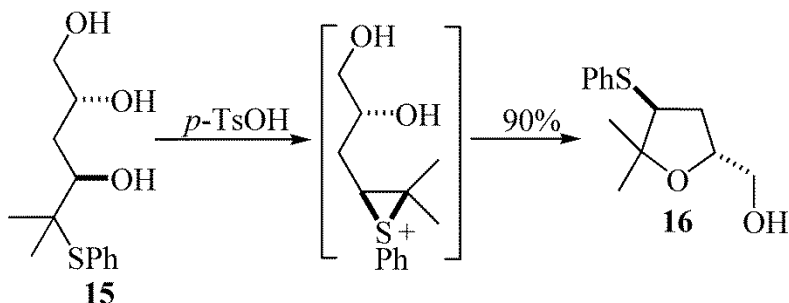


Схема 1.5. Триоли као супстрати за добијање тетраhydroфурана

Warren је показао да циклизације 2,4,5-триола који садрже и тиофенил групу на положају C1, а које се одигравају у присуству *p*-TsOH могу се лако одиграти преко интермедијерног еписулфонијум јона. Овај корак у реакцији праћен је 5-*exo*/6-*endo*-циклизацијом.¹⁴ На пример, реакцијом триола **15** са *p*-TsOH добија се тетраhydroфуран **16** у одличном приносу (90%) и то као једини диастереоизомер (Схема 1.5.).^{14d} Региоселективност ове трансформације је под термодинамичком контролом. Ове реакције су такође погодне за синтезу спироцикличних деривата. Gruttadauria¹⁵ и Thomas¹⁶ развили су методу за синтезу 2,5-*cis*-дисупституисаних тетраhydroфурана из хидроксиселенидних прекурсора као супстрата. Као катализатор ове реакције користи се HClO₄.

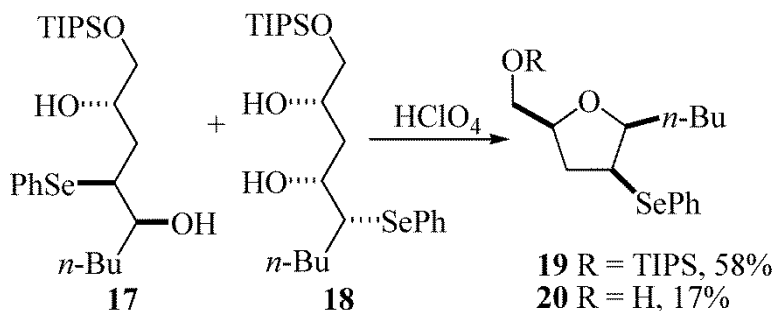


Схема 1.6. Употреба селенида као супстрата у реакцији добијања тетраhydroфуран-2-ил алкохола

Полазни региоизомерни селениди **17** и **18** су добијени као смеша изомера преко отварања епоксидног прстена помоћу PhSeNa. Међутим, након третмана са HClO₄ оба региоизомера су прешла у исти производ (**19**) у приносу од 58%. Ово је одличан принос

ако се узме у обзир да се у реакцији без присуства заштитне групе (TIPS) добија само 17% тетрахидрофуран-2-ил алкохола **20** (Схема 1.6.). Претпоставља се да се овај процес дешава преко селениранијум јона као интермедијера, који је аналоган еписулфонијумском интермедијеру (Схема 1.5.).

1.2. Интрамолекулске адиције алкохола на епоксиде

Синтеза тетрахидрофурана преко интрамолекулске адиције алкохола на епоксидни прстен први пут је описана 1978. године од стране Kishi-ја.¹⁷ Наведена хемијска трансформација нашла је примену у синтезама комплексних циклоетарских молекула.⁵ *In situ* грађење епоксида праћено је интрамолекулском циклизацијом која се може постићи коришћењем широког спектра епоксидационих метода укључујући: метал-катализоване епоксидације,¹⁸ биокатализоване епоксидације,¹⁹ и епоксидације које иду преко S_N2 механизма из 1,2-диолних деривата.²⁰

У каскадној реакцији, симетрични алкен који има два епоксидна прстена, подвргнут је дихидроксилацији, а затим циклизацији.²¹

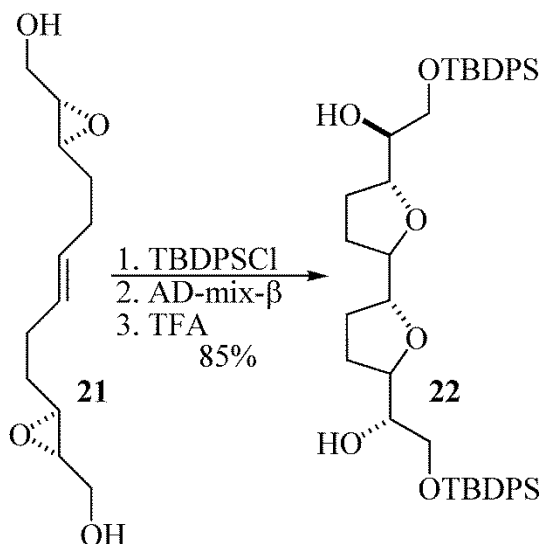


Схема 1.7. Синтеза *bis*-тетрахидрофурана из епоксида

На пример, Ноуе је синтетисао *bis*-тетрахидрофуран, чија се структура може наћи у многим ацетогенинима, који су изоловани из природних производа.

Ноуе је извео ову реакцију тако што је заштитио алкохолну групу са TBDPSCI, затим је извршио Sharpless-ову асиметричну дихидроксилацију једињења **21**. На крају, додатком TFA постиже се двострука циклизација са 85% приноса производа **22** и то као јединог диастереоизомера (Схема 1.7.).^{21a} Једно од кључних питања у коришћењу епоксидних електрофила за интрамолекулске циклоетерификације јесте контрола региохемије. У већини случајева *exo*-циклизације су фаворизоване у односу на *endo*-циклизационе путеве. Сматра се да ово фаворизовање *exo*-циклизације у овим трансформацијама потиче од знатног бољег и стерно повољнијег преклапања орбитала у прелазном стању.²²

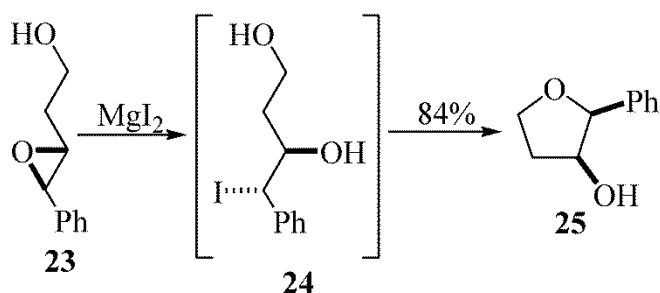


Схема 1.8. Синтеза тетраhydroфурана из епоксибутанола

У свом раду Karikomi је развио поступак којим се повећава региоселективност за настанак производа 5-*endo*-циклизације у реакцијама 3,4-епоксибутанола.²³ На пример, једињење **23** у присуству каталитичких количина MgI_2 интрамолекулски се циклизује у дисупституисани тетраhydroфуран **25** у приносу од 84% и диастереомерним односом 85:15 (Схема 1.8.).

Магнезијумове соли катализују трансформацију еоксида до халохидрина **24**, који подлеже циклоетерификацији до 2,3-*cis*-дисупституисаног тетраhydroфурана уз благи губитак стереохемијске чистоће.

Структурни фактори који контролишу регио- и стереоселективност у циклизационим реакцијама заштићених еокси диола испитао је Vorhan.²⁴ Као што је приказано на Схеми 1.9. супстрат **26** који носи C1-хидрокси групу прелази у производ **27**

након третмана са $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ и Ac_2O , као резултат 5-*exo*-циклизације. Међутим, ова региоселективност се може обрнути употребом супстрата који на C1 положају носи тиофенил групу као супституент. Овим реакцијским путем настаје једињење **29** и оно представља производ 5-*endo*-циклизације (Схема 1.9.). Ова промена у селективности вероватно је последица сумпор-индукованог отварања епоксидног прстена, при којем настаје еписулфонијум јон (**28**), који затим подлеже стереоелектронски повољнијој 5-*endo*-циклизацији уз настанак једињења **29**.

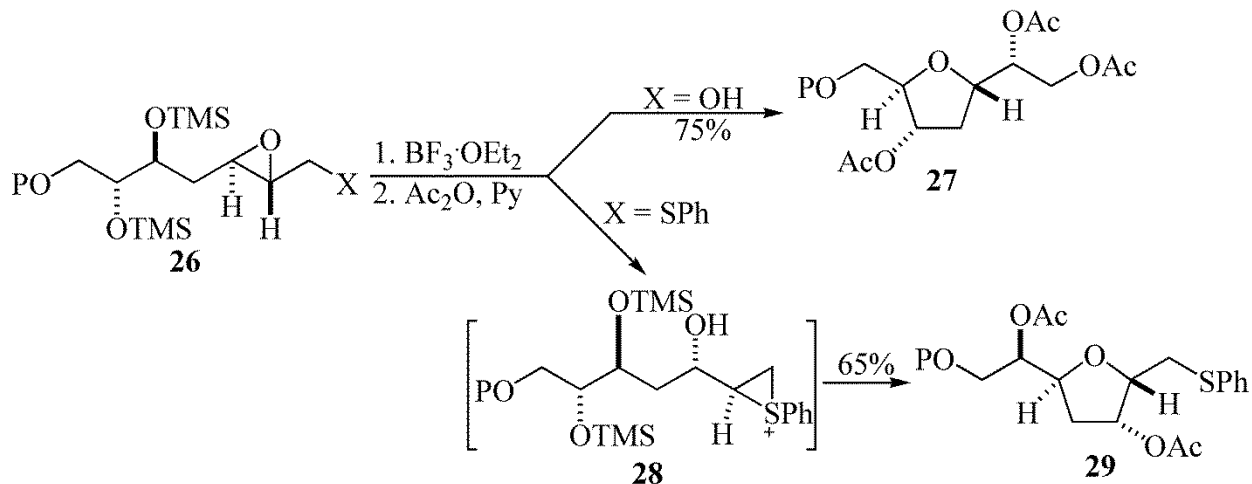


Схема 1.9. 5-*exo*- и 5-*endo*-циклизација преко еписулфонијум јона до тетраhydroфурана

1.3. Супституције са различитим кисеоничним нуклеофилима

Различите функционалне групе које садрже кисеонични нуклеофил су искоришћене у реакцијама формирања тетраhydroфурана. Тако, на пример, епоксиди су коришћени у нуклеофилним адцијама на већ постојећи епоксидни прстен у истом молекулу.^{6,25}

Репрезентативна трансформација овог типа приказана је на Схеми 1.10. у којој *bis*-епоксид **30** у присуству $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ даје 2,5-*cis*-дисупституисани тетраhydroфуран **31**.^{25b} Floreancig је показао да се овај тип реакције може остварити фотолизом хомобензилиних етара.²⁶ Као што је приказано у наставку, једињење **32** пролази кроз фотолитичко цепање

бензил групе у присуству NMQPF_6 дајући тако епоксонијум јон **33**. У овом јону присутан је епоксидни прстен који интрамолекулски реагује дајући тако јон **34**, који се интрамолекулски премешта у јон **35**. Овај јон након обраде даје *bis*-тетрахидрофуран **36** у приносу од 64% и то као једини стереоизомер (Схема 1.11.).²⁷

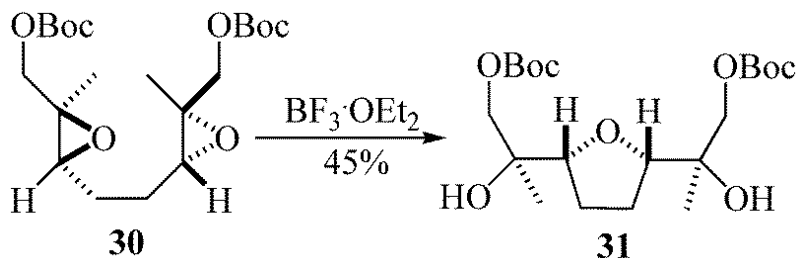


Схема 1.10. Интрамолекулска циклизација штићених еоксида до тетрахидрофурана

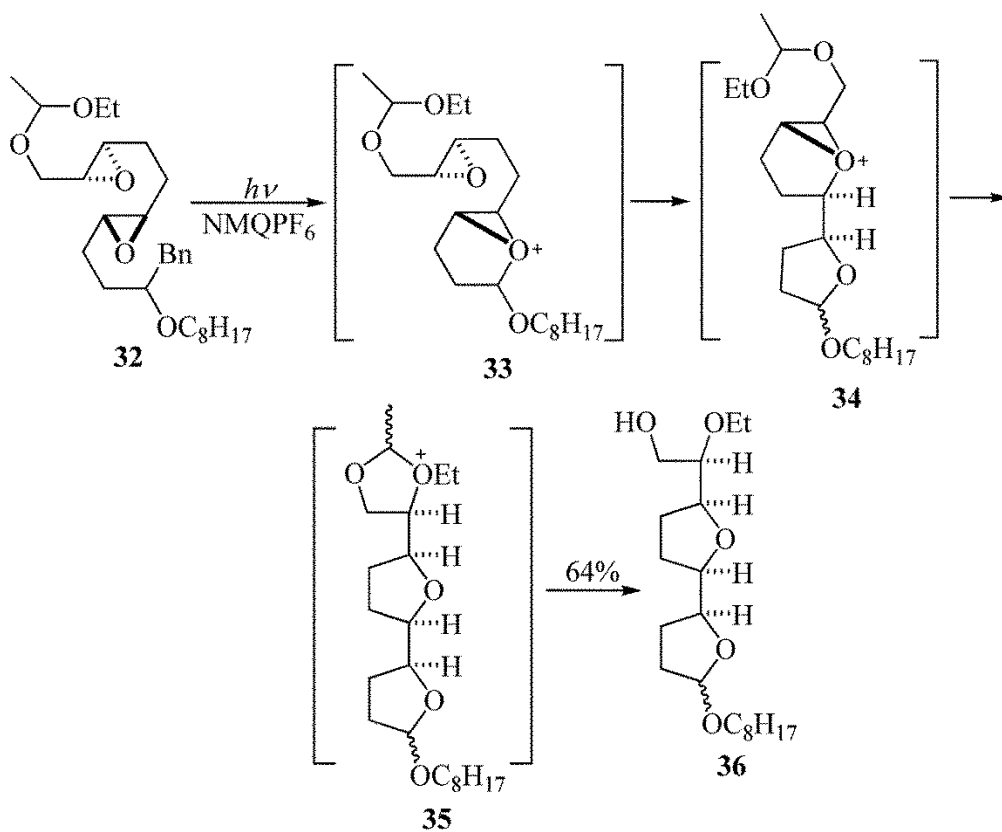


Схема 1.11. Добијање тетрахидрофурана фотолизом хомобензилинихетара

Конверзија 1-јодометил-1,5-*bis*-епоксида у супституисане тетрахидрофуране може се извршити преко стереоспецифичне елиминације/циклизације коју је описао Marshall.

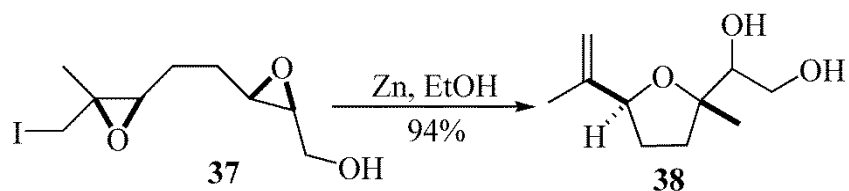


Схема 1.12. Добијање тетраhydroфуранских диола из епоксида

Као што је приказано на Схеми 1.12. 1-јодометил-1,5-*bis*-епоксид **37** са Zn у етанолу подлеже отварању прстена преко интермедијерног цинк-алкоксида, који преко 5-*exo*-циклизације гради једињење **38** у приносу од 94% са потпуним очувањем диастереоизомерне чистоће.²⁸

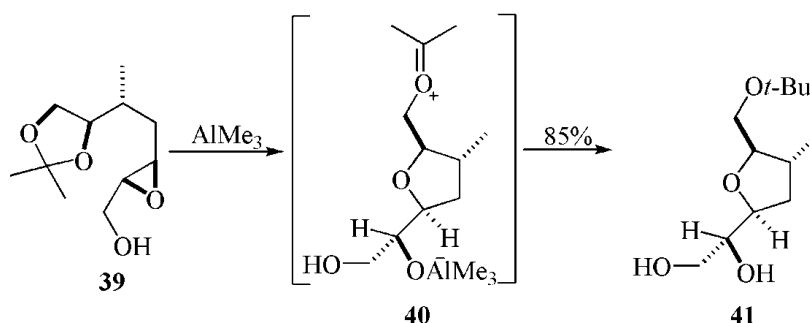


Схема 1.13. Добијање тетраhydroфурана из ацетонида

Ацетониди се такође могу користити као нуклеофили у синтезама тетраhydroфурана. Still је описао синтезу тетраhydroфурана, која се одиграва преко алкиловања атома кисеоника ацетонида.²⁹ Parsons је приметио да у реакцији једињења **39** са триметилалуминијумом долази до отварања епоксидног прстена при чему са везаним ацетонидом настаје оксонијум јон **40**, који прелази у тетраhydroфуран **41** (Схема 1.13.).³⁰

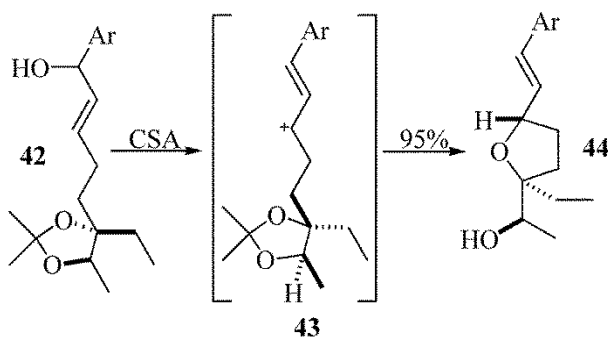


Схема 1.14. Добијање тетраhydroфурана из ацетонида преко карбокатијона

Ацетониди се употребљавају као нуклеофили и у S_N1 реакцијама 4-метоксифенил супституисаних алилних алкохола. На Схеми 1.14. приказана је реакција једињења **42** које у присуству камфорсулфонске киселине преко интермедијера **43** даје једињење у приносу од 95% са диастереомерним односом 99:1.³¹ Ове циклизационе реакције такође се могу изводити у присуству Lewis-ових киселина, мада употреба Brønsted-ових киселина даје знатно боље резултате.

Формирање тетраhydroфуранског прстена преко интрамолекулног алкиловања етара игра кључну улогу у синтезама супституисаних тетраhydroфурана из α -диазо естара и β -бензилокси карбонилних једињења. Ова метода синтезе катализована је Lewis-овим киселинама и развијена је од стране Angle-a.³² Као што је приказано на Схеми 1.15. у реакцији алдехида **45** са етил-диазоацетатом и у присуству пола еквивалента $SnCl_2$ настаје тетраhydroфуран **48** у приносу од 75% и са диастереомерним односом 10:1.^{32a} Претпоставља се да се ова реакција одиграва преко нуклеофилне адиције диазо естра на алдехид, а која је праћена интрамолекулским алкиловањем добијеног етра **46** и накнадног дебензиловања оксонијум јона **47**. Ове синтетичке трансформације такође су ефикасне са β -силилокси кетонима и епоксидима као супстратима.³³ Такође, арилдиазометани и тозилдиазометани могу се користити уместо α -диазоестарске компоненте.³⁴

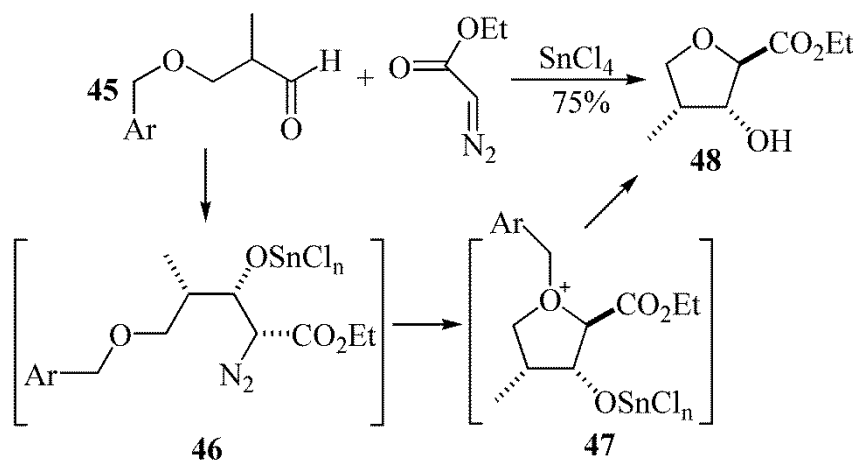


Схема 1.15. Диазоестри у синтези тетраhydroфурана

Синтеза тетраhydroфурана преко O-алкиловања енолата такође је описана. На пример, дианјони добијени из 1,3-дикарбонила могу да се конвертују у 2-

алкилидентетраhydroфуране након третмана са епибромохидринским једињењем или дихалоетаном.^{35,36}

На Схеми 1.16. представљено је генерисање дианјона **49** од етил-ацетоацетата уз додавање епибромохидрина.

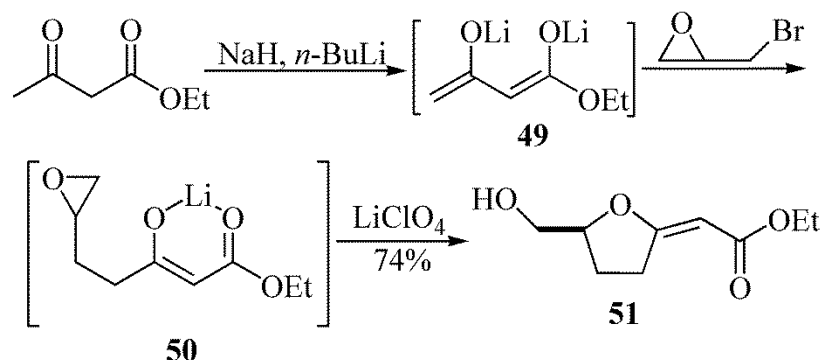


Схема 1.16. Синтеза тетраhydroфурана преко C-алкиловања

Као резултат C-алкиловања настаје енолат **50**. Овај интермедијер у присуству LiClO_4 има улогу иницијатора интрамолекуског O-алкиловања за синтезу тетраhydroфурана **51**. Могућа је супституција на β -кетоестру, иако је диастереоселективност у овим реакцијама скромна (нпр.1-2:1).^{36a} Кисело-катализована синтеза тетраhydroфурана преко алкиловања дикарбонилних диенолата са једноставним епоксидима такође је описана у литератури.³⁷

Слична трансформација може се извести реакцијом 1,3-bis(триметилсилокси)-1,3-бутадиена **52** са епоксидима у присуству Lewis-ових киселина као катализатора.³⁸ У реакцији једињења **52** са 1,2-епоксипропаном у присуству TiCl_4 настаје (*E*)-2-алкилидентетраhydroфуран **55**.³⁸ Претпоставка је да се ова реакција врши преко отварања епоксида помоћу енолсилана **52** да би настала интермедијерна со **53**, које се циклизује до једињења **54**. Елиминацијом TMSOH из једињења **54** настаје производ **55** у приносу од 70% (Схема 1.17.). Коришћењем 1,2-дисупституисаних епоксида или супституисаних енолсилана могу се синтетисати високосупституисани производи са умереном или чак одличном диастереоселективношћу. Ова реакција је комплементарна са сродним реакцијама литијум-диенолата **49**. На пример, у реакцији једињења **52** са епибромохидрином у присуству TiCl_4 добија се бромовани тетраhydroфуран **56** у приносу од 48%.^{38b}

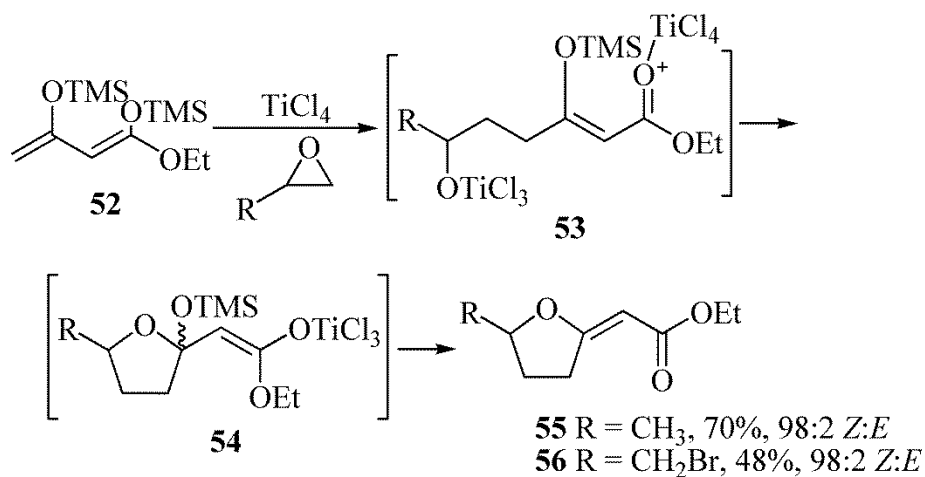


Схема 1.17. Добијање тетрахидрофурана из диена

1.4. Синтеза тетрахидрофурана преко оксонијум јона

Велики број синтетичких приступа за стереоселективну синтезу тетрахидрофурана укључују настанак реактивних оксонијум јона као интермеђера који подлежу интрамолекулској интеракцији са двоструком везом алкена.^{39,40}

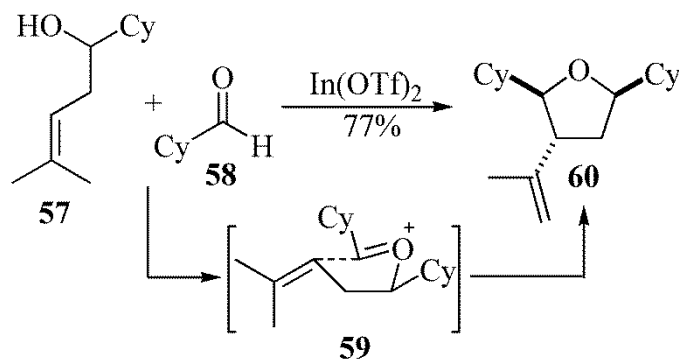


Схема 1.18. Трифлати као катализатори у синтези тетрахидрофурана

Loň је описао примену In(OTf)₂ као катализатора у реакцији алкохола **57** и алдехида **58**. У овој реакцији настаје тетрахидрофуранин **60** преко оксонијум јона **59** у приносу од 77% са диастереоизомерним односом од 87:13 (Схема 1.18).^{40a} Ова стереоселективност приписује се псеудоекваторијалној оријентацији супституената у прелазном стању које

води до циклизације. Overman је развио сличну методу код које, такође, циклизација иде преко оксонијум јона.⁴¹

На пример, у реакцији једињења **61** са SnCl₄ добија се тетраhydroфуран **64** у приносу од 98% са диастереоизомерним односом од 98:2 (Схема 1.19).⁴² Ова трансформација је иницирана Prins-овом циклизацијом оксонијум јона **62** преко којег настаје карбенијум јон **63**, који подлеже пинаколском премештању да би наградио производ **64**. Ова реакција даје могућност за синтезу широког спектра 3-ацил-тетраhydroфуранских деривата.

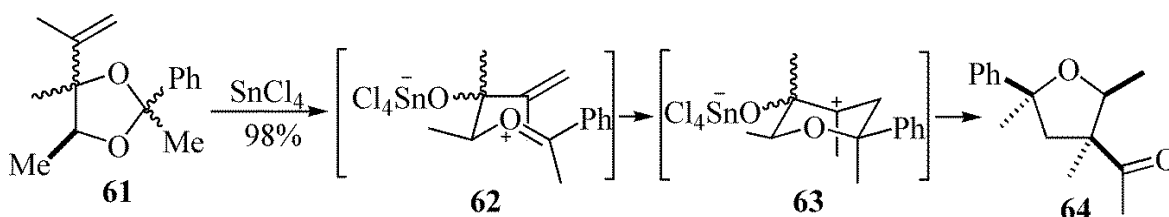


Схема 1.19. Тетраhydroфурани добијени пинаколским премештањем

Petasis је описао конверзију супституисаних 1,3-диоксолан-4-она до тетраhydroфуранских производа и то путем метиленавања, катализовано је Lewis-овим киселинама и праћено је премештањем.⁴³ У реакцији диоксоланона **65** у две синтетичке фазе настаје као производ дисупституисани тетраhydroфуран **67** у приносу од 67% са скромном стереоселективношћу (Схема 1.20.).

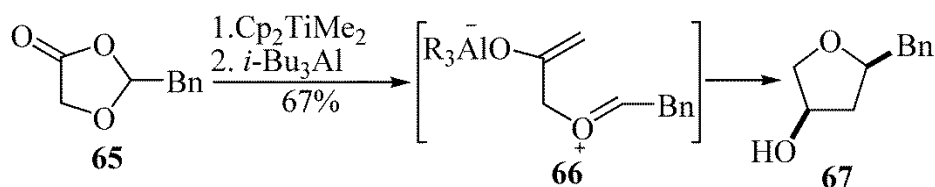


Схема 1.20. Диоксоланони као супстрати у синтези тетраhydroфурана

Реакција се одвија преко интермедијерног оксонијум јона **66** и праћена је *in situ* редукцијом добијеног триалкилалуминијум-кетон комплекса. Виша диастереоселективност добија се у трансформацијама супстрата који имају супституенте суседне карбонилној групи.

Такапо је развио методу за синтезу 2,3,4-трисупституисаних тетрахидрофурана од 4,5-дихидро-1,3-диоксепина **68**, у којој се Lewis-ове киселине користе као катализатори.⁴⁴ У овој реакцији се као катализатор у својству Lewis-ове киселине користи се $(i\text{-PrO})_2\text{TiCl}_4$ помоћу којег настаје трисупституисани тетрахидрофуран **69** у приносу од 53% са диастереомерним односом 30:1 (Схема 1.21.). Уколико се употреби TBSOTf као катализатор добија се другачији диастереоизомер **70** у приносу од 85% и са диастереомерним односом 13:1 (Схема 1.21.).^{44a}

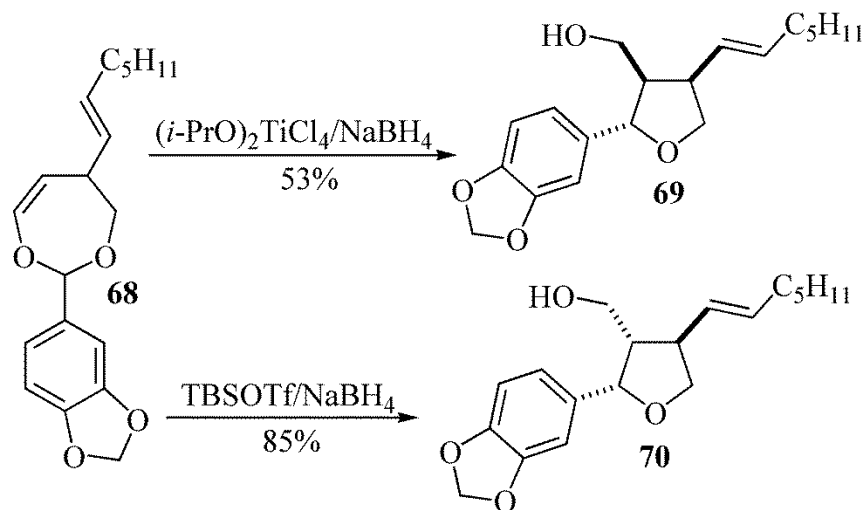


Схема 1.21. Диоксепини као супстрати у синтези тетрахидрофурана

Алилсилани и алилстанани се често користе као нуклеофилна алкенска компонента у оксонијум-јонским адиционим реакцијама у којима настају тетрахидрофурански производи. На пример, алилсилани који у молекулу имају α -станилетарску групу могу се функционализовати у супституисане тетрахидрофуране оксидацијом.⁴⁵ У реакцији (*Z*)-алилсилана **71** са $\text{Ce}(\text{NBu}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ настаје оксонијум јон **72**, који подлеже интрамолекулској реакцији у којој настаје као производ 2,3-*cis*-дисупституисани тетрахидрофуран **73** као једини диастереоизомер (Схема 1.22.).

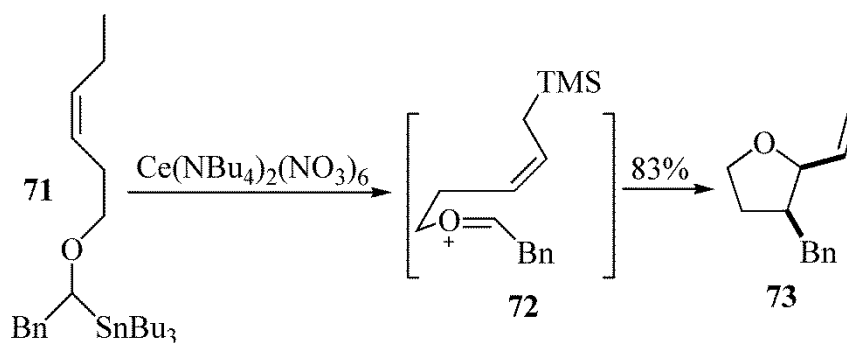


Схема 1.22. Тетрахидрофурани добијени из (Z)-алилсилана

Sarkar је развио алтернативну методу за синтезу интермедијера који су аналози интермедијеру **72**. Ова метода укључује реакцију алдехида са 1-силлилметил-алилсиланима **74**. На пример, тетрахидрофуран **77** је синтетисан преко интермедијера **76** из алдехида **75** и алилсилана **74** у приносу од 68% и то као једини диастереоизомер (Схема 1.23.).⁴⁶

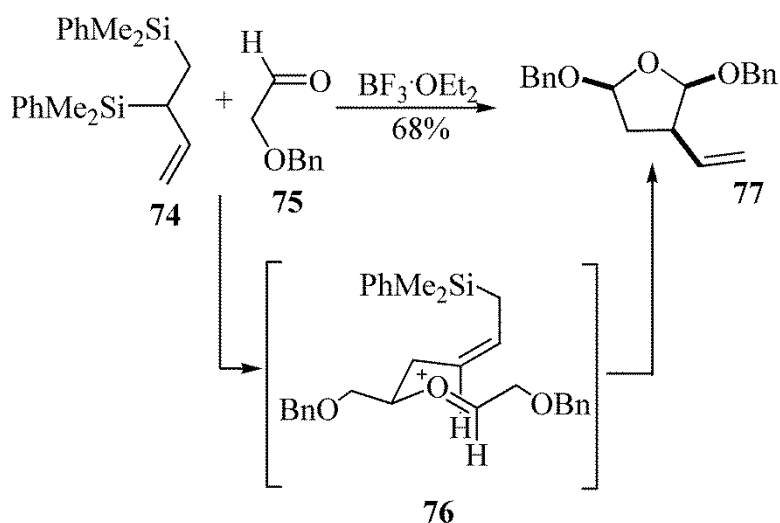


Схема 1.23. Дисилани у синтези тетрахидрофурана

Yamamoto је описао формирање 2-винил-3-хидрокси-тетрахидрофурана полазећи од γ -алкоксиалилстанана који имају алдехидну групу.⁴⁷ На пример, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ катализована реакција једињења **78** даје 2,3-*trans*-дисупституисани тетрахидрофуран **81**. Претпоставља се да реакција иде преко прелазног стања **79** у којем је Lewis-ова киселина (LA) оријентисана *anti* од алилметалног реагенса (**79**). Тетрахидрофуран **81** добија се у приносу од 95% са диастереомерним односом 90:10 (Схема 1.24.).^{47b}

Насупрот томе, из интермеђијера **78** добија се 2,3-*cis*-дисупституисани тетрахидрофуран **82** у приносу од 95% са диастереомерним односом 98:2 (Схема 1.24.).

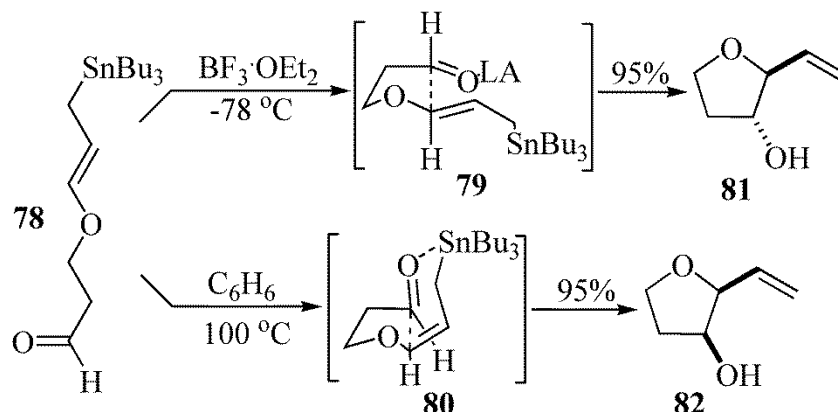


Схема 1.24. Добијање тетрахидрофурана при киселим и термалним условима

Највероватније је да се ова реакција одиграва преко прелазног стања **80** које је слично *cis*-декалину. Овде се алдехид активира интрамолекулском координацијом са станил групом. Једна од варијанти оваквог приступа омогућава добијање 2-винил-3-аминотетрахидрофурана.⁴⁸

Marsden⁴⁹ и Cossy⁵⁰ су независно један од другог развили методологију за синтезу тетрахидрофурана помоћу реакције кондензације алдехида са супституисаним 1-окса-2-силациклохепт-4-еном.

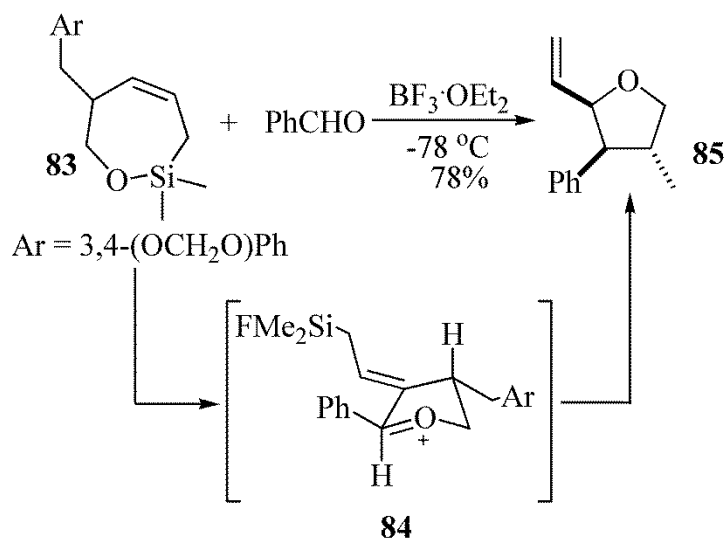


Схема 1.25. Синтеза тетрахидрофурана из оксасилациклохептена

У реакцији једињења оксасилациклохептена **83** са бензалдехидом у присуству $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ као катализатора на -78°C добија се тетраhydroфуран **85** у приносу од 78% са диастереомерним односом 89:11 (Схема 1.25.). Претпоставља се да овај производ настаје из прелазног стања у коме је алдехид оријентисан псеудоекваторијално (**84**).^{49a} Енантиселективне варијанте ове реакције описане су заједно са другим бројним интересантим применама.^{51,52}

1.5. Тетраhydroфурани настали из γ -лактола

Адицијом нуклеофила попут Grignard-овог реагенса,⁵³ органоцинковог реагенса⁵⁴ и титаненолата⁵⁵ на лактоле настају интермедијерни оксонијум јони (нпр.**87**). Ови интермедијери изведени из γ -лактолских деривата широко су примењивани у стереоселективним синтезама тетраhydroфурана.^{5c,56}

На Схеми 1.26. приказан је репрезентативни пример у којем је ацетокситетраhydroфуран **86** преведен у тетраhydroфуран **88** у приносу од 72%, а диастереомерни однос је 75:25.⁵³

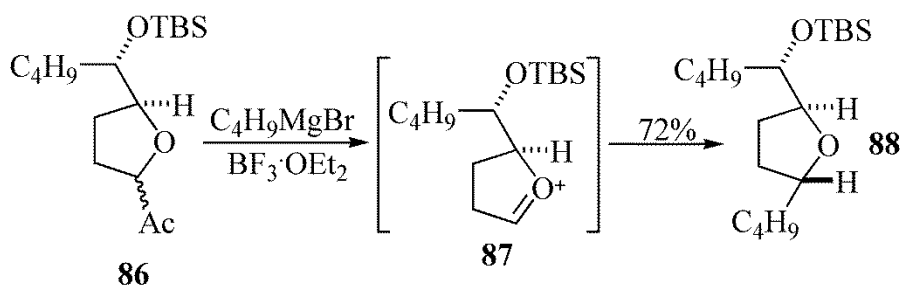


Схема 1.26. Grignard-ова реакција у синтези тетраhydroфурана

Многа истраживања су довела до развоја модела којим би се могао објаснити и предвидети стереохемијски исход нуклеофилне адиције на оксо-карбенијум јоне. Reißig и сарадници развили су модел који предвиђа стереохемијски исход адиције алилсилана и силил-енолетара на супституисане γ -лактоле (Схема 1.27., **89-91**).^{57,58}

Занимљиво је да у низу трансформација укључујући адицију алилтриметилсилана на фенил-супституисане лактоле, конверзија 4-фенил лактолког супстрата **90** у 2,4-*trans*-

дисупституисани тетра hidroфуран **93** одвија се са највишом диастереоселективношћу (95:5) (Схема 1.27.).

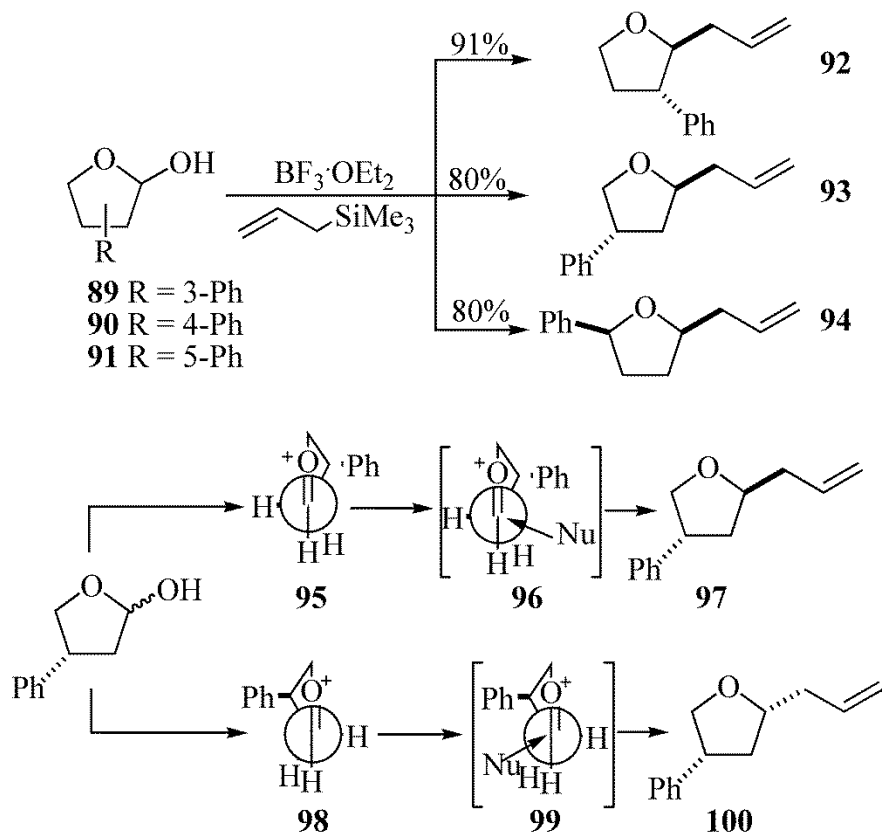


Схема 1.27. γ -лактоли као супстрати у синтези тетраhydroфурана

Претпоставка је да главни производ настаје преко прелазног стања **96**, у којем су 1,3-диаксијалне интеракције између нуклеофила и супституента на лактолском прстену минималне. У овом случају кинетичка селективност је употпуњена термодинамичким афинитетом за псеудоекваторијалну оријентацију супституента лактолског прстена (**95**>**98**). Слична анализа је коришћена да се објасни селективност у реакцијама лактола који имају супституенте на положају 3 и 5.⁵⁷ Диастереоселективност у овим случајевима је ниска, а претпоставља се да разлог лежи у конкуренцији између кинетичке и термодинамичке контроле адиције.

Woerpel је развио модел за нуклеофилну адицију на петочлане цикличне оксокарбенијум јоне и на основу ког се може закључити да се адиција првенствено дешава са конкавне стране оксокарбенијум јона **101** (Схема 1.28.).⁵⁹ Ова склоност ка нуклеофилном нападу „изнутра“ потиче из стереоелектронских ефеката. На пример, ако се алиловање

деси преко закаснелог прелазног стања, унутрашњи напад даје стабилнију C2-нуклеофил везу, као и C3-Н везу (**102**→**103**). Насупрот томе, напад са спољне стране ће довести до повећања енергетске баријере због енергетски неповољне интеракције између везе C2-нуклеофил и везе C3-Н (**104**→**105**).^{59a}

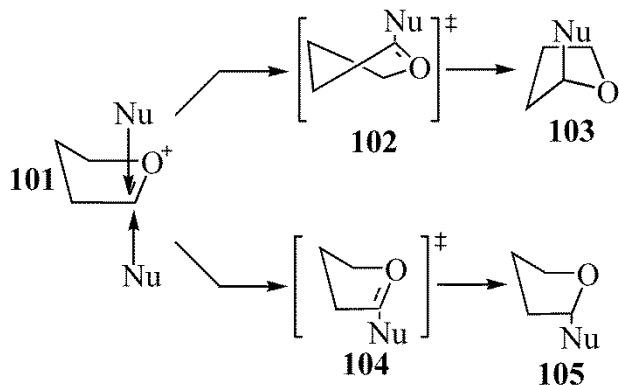


Схема 1.28. Оријентације нуклеофилне адиције на петочлане оксонијум јоне

Величина супституента на C2 атому има велики утицај на диастереоселективност приликом адиције алилсилана на оксонијум јоне, који настају из 2,2,4-трисупституисаних лактола. На пример, у реакцији тетрахидрофурана **106** са алилтриметилсиланом у присуству SnBr_4 настаје смеша изомера **107** и **108** у односу 95:5 (Схема 1.29). Селективност је одређена величином C4-супституента уколико је C2-супституент мали. Међутим, уколико се у структури **106** аксијална алкил група замени водониковим атомом долази до драстичног смањења селективности, тј. тада је однос изомера 36:64. Претпоставља се да постојање 1,3-диалкил интеракција у прелазном стању у којој изопропил група спречава неповољни напад са конвексне стране за резултат има побољшану селективност.⁶⁰

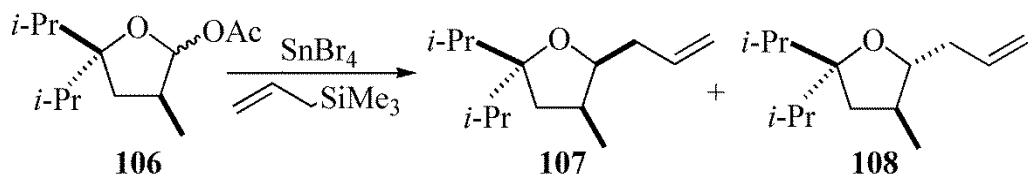


Схема 1.29. SnBr_4 као катализатор у синтези тетрахидрофурана

Woerpel је приметрио да се реакције лактола који носе етарску групу на C4 положају завршавају са необичним стереохемијским исходом. На пример, у реакцији

алилтриметилсилана са тетрахидрофураном **109** који има на положају C4 бензилетарску групу као супституент настаје стереоизомер **110** у приносу од 94% са диастереомерним односом од 99:1 (**110:111**) (Схема 1.30.). Међутим, када се у положај C3 уместо бензилетарске групе стави метил група долази до тотално обрнуте ситуације. Наиме, тада се добија принос од 93%, али са обрнутим диастереомерним односом и то 5:95.^{59c}

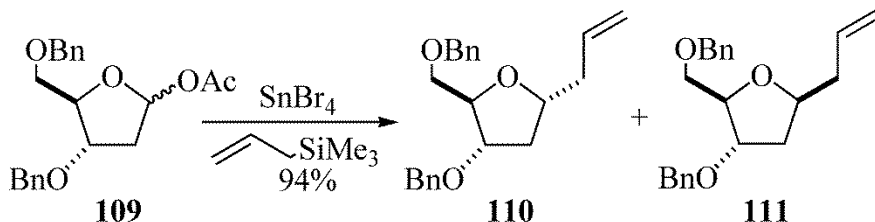


Схема 1.30. SnBr_4 као катализатор у синтези тетрахидрофурана

1.6. Тетрахидрофурани настали из ацикличних прекурсора

Иако се најчешће реакције за синтезе тетрахидрофурана одвијају преко нуклеофилне адиције на цикличне оксонијум јоне који настају из цикличних супстрата описано је и неколико веома занимљивих и корисних синтетичких трансформација које подразумевају употребу ацикличних супстрата из којих настају циклични оксонијум јони. На пример, у асиметричној синтези 2,5-дисупституисаних тетрахидрофурана, врши се редукција лактола који је генерисан *in situ* из γ -хидроксикетона, а који има у свом молекулу хирални сулфоксид.⁶¹

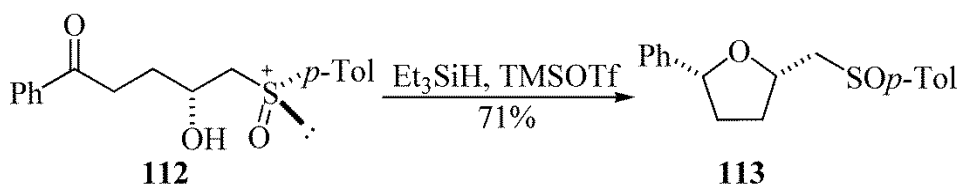


Схема 1.31. Синтеза тетрахидрофурана из ацикличних кетона

Као што је приказано на Схеми 1.31. ациклични кетон **112** прелази у 2,5-*cis*-дисупституисани тетрахидрофуран **113** у приносу од 71% са диастереомерним односом

86:14.^{61a} Стереоселективна синтеза супституисаних тетраhydroфурана може се вршити и преко [4+3] анелације између енол етара који су настали из β-кето естара и оксонијум јона који настају *in situ* из 1,4-дикарбонилних једињења.⁶²

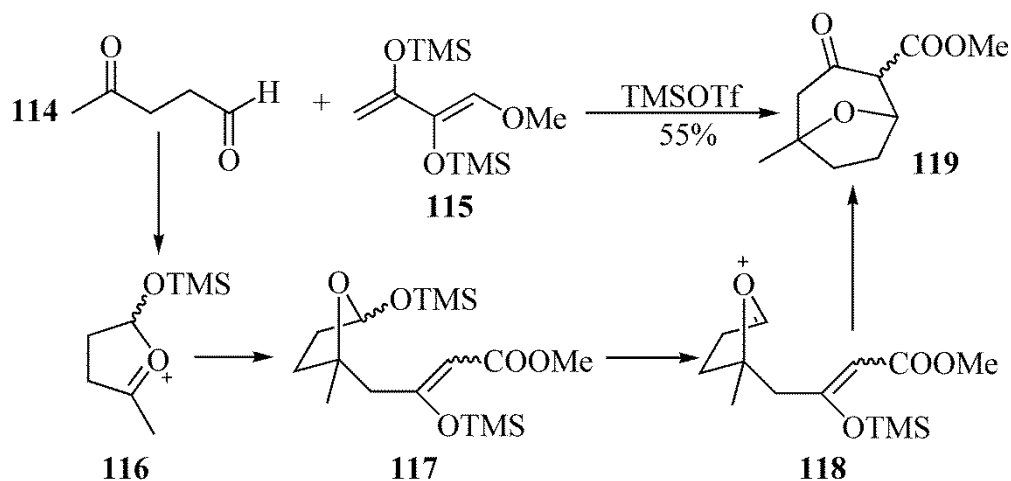


Схема 1.32. Синтеза бицикличних тетраhydroфурана

На Схеми 1.32. приказана је реакција 1,4-дикарбонилног једињења **114** и диена **115**, који у присуству каталитичких количина TMSOTf дају бициклични тетраhydroфуран **119** у приносу од 55% (Схема 1.32.).^{62a}

Ова реакција одвија се преко цикличног оксонијум јона (**116**), који пролази кроз међумолекулско „хватање“ од стране нуклеофилног диена, а све то с циљем да се награди интермедијер **117**. У наредној фази настаје оксонијум јон **118** преко којег настаје бициклични тетраhydroфуран **119**.

1.7. [3+2] Циклоадиције и реакције анелације

Веома моћна метода за изградњу тетраhydroфуранских деривата подразумева коришћење [3+2] циклоадиције. У овим трансформацијама настају 2 или 3 везе, два стереоцентра и један прстен у једном синтетичком кораку. Много различитих метода је развијено при чему су коришћене различите дво- и трокомпонентне реакције у којима учествују: епоксиди, циклопропани, карбонилни илиди и алкени.

1.7.1. [3+2] Циклоадиције карбонилних илида

Један занимљиви приступ синтези тетрахидрофурана преко [3+2] циклоадиције подразумева употребу родијумових соли као катализатора у реакцији диазо једињења са алдехидима и активираним алкенима.⁶³ На Схеми 1.33. приказана је реакција β -нитро-4-хлоростирена са диметил-диазомалонатом и 4-метилбензалдехидом у којој настаје тетрахидрофуран **121** у приносу од 76% и то као једини диастереоизомер.^{63c}

Занимљива је трансформација која је катализована родијум-ацетатом и која се одвија преко интермедијерног карбонилног илида (нпр. **120**) који настаје из диазо једињења и алдехида. Овај илид подлеже даљој реакцији преко [3+2] диполарне циклоадиције са алкенима.⁶⁴ Генерално, ове трансформације су ефикасне само са електрон-дефицирним алкенима (нпр. β -нитро-4-хлоростирен).

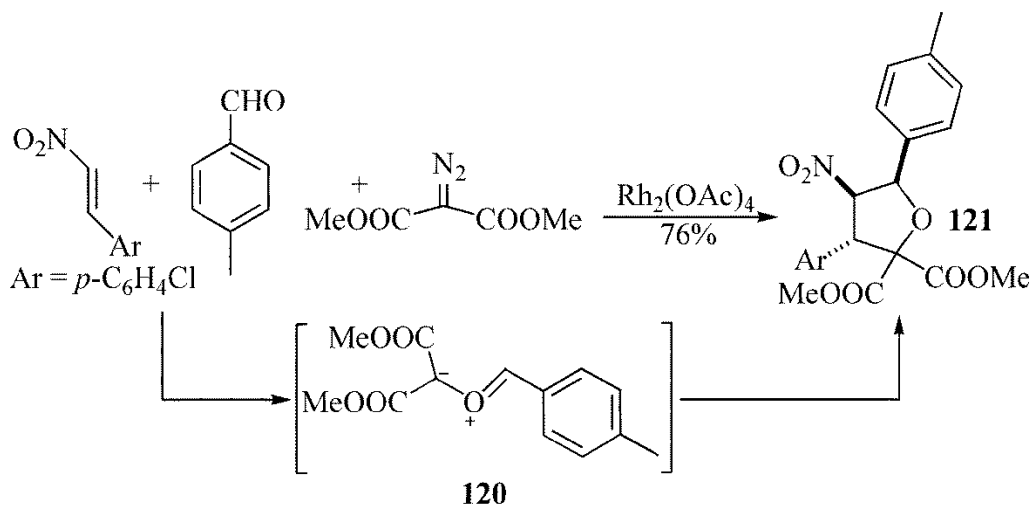


Схема 1.33. Родијумове соли као катализатори у синтези тетрахидрофурана

Међутим, Jamison је употребио алдехиде који имају карбонилни кластер кобалта. Ова метода даје шири спектар реактивности у синтезама тетрахидрофурана. Као што је приказано на Схеми 1.34. купловањем алдехида **122**, који је синтетисан из 2-октинала и $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, са диазо једињењем **123** и стиреном настаје тетрахидрофуран **124** у приносу од 46% са односом региоизомера од 82:18 и са диастереомерним односом 20:1 (Схема 1.34.).^{63e}

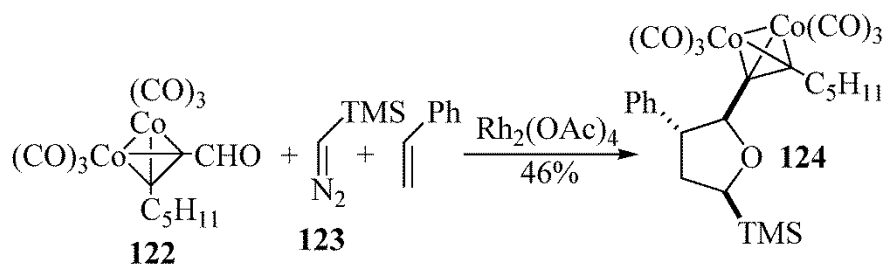


Схема 1.34. Родијумове соли као катализатори у синтези тетраhydroфурана са карбонилним кластером кобалта

Интрамолекуларско генерисање карбонилних илида из α -диазо кетона који имају карбонилне групе, а који затим подлежу интермолекуларској [3+2] циклоадицији такође је описано у литератури.⁶⁵ У реакцији α -диазо кетона **125** настаје тетраhydroфуран **127** у приносу од 77% након третмана са аленом у присуству $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ као катализатора. Ова реакција иде преко интермедијерног илида **126** (Схема 1.35.).^{65a}

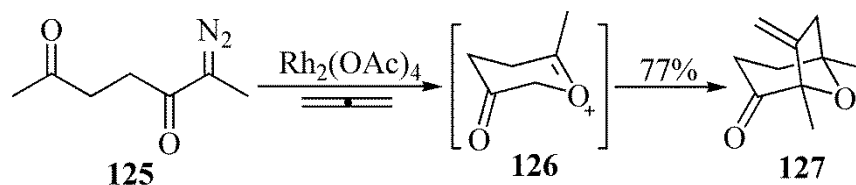


Схема 1.35. Употреба алена у родијум-катализованој синтези тетраhydroфурана

Padwa је развио методу за добијање тетраhydroфурана у којој се истовремено генерише и „хвата“ карбонилни илид.⁶⁴ Схемом 1.36. објашњена је оваква методологија.

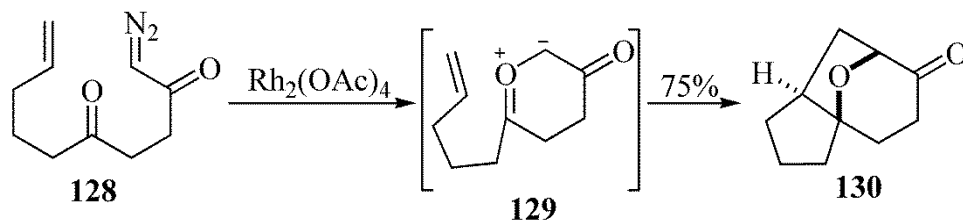


Схема 1.36. Родијум-катализована синтеза тетраhydroфурана из диазо кетона

Као што је приказано, α -диазо кетон **128** у присуству каталитичких количина $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ даје тетраhydroфуран **130** у приносу од 75%. Ова трансформација се одиграва преко интермедијерног илида **129**.⁶⁶ Ове реакције су изведене и помоћу хиралних

комплекса родијума,⁶⁷ а могу се користити у синтезама низа занимљивих природних производа.⁶⁴

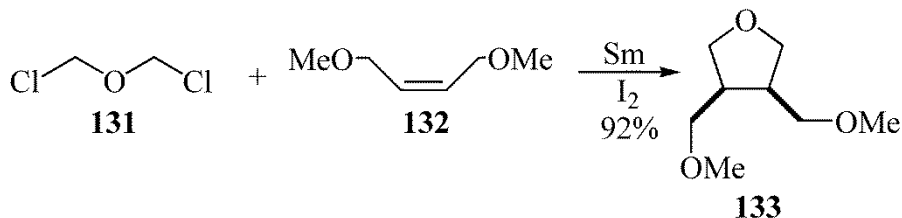


Схема 1.37. SmI₂ као катализатор у синтези тетраhydroфурана

Алтернативни приступ за генерисање карбонилних илида којим се избегава употреба диазо једињења, а у којем у реакцији учествују *bis*(хлорометил)етар и SmI₂ (настаје *in situ* из Sm и I₂) или Mn/PbCl₂ такође је описан у литератури.⁶⁸ На пример, у реакцији етра **131** са алкеном **132** настаје тетраhydroфурански дериват **134** у приносу од 92% и то као једини диастереоизмер (Схема 1.37.).^{68a} Реакције супституисаних *bis*(хлорометил)етара такође дају одличне приносе, али је диастереоселективност знатно лошија него код већ поменутог примера.

У трокомпонентној синтези тетраhydroфурана, карбонилни илиди генеришу се из α-јодо-силилетара (нпр.**134**) у присуству SmI₂, а све се одиграва преко [3+2] циклоадиције.⁶⁹ Ова метода веома је ефикасна са неактивним алкенским диполарофилима попут једињења **135**, које са силилетром **134** даје тетраhydroфуран **136** у приносу од 65% и диастереомерним односом 95:5 (Схема 1.38.).

Међутим, овај синтетички поступак ограничен је искључиво за добијање тетраhydroфурана који имају идентичне супституенте на положају C2 и C5. Механизам ове реакције није разјашњен. У сличној реакцији описано је коришћење каталитичког система Mn/PbCl₂ уместо SmI₂.⁷⁰

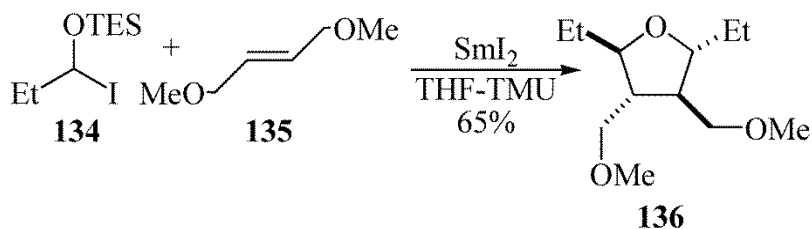


Схема 1.38. SmI₂ као катализатор у синтези тетраhydroфурана из алкенских диполарофила

1.7.2. [3+2] Анелације крутих система

Неколико интересантних [3+2] анелација за синтезу тетрахидрофурана укључују употребу крутих прстенова као супстрата. На пример, 2-винил епоксиди су употребљени као полазна једињења у паладијум-катализованој [3+2] анелацији са активираним алкенима⁷¹ или енолима насталих из малоната.⁷²

На Схеми 1.39. приказана је реакција супституисаног епоксида **137** са једињењем **138** у присуству паладијумовог катализатора. У овој реакцији настаје тетрахидрофуран **139** у приносу од 66% и са диастереомерним односом 2:1.

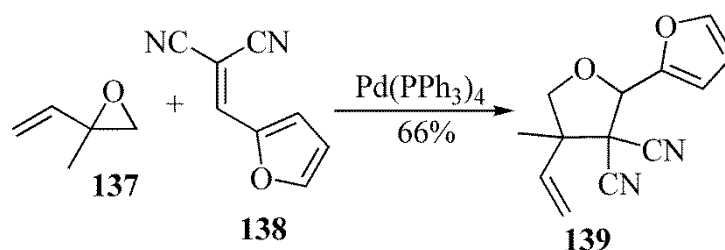


Схема 1.39. Паладијум-катализована синтеза тетрахидрофурана

Епоксиди се такође користе у радикалским [3+2] анелацијама које су катализоване прелазним металима.⁷³ На Схеми 1.40. приказан је пример овакве реакције.

У реакцији једињења **140** са каталитичким системом $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Zn}$ добија се бициклични производ **141** у приносу од 60% са диастереомерним односом 4:1.^{73a}

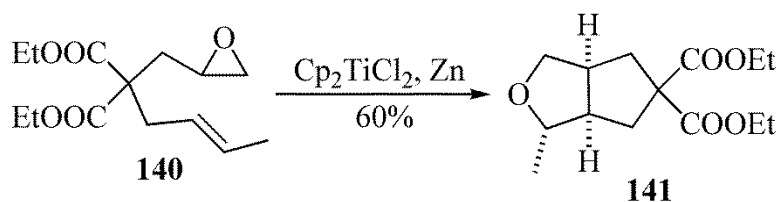


Схема 1.40. Добијање тетрахидрофурана радикалским путем

Интермолекулске реакције алкена са епоксидима, а које се одвијају преко радикалских интермеђијера такође су описане у литератури.⁷⁴ Иако је

диастереоселективност у многим од ових реакција веома скромна, метода је веома атрактивна због разноликости производа који се могу синтетисати.

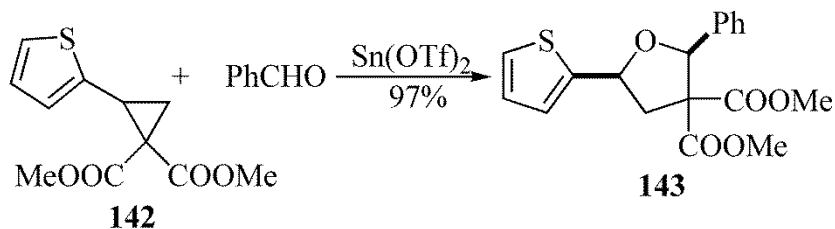


Схема 1.41. Трифлати калаја као катализатори у синтези тетрахидрофурана

Циклопропани су такође коришћени у трокомпонентим синтезама у [3+2] анелационим реакцијама које дају тетрахидрофуранске производе.⁷⁵ На пример, у реакцији циклопропанског деривата **142** са бензалдехидом у присуству $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ као катализатора добија се тетрахидрофуран **143** у приносу од 97% са диастереомерним односом 20:1 (Схема 1.41.).^{75a} Претпоставља се да ова реакција започиње отварањем циклопропанског прстена које је катализовано Lewis-овом киселином. Затим долази до реакције између новонасталог стабилног карбенијум јона са алдехидом. Ове трансформације су ограничене на активирание циклопропанске системе које имају арил групе као супституенте.

1.7.3. [3+2] Анелације алилсилана

Реакције [3+2] анелације између алилсилана и алдехида или других карбонилних деривата првобитно су развијене 1991. године од стране Панек-а⁷⁶ и доста се примењују за синтезу тетрахидрофурана.⁷⁷

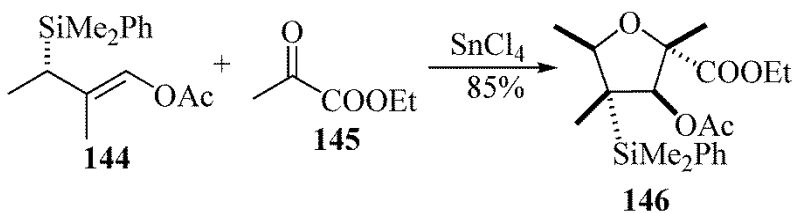


Схема 1.42. Синтеза тетрахидрофурана из функционализованих алилсилана и кетоестера

У свом раду Woerpel је извршио анелацију функционализованог алилсилана **144** са α -кетоестром **145** и на тај начин синтетисан је тетрахидрофуран **146** у приносу од 85% (Схема 1.42.).⁷⁸

Roush је извео мултикомпонентну синтезу тетрахидрофурана која је заснована на [3+2] анелацији алилсилана.⁷⁹ У овој методи два алдехида реагују са (*E*)- γ -(диметилфенилсилил)-алилборонатом **147**. Прва фаза реакције обухвата реакцију естра **147** са хидроцинамил алдехидом, затим добијени алкохол после заштите хидроксилне групе даје етар **148** у приносу од 81%.^{79e} У следећој фази реакције добијени етар реагује са α -бензилокси-ацеталдехидом у присуству $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и тако настаје тетрахидрофуран **149** у приносу од 78% и диастереомерним односом 20:1 (Схема 1.43.). Кетони који имају α -карбонилну групу (нпр. 2,3-бутандион) такође се могу користити и то уместо алдехида у циљу обезбеђивања високосупституисаних производа.^{79e} Међутим, и α,β -епоксиетри су такође коришћени као електрофилне компоненте у овим трансформацијама.⁸⁰

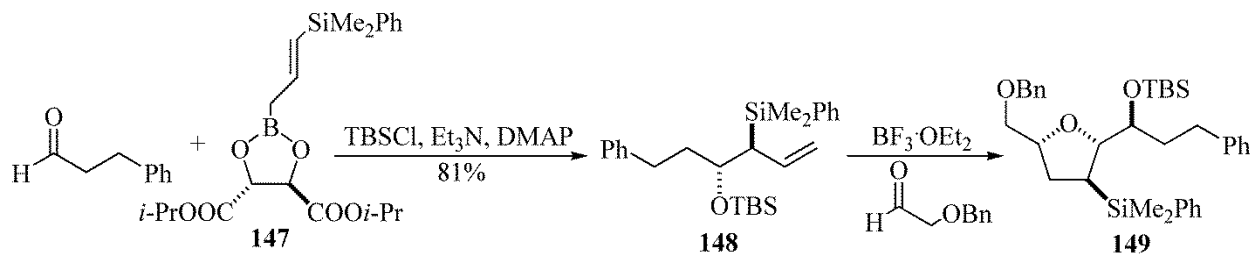


Схема 1.43. Двостепена синтеза тетрахидрофурана из алилбороната

У већини [3+2] анелација које су катализоване Lewis-овим киселинама алилсилани у реакцији са карбонилним једињењима граде интермедијерни карбокатион. Међутим, у неколико случајева настали интермедијерни карбокатион буде „ухваћен“ од стране другог нуклеофила.

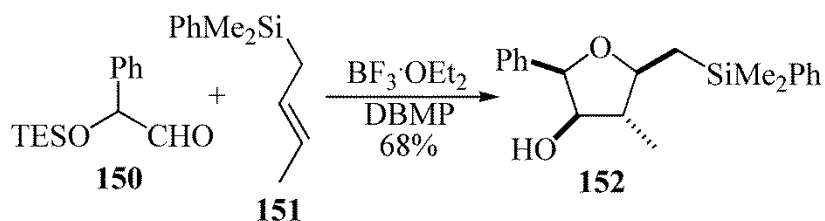


Схема 1.44. Синтеза тетрахидрофурана из кротилсилана

На пример, Angle је извео реакцију кротилсилана **151** са α -силилокси алдехидом **150** и тако је синтетисао тетрасупституисани тетраhydroфуран **152** у приносу од 68%, док је диастереомерни однос низак и износи 4:1 (Схема 1.44.).⁸¹ Сличне реакције укључују алдехиде који у молекулу имају ацетонидни део,⁸² и алилсилане као нуклеофиле који садрже силилетар као супституент.⁸³

1.8. Метал-катализоване адиције или реакције инсертације диазо једињења

Осим корисности [3+2] циклоадиционих реакција које су већ описане, карбеноиди прелазних метала који настају при метал-катализованом разлагању диазо једињења су такође важни у процесима стварања нових C-H веза у синтезама које дају тетраhydroфуранске производе. На пример, Taber је описао родијум-катализовану синтезу 2,3,5-трисупституисаних тетраhydroфурана из γ -алкокси- α -диазо естара.⁸⁴ Као што је приказано на Схеми 1.45. у реакцији диазо једињења **153** у присуству каталитичких количина $Rh_2(OAc)_4$ добија се тетраhydroфуран **154** у приносу од 92% и са диастереомерним односом 3:1.^{84b} Стереоселективност се може повећати уколико се група са електрон-привлачним особинама налази на месту инсертовања C-H везе. Ова методологија је примењена у тоталној синтези (-)-*trans*-цембранолида⁸⁵ и хидриндена.⁸⁶

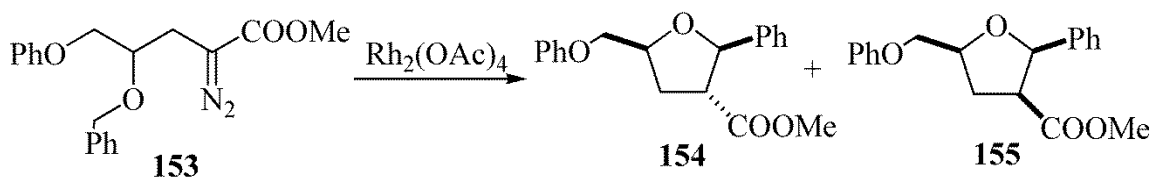


Схема 1.45. Родијум-катализована реакција инсертације диазо једињења

Познато је да карбеноиди прелазних метала који настају из α -диазокарбонила реагују са етрима уз пратеће формирање оксонијум илида који су корисни интермедијери у синтезама тетраhydroфурана. Приликом [2,3]-сигматропног премештања оксонијум илида (нпр. **157**) добијају се тетраhydroфуран-3-они.^{87,88} Асиметричне варијанте ове методе такође су развијене.⁸⁹ На примеру приказаном на Схеми 1.46. естар **156** са каталитичким количинама комплекса $Cu(MeCN)_4PF_6$ и хиралног диимина као лиганда даје

тетрахидрофуран-3-он **158** у приносу од 62% и скромним енантиомерним вишком који износи 57%.^{89a}

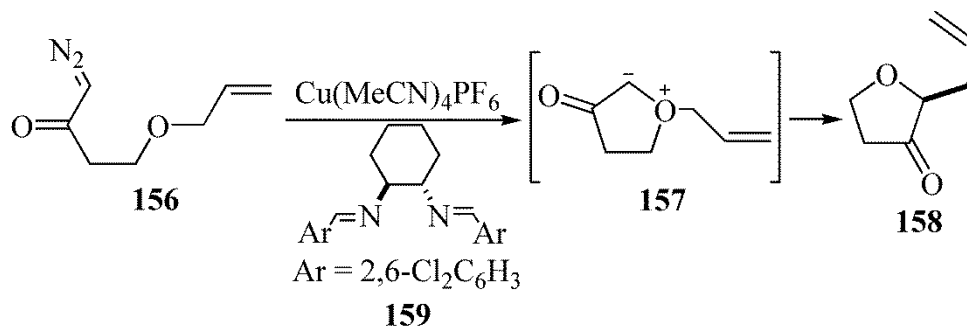


Схема 1.46. Комплекс бакра као катализатор у синтези тетраhydroфурана

Оксонијум илиди генерисани преко интермолекулских бакар-катализованих реакција α -диазоестара са оксетаном подлежу експанзији прстена, а као последица тога настаје тетраhydroфурански производ.

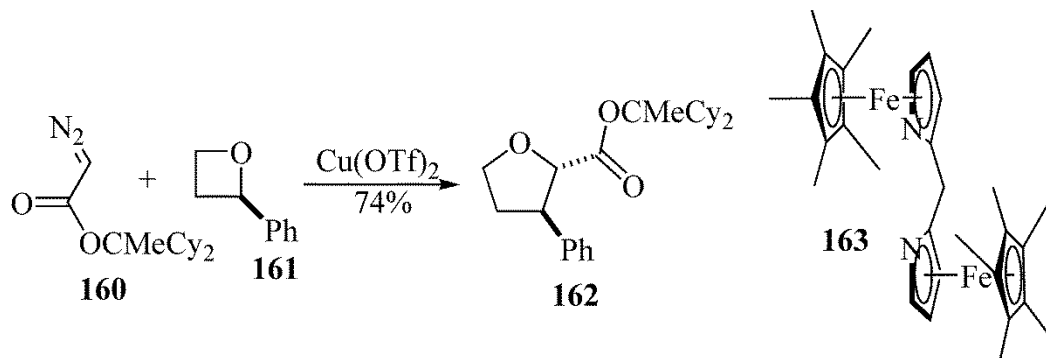


Схема 1.47. Бакар-катализована синтеза тетраhydroфурана из оксетана

Раније студије у овој области спровели су Nozaki и Noyori, који су показали да се 2-фенилоксетан конвертује у 2-карбометокси-3-фенилтетраhydroфуран након третмана са метил-диазоацетатом у присуству бакра као катализатора.⁹⁰ Такође, објављена је и примена неколико врло селективних хиралних катализатора који врше експанзију великог броја оксетана у добром приносу са великом диастереоселективношћу и енантиселективношћу.⁹¹

На пример, у реакцији једињења **161** са диазоестром **160** у присуству соли бакра као катализатора и хиралног лиганда **163** добијен је тетраhydroфуран **162** у приносу од

74% са диастереомерним односом од 95:5 и 98% енантиомерног вишка (Схема 1.47.).^{91c} Иако је добијена висока селективност, ова трансформација је ограничена на оксетане који имају супституенте који стабилизују катјон.

1.9. Адиције на коњугованим системима

Развијено је неколико различитих стереоселективних метода за синтезу тетрахидрофурана, које укључују коњуговану адицију алилних- или пропаргилних- алкохола на Мајклове акцепторе.^{92,145a} Нитроалкени се често употребљавају као акцепторска компонента у овим реакцијама.⁹³⁻⁹⁶

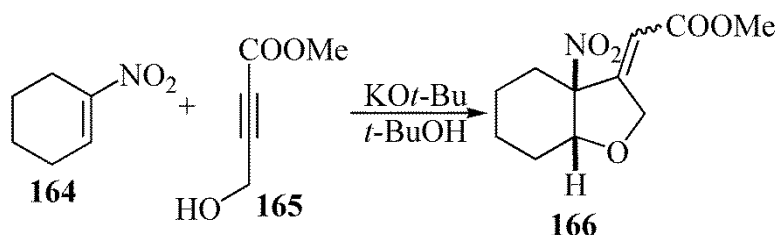


Схема 1.48. Синтеза тетрахидрофурана из пропаргил-алкохола и нитроалкена

На пример, у реакцији нитроалкена **164** са пропаргилним алкохолом **165** настаје тетрахидрофуран **166** у квантитативном приносу и то као смеша *E/Z* изомера (Схема 1.48.).^{94b}

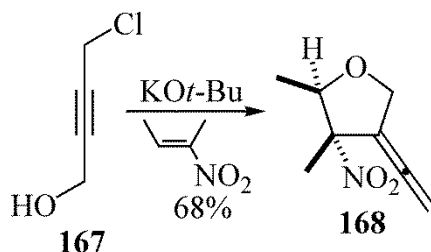


Схема 1.49. Синтеза тетрахидрофурана преко окси-Мајклове адиције

Такође је описана и двострука Мајклова адиција γ -хидроксиенона у синтези тетрахидрофурана.⁹⁷ Duclere је урадио синтезу тетрахидрофурана преко окси-Мајклове адиције пропаргил-алкохола на нитроалкене. Овај процес није стереоспецифичан, али је

диастереоселективан.^{94a,98} На пример, једињење **167** у реакцији са (*E*)-2-нитро-2-бутеном даје тетрахидрофуран **168** у приносу од 68% (Схема 1.49.).⁹⁸

Алкилиден малонати такође се могу користити као Мајклови акцептори у реакцијама које су катализоване паладијумовим^{99,100} или цинковим¹⁰¹ комплексима. На пример, Valme је запазио да паладијум-катализована реакција пропаргил алкохола **170** са алкилиден дериватима малоната **169** генерише 3-метилен-тетрахидрофуран **171** са приносом од 92%, али са оскудном диастереоселективношћу (Схема 1.50.).^{99a}

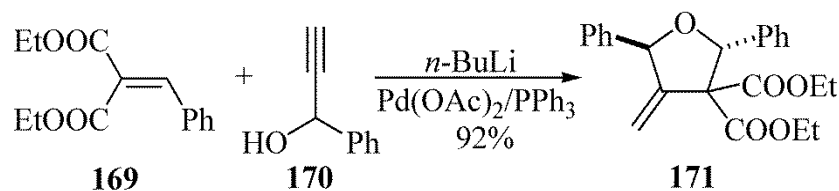


Схема 1.50. Алкилиден малонати као Мајклови акцептори у синтези тетрахидрофурана

Valme је такође описао трокомпонентну синтезу високо супституисаних тетрахидрофурана из алкилиден малоната, алилних алкохола и арил-халогенида.¹⁰² Као што је приказано, реакцијом алкилиден малоната **169** са јодобензеном и алил-алкохолом **172** у присуству КН и каталитичке количине $\text{Pd}(\text{dppe})_2$, добија се тетрахидрофуран **173** у приносу од 60% (Схема 1.51.). Такође су описане и трансформације које укључују примарне и секундарне пропаргил-алкохоле и у оба случаја добијају се тетрахидрофурани са скромном диастереоселективношћу.^{102b} Сличну методу која укључује употребу алил-хлорида уместо арил-бромида публиковао је Lu.¹⁰³

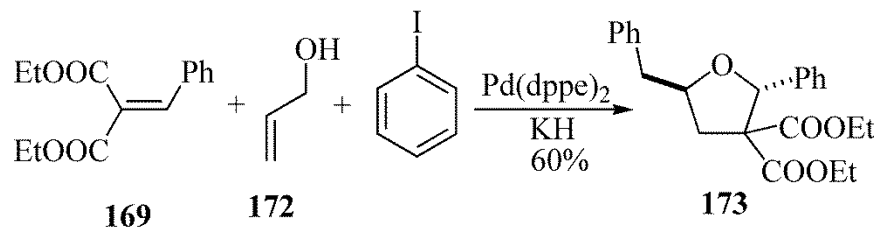


Схема 1.51. $\text{Pd}(\text{dppe})_2$ као катализатор у синтези тетрахидрофурана

Yamamoto је извео паладијум-катализовану реакцију алилних алкохола који имају карбонат на положају С-4 са алкилиден малонатним дериватима и тако је синтетисао супституисане 3-винилтетрахидрофуранске деривате у добром приносу са умереном

стереоконтролом.¹⁰⁴ Као што је приказано на Схеми 1.52. алилни алкохол **174** у реакцији са једињењем **175** у присуству Pd(dppe)₂ као катализатора обезбеђује тетрахидрофуран **176** у приносу од 72%.

Употребом катализатора који носе хиралне фосфинске лигане добијају се 3-винилтетрахидрофурани са 92% енантимерног вишка.

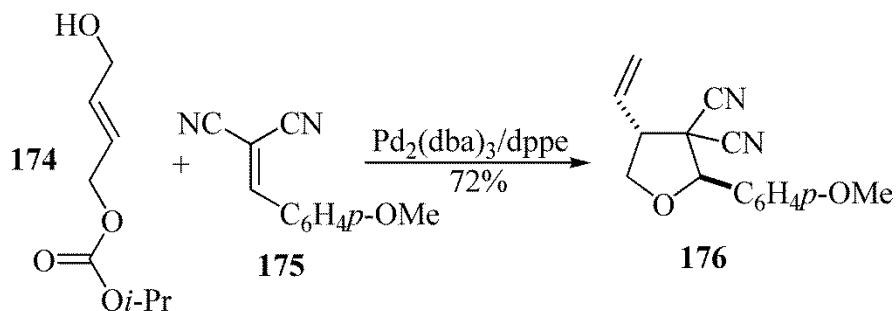


Схема 1.52. Pd(dba)₃/dppe као катализатор у синтези тетрахидрофурана

1.10. Оксидација алкена, диена и полиена

Метода оксидативне циклизације 1,5-диена којом се добијају хидроксиловани тетрахидрофурани првобитно је објављена пре 50 година¹⁰⁵ и интензивно је коришћена у синтези сложених молекула.^{3,5a,c,106} Многе од ових метода имају ограничену употребу јер захтевају стехиометријске количине оксиданаса попут KMnO₄ или OsO₄.

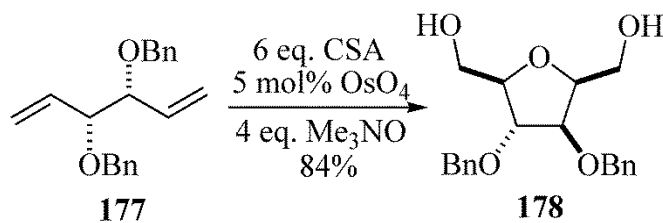


Схема 1.53. Синтеза тетрахидрофурана из симетричних диена

Међутим, велики напори су усмерени ка развоју каталитичких модификација ових реакција.¹⁰⁷ На пример, једну од модификованих процедура предложио је Donohoe који је

извршио конверзију једињења **177** до тетраhydroфурана **178** у приносу од 84% и то помоћу каталитичких количина OsO₄ (Схема 1.53.).^{107a}

Многе раније студије оксидативне циклизације диена биле су фокусиране на трансформације у којима долази до настанка једног хетероцикличног прстена. Међутим, у многим радовима приказана је стереоселективна синтеза *bis-*, *tris-* и политетраhydroфурана из полиена.¹⁰⁸ На пример, RuO₄-катализована оксидација сквалена **179** даје пентатетраhydroфуран **180** у приносу од 50% (Схема 1.54.).^{108a} У овој импресивној трансформацији настаје 12 нових веза и 10 стереоцентра у једном синтетичком кораку. Оксидативном циклизацијом 1,4-диена добијају се 2,3,5-трисупституисани тетраhydroфурани у скромним приносима и са скромном региоселективношћу.¹⁰⁹

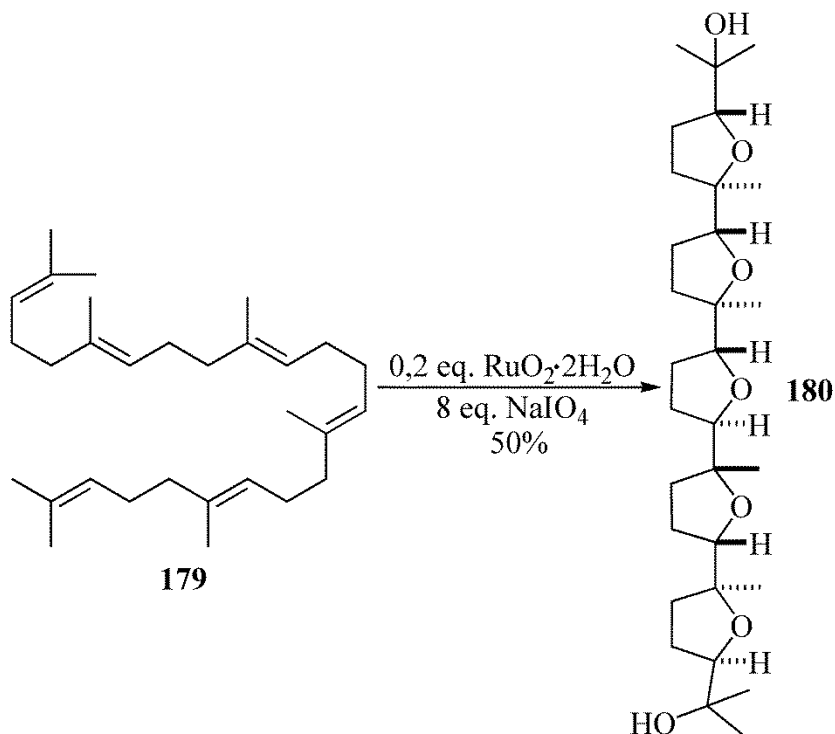


Схема 1.54. Синтеза политетраhydroфурана из сквалена

Оксидативне циклизације γ -хидроксиалкена и полиена такође се користе у синтези тетраhydroфурана.^{5a,c} На пример, McDonald је описао Re-катализовану оксидативну циклизацију хидрокси алкена **181** у којој настаје тетраhydroфуран **182** у приносу од 84% и то као једини диастереоизомер (Схема 1.55.).¹¹⁰ Још неки оксиданси су коришћени за оксидативно затварање тетраhydroфуранских прстенова, као на пример: Ti,¹¹¹ Cr,^{110b,112}

Tl,¹¹³ и V¹¹⁴ који, осим што су коришћени за ове трансформације, коришћени су и за електрохемијске оксидације у енолетре.¹¹⁵

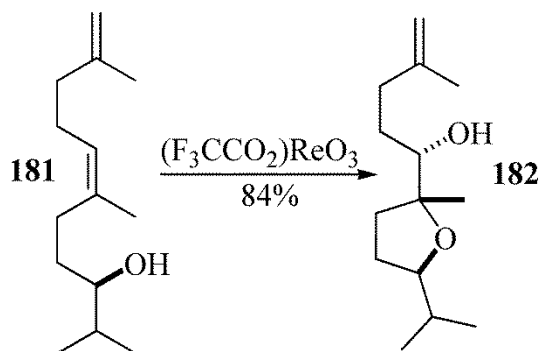


Схема 1.55. Ренијум-катализована синтеза тетрахидрофурана

Оксидативна циклизација циклохексен-диола **183** постигнута је коришћењем другачије стратегије за оксидативну циклизацију. Као што је приказано у наставку, коришћењем модификованог поступка Schreiber-ове озонлизе¹¹⁶ долази до ефикасне конверзије диола **183** до бицикличног једињења **184** у приносу од 75% и са диастереомерним односом 4:1 (Схема 1.56).¹¹⁷

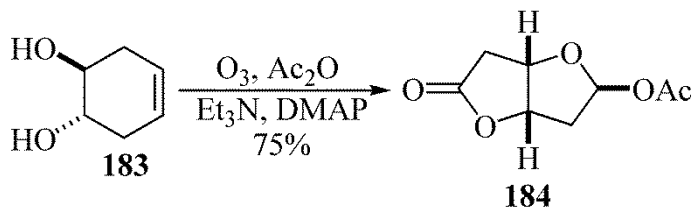


Схема 1.56. Синтеза бицикличних тетрахидрофурана преко озонлизе диола

1.11. Оксидативна циклизација незасићених алкохола

Паладијум-катализована оксидативна циклизација незасићених алкохола до 2-винилтетрахидрофуранских деривата првобитно је описана од стране Hosokawa-е 1976. године.¹¹⁸ Као што је приказано, алкенол **185** у присуству каталитичких количина $Pd(OAc)_2$ и у присуству стехиометријске количине $Cu(OAc)_2$ у атмосфери кисеоника даје тетрахидрофуран **187** у скромном приносу (40%), али са одличном

диастереоселективношћу (Схема 1.57.). Претпоставља се да ова реакција иде преко интермедијера **186**. Овај интермедијер подвргава се β -хидридној елиминацији и тако настаје тетраhydroфуран **187**. Стехиометријска количина бакра као адитива служи да изврши реоксидацију Pd(0) до каталитички активне врсте, тј. до Pd(II). Историјски гледано, оксипаладовање је корак који се по претпоставци одиграва преко *anti*-адисије. Међутим, најскорија истраживања механизма указују да је такође прихватљиво *syn*-оксипаладовање.¹¹⁹

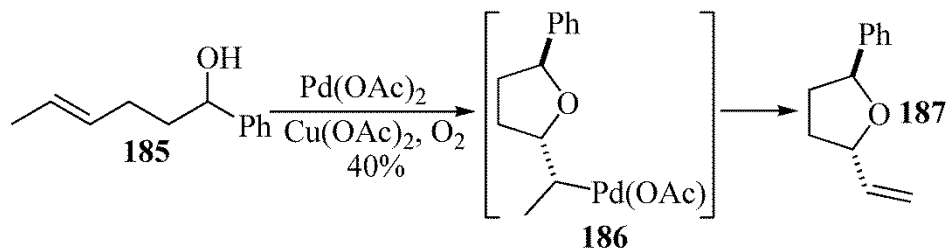


Схема 1.57. Двоструко катализована синтеза тетраhydroфурана

Неке студије у овој области усмерене су на развој катализатора и услова реакције који не захтевају коришћење бакра. Овим се олакшава обрада и смањује се количина нежељених производа.

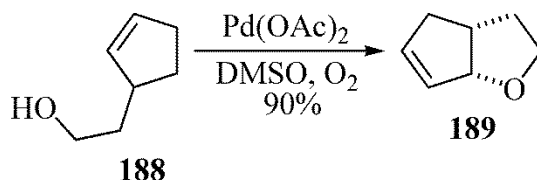


Схема 1.58. Синтеза тетраhydroфурана из алкенола

Један приступ је био да се искористи молекулски кисеоник у диметил-сулфоксиду као растварачу за Pd(0)-Pd(II) оксидацију.¹²⁰ Овакви услови су примењени за трансформацију алкенола **188** до етра **189** у приносу од 90% и са диастереоселективним односом од 20:1 (Схема 1.58.).^{120b}

Као алтернативу, Stolz је развио оксидативну циклизацију γ -хидроксиалкена, која користи каталитички систем Pd(TFA)₂/пиридин у присуству атмосферског кисеоника, док употреба диметил-сулфооксида као растварача није потребна.^{119a,b} Реакцијом са Схеме 1.58. добијени су различити спироциклични или бициклични тетраhydroфурански производи у

приносима од 60-93%.¹¹⁹ На Схеми 1.59. приказан је један пример ове реакције у којој се врши циклизација алкохола **190** до тетрахидрофурана **191** у приносу од 60%.^{119b} Велики број истраживачких група је такође укључен у развој сродних енантиселективних метода оксидативне циклизације, које пружају могућност за синтезу бензофуранских једињења.^{119b, 121}

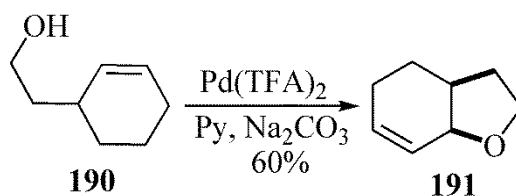


Схема 1.59. Pd(TFA)_2 /пиридин као каталитички систем у синтези тетрахидрофурана

1.12. Хидроетерификација алкена

1.12.1. Хидроетерификације преко кисеониковог радикала

Хидроетерификације алкена које се одигравају преко кисеоникових радикала су корисне методе за формирање тетрахидрофуранских једињења. Радикали кисеоника обично се генеришу путем хомолизе слабих кисеоник-хетероатом веза. Настали радикали подлежу веома брзо 5-*exo*-циклизацији дајући тетрахидрофуранске производе.¹²²

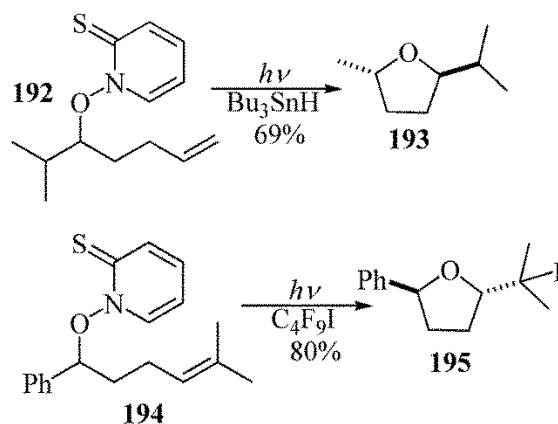


Схема 1.60. Фотолитичка синтеза тетрахидрофурана

На пример, као што је приказано на Схеми 1.60. конверзија *N*-алкоксипиперидин-тиона **192** до тетрахидрофурана **193**, одвија се у приносу од 69% и са умереном диастереоселективношћу (69:31).¹²³ Ова методологија је проширена на синтезу 1'-бромо- и 1'-јодотетрахидрофурана.¹²⁴ У реакцији фотолизе једињења **194** у присуству C₄F₉I настаје тетрахидрофуран **195** у приносу од 80%, док диастереомерни однос износи 71:29 (Схема 60). Супституисани тетрахидрофурани такође се могу формирати 5-*exo*-циклизацијом алкокси радикала.¹²⁵ На пример, третманом једињења **196** са Bu₃SnH и AIBN добија се производ **199** у приносу од 64%, а диастереомерни однос износи 3,3:1 (Схема 1.61.). Ова трансформација се одвија преко винил радикала **197**, у ком долази до интрамолекулске апстракције водоника из алкохолне групе уз настанак **198**. Овај радикал пролази кроз 5-*exo*-циклизацију и тако настаје тетрахидрофурански производ **199**.

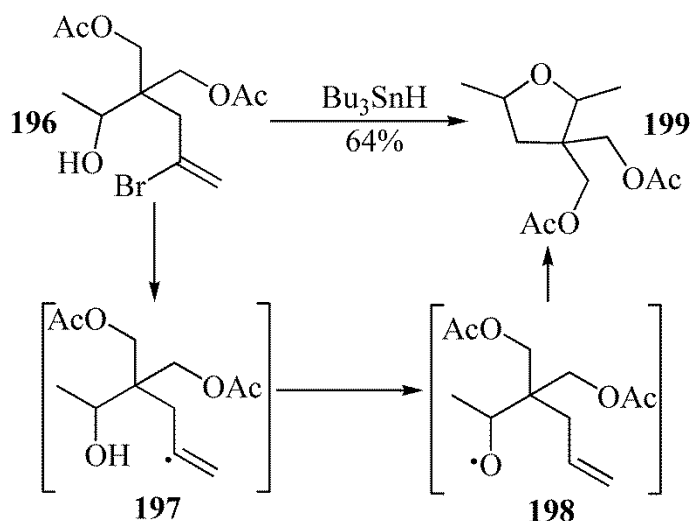


Схема 1.61. Синтеза тетрахидрофурана преко винил радикала

1.12.2. Хидроетерификације преко карбокатиона

Веома важна реакција за добијање тетрахидрофурана из алкена је реакција интрамолекулске адиције ОН групе. Међутим, ове трансформације су често ограничене, јер захтевају киселине као катализаторе. Алтернативни начин развијен је од стране Носоми-ја који укључује Brønsted-ове или Lewis-ове киселине за циклизацију γ -

хидроксивинилсилана.¹²⁶ Репрезентативни пример ове реакције је реакција силана **200** који у присуству TiCl_4 даје 2,5-*trans*-дисупституисани тетрахидрофуран **203** у приносу од 89% и са диастереомерним односом од 9:1 (Схема 1.62.).¹²⁷

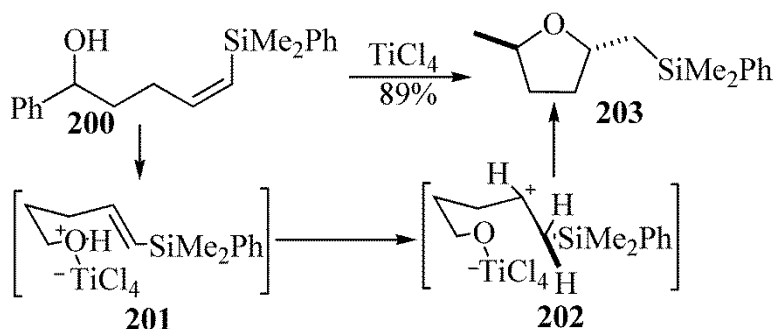


Схема 1.62. TiCl_4 као катализатор у синтези тетрахидрофурана из силана

Претпоставља се да ова реакција иде преко протонваног интермедијера **201**. Затим долази до интермолекулског протоновања двоструке везе приликом којег настаје интермедијер **202**. Изотопским обележавањем са деутеријумом доказано је да се адисија одиграва са *syn*-селективношћу, а ове реакције су такође ефикасне за синтезу 2,5-*trans*-, 2,4-*cis*- и 2,3-*trans*-дисупституисаних тетрахидрофурана од (*Z*)-винил силана као супстрата.¹²⁷ Реакције анелације (*Z*)-силлил-*bis*-хомоалилних алкохола користе се за стереоселективне синтезе тетрахидрофурана и катализоване су Brønsted-овим киселинама.¹²⁸

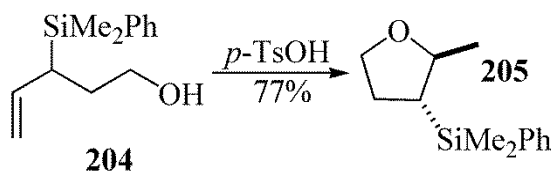


Схема 1.63. Селективна синтеза тетрахидрофурана катализована са *p*-TsOH

На пример, у реакцији једињења **204** са каталитичком количином *p*-TsOH настаје тетрахидрофуран **205** у приносу од 77% и то као једини диастереоизомер (Схема 1.63.).^{128a} Силлил група има двоструку улогу у овим реакцијама, јер служи за стабилизацију карбокатјона преко σ - π коњугације, а такође олакшава селективни нуклеофилни напад на карбокатјон, а као последица тога настаје један дистереоизомер.

1.13. Халоетерификације, меркуриоетерификације и селеноетерификације алкена

Реакције халоетерификације, меркуриоетерификације и селеноетерификације најчешће су употребљаване у синтезама тетрахидрофурана, као и у синтезама природних производа. На пример, кључни корак у синтези рубреанолида који су предложили Fujioka и Kita укључује двоструку јодоетерификацију ацетала **206** из ког настаје бициклични тетрахидрофуран **207** приносу од 80% са диастереомерним односом од 3,5:1 (Схема 1.64.).¹²⁹ Даљом функционализацијом производа **207** добијен је природни производ **208**. Ове трансформације нашле су веома велику примену у синтетичкој хемији.^{5,130,131}

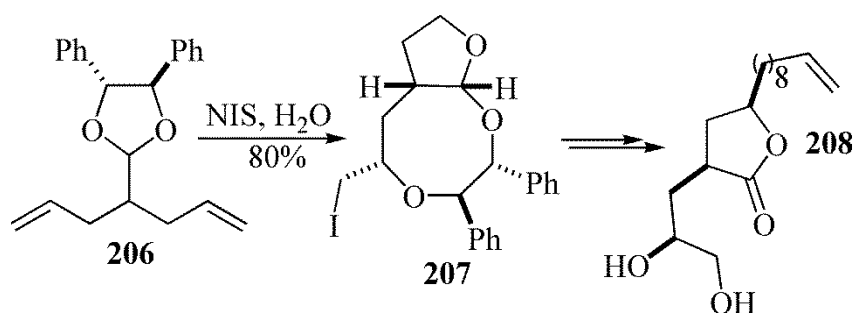


Схема 1.64. Синтеза рубреанолида из ацетала

1.13.1. Реагенсом-контролисана хемо- и региоселективност

Неколико студија било је фокусирано на питање хемоселективности или региоселективности у електрофилним реакцијама етерификације супстрата који садрже више нуклеофилних група.^{132,133} Од значаја је поменути електрофилну циклоетерификацију коју је предложио Castillon. Наиме, електрофилна циклоетерификација деривата 4-пентен-1,2,3-триола **209** може се извршити било *5-exo* или *5-endo* начином уз одговарајући избор електрофилног реагенса и заштитне групе за примарну алкохолну групу.¹³³

Као што је приказано испод (Схема 1.65.), циклизација *5-exo* типа фаворизује се са супстратом код којег је примарна алкохолна група слободна (незаштићена) (**217a**) при

јодоетерификационим и селеноетерификационим условима дајући тако тетра hidroфуран **212** и **213**.

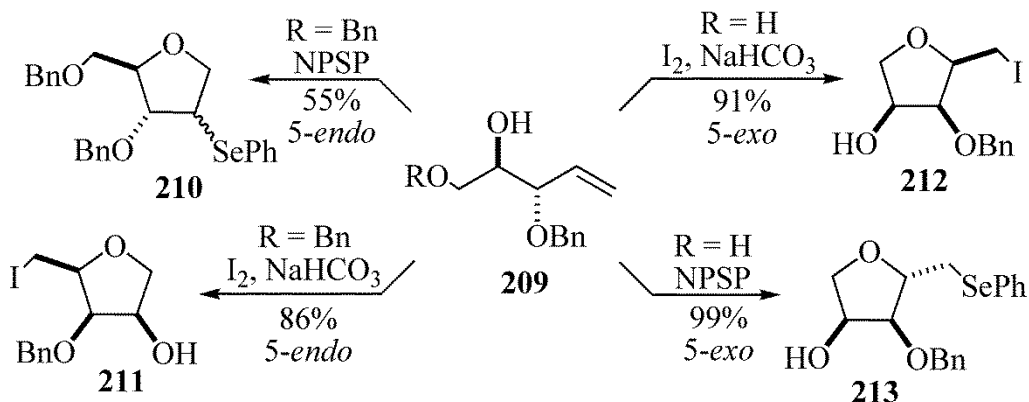


Схема 1.65. 5-*exo*- и 5-*endo*- циклизација алкенола при различитим реакционим условима

Код реакције циклизације када је заштићена примарна алкохолна група у супстрату **209** јодоетерификација иде преко 5-*exo* циклизационог пута да би се добио производ **211**, док је производ 5-*endo* циклизационог пута **210** добијен је селеноетерификацијом. Селективност при *endo*- и *exo*-циклизацији проучавани су и на молекулском нивоу.¹³⁴

1.13.2. Асиметричне селено- и халоетерификације

Знатан напор је посвећен развоју енантиселективних селено- и халоетерификационих реакција.¹³⁵ Велики број различитих нерацемских селенских реагенаса су синтетисани, а њихова хиралност проистиче из: деривата фероцена,¹³⁶ C₂-симетричних ароматичних група,¹³⁷ хиралних бензилетара или тиоетара¹³⁸ и камфора као субјединица.¹³⁹ Реагенси који су базирани на хиралној аминској компоненти такође добро утичу на асиметричност селеноетерификација са високом енантиселективношћу.¹⁴⁰

На пример, у реакцији алкенола **214** са хиралним арилселенил-хексафлуорофосфатом који је добијен реакцијом диселенида **215** са Br₂ и AgPF₆, даје тетраhydroфуран **216** у приносу од 86% и са 98% диастереомерног вишка (Схема 1.66).^{140b}

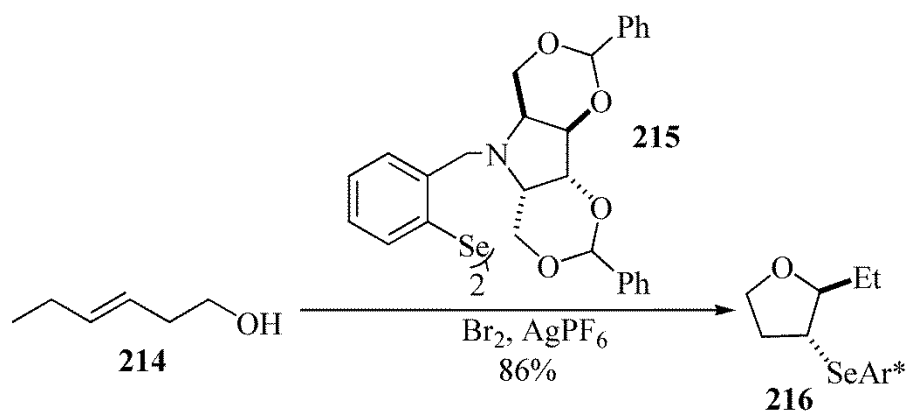


Схема 1.66. Синтеза тетраhydroфурана са селеном у бочном низу

Иако су синтетисани многи реагенси чија је улога да доведу до асиметричне селеноетерификације, асиметричне јодоетерификације су прилично ретке. Kang је описао енантиселективну синтезу тетраhydroфурана путем јодоетерификације која је изведена у присуству хиралног Co(III) -селен комплекса као катализатора (**218**) или хиралног BINOL-дериватизованог титанијумског катализатора.¹⁴¹ На пример, Co(III) -катализована јодоетерификација (*Z*)-4-пентенолских деривата (**217**), даје тетраhydroфуранске производе **219** у приносу од 83-94% са 64-90% енантимерног вишка (Схема 167.).^{141a} Слични приноси и енантиселективност добијени су у асиметричним меркуриоциклизацијама, које су катализоване хиралним Hg(II) -*bis*-оксазолинским комплексом.¹⁴²

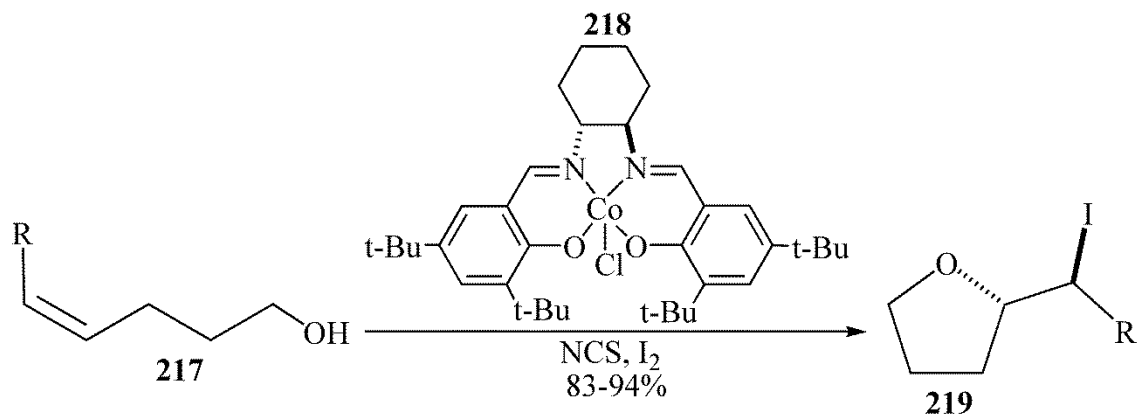


Схема 1.67. Хирални Co(III) -селен комплекс као катализатор у синтези тетраhydroфурана

НАШИ РАДОВИ

Увод

Циклофункционализација алкенола са селенским реагенсима позната је као фенилселеноетерификација. Ова реакција је нашла примену у разним гранама хемије, а нарочито се користи у тоталним синтезама.¹⁴³⁻¹⁵¹ Нагли развој хемије органоселенских једињења приписује се особинама ових једињења које испуњавају захтеве модерних органских синтеза. Многи реагенси органоселенског типа су се показали као јако добри за регио- и стереоселективне реакције у органској синтези. Једна, од многих добрих особина органоселенских реагенаса је могућност коришћења под благим експерименталним условима, што је од круцијалног значаја за стабилност супстрата и производа у реакцијама незасићених и функционално комплексних молекула, нарочито на пољу природних производа. Ови умерени услови омогућавају кинетичку и термодинамичку контролу реакције, а то води добијању једног, од могућа два региоизомера, и то у великом вишку, па је ово један од разлога коришћења органоселенских реагенаса при изради ове дисертације.

Фенилселено-група је најчешће коришћена група за увођење електрофилног селена у различито функционализоване органске молекуле. Најчешће су коришћени фенилселенил-халогениди, који су комерцијално доступни или се могу синтетисати из дифенил-диселенида. Реакције олефина са електрофилним органоселенским реагенсима у присуству спољашњег нуклеофила су стереоспецифичне *anti*-адиције које укључују формирање интермедијерног селенонијум-катјона. Међутим, када је нуклеофил саставни део незасићеног супстрата процес постаје интрамолекулски и долази до циклизације. Уколико је олефински систем несиметричан термодинамички је фаворизирана Марковниковљева оријентација.

На Схеми 2.1. приказани су потенцијални реакциони путеви у зависности од релативног положаја нуклеофила и олефинског система у полазном супстрату. Супстрат **1** представља алкенол који фенилселеноетерификацијом даје тетраhydroфурански фенилселено-етар и то само ако је двострука веза супституисана. Алкенол **4** у зависности од супституције двоструке везе фенилселеноетерификацијом може дати тетраhydroфурански **5** и тетраhydroпирански фенилселено-етар **6**.

Фенилселеноетерификацијом алкенола **7** настаје тетраhydroпирански фенилселено-етар **8**, док оксепански фенилселено-етар **9** не настаје. Интрамолекуларска циклизација, започиње нападом реагенса на олефински систем алкенола **1**, **4** и **7** при чему настаје селенијум-катјон (у ранијој литератури назван еписеленуран). У следећој фази долази до интрамолекуларског нуклеофилног напада и уз елиминацију протона теоријски могу настати циклични фенилселено-етри (**2**, **3**, **5**, **6**, **8** и **9**).

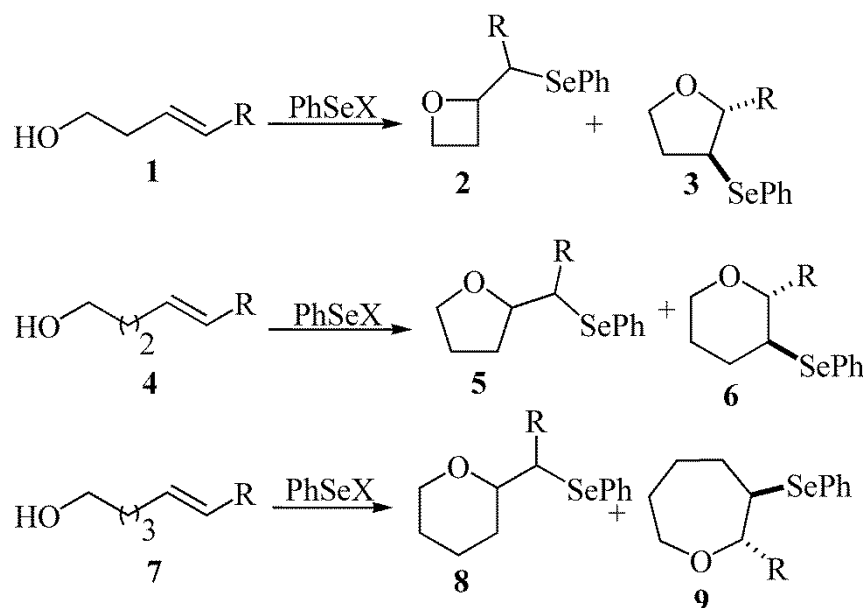


Схема 2.1. Потенцијални фенилселено циклизациони путеви Δ^3 -, Δ^4 - и Δ^5 -алкенола

Правилним избором супстрата и органоселенског реагенса ипак је могуће синтетисати седмочлане и вишечлане хетероцикличне деривате.¹⁵² Могуће је добити и оптички активне циклизационе производе и то употребом органоселенских реагенса R^*SeX код којих R^* група поседује хирални центар.^{153,154}

Лако уклањање фенилселено- групе применом редукционих реагенса још више фаворизује употребу органоселенских реагенса у синтезама цикличних етара. Хидрогенолиза C-Se везе веома се лако врши при благим реакционим условима на собној температури у тетраhydroфурану помоћу Raney-Ni у високом приносу од 94%. Може се употребити као редукциони реагенс и три-*n*-бутил-калајхидрид који уклања фенилселено-групу у присуству каталитичких количина азо-*bis*-изобутиронитрила у толуену на 110°C у високом приносу од 98%. Ова метода је нарочито погодна у случајевима када су у молекулу присутне и друге функционалне групе које се могу лако редукovati.

Реакцији фенилселеноетерификације подлежу примарни, секундарни и терцијарни алкохоли. Слободно се може рећи да је интрамолекулска фенилселеноетерификација једна од најважнијих метода за синтезу кисеоничних хетероцикличних једињења који су присутни као конституенти многих биолошки важних једињења. Да би се успешно извршила фенилселеноетерификација потребан је повољан положај олефинског система и хидроксилне групе у молекулу, при чему се најчешће добијају хетероциклични производи тетраhydroфуранског и/или тетраhydroпиранског типа. Интрамолекулска циклизација је главна реакција код примарних и секундарних алкенола, док терцијарни алкеноли, под истим реакционим условима циклизују у веома малим приносима када се као реагенс користи PhSeCl.¹⁵⁵

Током претходних година вршена су испитивања фенилселеноетерификације различито супституисаних алкенола у присуству одређених катализатора који могу имати утицај како на приносе, тако и на регио- и стереоселективност ових реакција.¹⁵⁶

Од посебног значаја су резултати добијени испитивањем утицаја пиридина на приносе и ток фенилселеноетерификације. Употреба еквимоларних количина пиридина утиче на повећање приноса цикличних етара до готово квантитативних, а кинетичка мерења потврђују његову каталитичку улогу.¹⁵⁷

Предмет ове дисертације је испитивање механизма фенилселеноетерификације неких терпенских алкохола у присуству адитива (Lewis-ових база и киселина). Претпостављени механизам ове реакције потврђен је експерименталним и теоријским методама.

Први део рада обухвата реакције циклизације одабраних терпенских алкохола са PhSeX (X = Cl, Br) и настајање фенилселено-етара. У циљу побољшања приноса и стерео- и региоселективности реакције су извођене у присуству неких Lewis-ових база (Et₃N, Py, Qui и Viру) и киселина (SnCl₂ и CoCl₂) као адитива.

У другом делу овог рада испитативан је утицај примењених адитива на брзину реакције фенилселеноетерификације кинетичким методама на основу чега су добијени подаци о механизму ових реакција а тај механизам је у трећем делу потврђен и на молекулском нивоу помоћу теоријских модела: B3LYP/6-311+G(d,p) и M062X/6-311+G(d,p).

2.1. Региоселективна фенилселеноетерификација линалола, неролидола и α -терпинеола

Као супстрати коришћени су терпенски алкохоли: линалол (3,7-диметил-окта-1,6-диен-3-ол), неролидол (3,7,11-триметил-1,6,10-додекатриен-3-ол) и α -терпинеол (2-(4-метил-1-циклохекс-3-енил)пропан-2-ол). Урађена је серија реакција наведених терпенских алкохола са фенилселенил-хлоридом и фенилселенил-бромидом. Линалол, неролидол и α -терпинеол представљају Δ^4 -алкеноле који теоретски 5-*exo-trig* процесом могу да формирају цикличне етре тетраhydroфуранског типа, а 6-*endo-trig* процесом цикличне етре тетраhydroпиранског типа (Схема 2.1.). Важно је истаћи чињеницу да се добијени производи могу даље функционализовати пошто у бочном делу молекула имају као фрагмент двоструку везу.

Осим реакције циклизације може доћи и до споредне реакције адиције реагенса на двоструку везу алкенола, а добро је познато да су органоселенска једињења одлични извори електрофилних честица. Да би сузбили нежељну реакцију адиције у реакциону смешу су додавани различити адитиви. У ову сврху коришћене су неке Lewis-ове базе и Lewis-ове киселине. Од важности је било и да се испита њихов утицај на принос и однос цикличних етара.

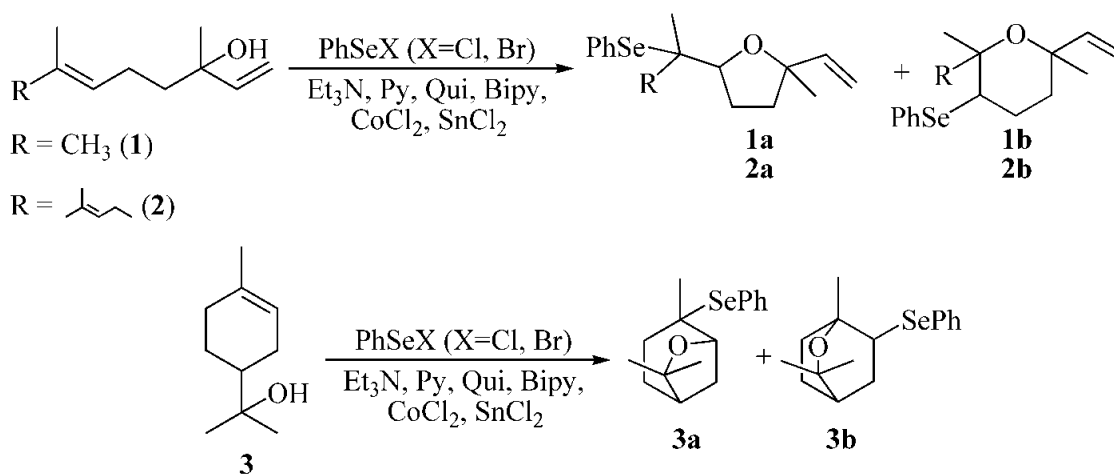


Схема 2.2. Циклизација линалола, неролидола и α -терпинеола са PhSeCl и PhSeBr у присуству адитива (Lewis-ове базе и киселине)

Додавањем еквимоларних количина Lewis-ових база (Схема 2.2.): триетиламина (Et_3N), пиридина (Py), хинолина (Qui) и бипиридина (Bipy) и Lewis-ових киселина (SnCl_2 и CoCl_2) у реакциону смешу долази до повећања приноса цикличних етара уз драстично смањење конкурентне реакције адитије.

У Табели 2.1. приказани су приноси (у %) и релативна расподела добијених хетероцикличних производа (**1a-3a** и **1b-3b**) циклизације линалола (**1**), неролидола (**2**) и α -терпинеола (**3**). Са **a** означени су тетраhydroфурански, а са **b** тетраhydroпирански производи.

Табела 2.1. Фенилселеноетерификација линалола са PhSeCl у присуству еквимоларних количина Lewis-ових база (Et_3N , Py, Qui, Bipy) и киселина (SnCl_2 , CoCl_2)

Приноси и однос цикличних производа a:b у %						
производи	Et_3N	Py	Qui	Bipy	SnCl_2	CoCl_2
1a, 1b	100(81:19)	93(93:7)	96(97:3)	94(96:4)	86(94:6)	75(95:5)
2a, 2b	100(100:0)	100(100:0)	99(100:0)	98(94:6)	100(100:0)	100(100:0)
3a, 3b	100(0:100)	99(0:100)	100(0:100)	100(0:100)	100(0:100)	91(0:100)

На основу резултата добијених у реакцијама серије алкенола (Табела 2.1. и Табела 2.2.) примећује се да су у свим случајевима бољи приноси када се користи фенилселенил-хлорид као реагенс. Такође, запажа се значајна региоселективност у свим реакцијама, мада и овде треба истаћи да је знатно боља региоселективност остварена када се као реагенс користи фенилселенил-хлорид.

Принос производа циклизације линалола са PhSeCl без адитива је 37%, однос цикличних производа је 86:14 у корист тетраhydroфурана, а са PhSeBr као реагенсом не долази до циклизације. Неролидол и α -терпинеол не дају циклизационе производе без присуства адитива. Из приказаних резултата (Табеле 2.1. и 2.2.) закључује се да у

реакцијама линалола са PhSeCl и PhSeBr присуство адитива (Lewis-ове киселине и базе) има пресудну улогу на повећање приноса.

Табела 2.2. Фенилселеноетерификација линалола са PhSeBr у присуству еквимоларних количина Lewis-ових база (Et₃N, Py, Qui, Bipy) и киселина (SnCl₂, CoCl₂)

Приноси и однос цикличних производа а:б у %						
производи	Et ₃ N	Py	Qui	Bipy	SnCl ₂	CoCl ₂
1a, 1b	67(94:6)	87(100:0)	81(63:37)	96(95:5)	92(96:4)	72(95:5)
2a, 2b	98(100:0)	100(100:0)	100(97:3)	99(92:8)	100(100:0)	100(100:0)
3a, 3b	100(0:100)	100(0:100)	95(0:100)	100(0:100)	100(0:100)	100(0:100)

Ранија истраживања у области органоселенске хемије јасно показују да је PhSeCl ефикаснији реагенс од PhSeBr, јер је бромид бољи нуклеофилни конкурент кисеонику него хлорид. Међутим, додатком адитива, разлика у реактивности ова два фенилселенил-халогенида у ефикасности циклизације се драстично смањује што се види на основу приноса из Табела 2.1. и 2.2. када су коришћени нпр. Bipy, SnCl₂ и CoCl₂. У великом броју реакција α-терпинеола у квантитативном приносу добијен је производ **3b** и све изведене реакције и са PhSeCl и са PhSeBr су региоспецифичне и региоселективне (Табеле 2.1. и 2.2.). Међутим, када се у реакцији α-терпинеола са PhSeCl употреби CoCl₂ као адитив, добија се производ **3b** у високом приносу (91%), али не и квантитативном. Када се у истој реакцији употреби пиридин као адитив, принос производа **3b** постаје скоро квантитативан (99%). Када се употреби хинолин као адитив принос производа **3b** такође није квантитативан за реакцију α-терпинеола са PhSeBr и износи 95%.

Улога коришћених Lewis-ових киселина као адитива се заснива на уклањању халогенидних јона (хлорид и бромид) из реагенса PhSeCl и PhSeBr везујући их у со, повећавајући тако електрофилност PhSe⁺ катјона из чега проистиче повећање приноса цикличних производа. На овај начин се утицај споредне реакције адиције на двоструку везу своди на минимум. Lewis-ове базе граде водоничну везу са Н атомом из хидрокси

групе терпенских алкохола чиме се повећава нуклеофилност кисеоника што поново има за последицу повећање приноса цикличних производа у реакцијама фенилселеноетерификације.

Након изоловања и идентификације производа интересантно је било испитати стереоселективност у добијеним тетрахидрофуранским производима **1a** и **2a**. Посматрајући положаје супституената на тетрахидрофуранском прстену у положају 2 и 5 оба тетрахидрофурана (**1a** и **2a**) могу имати своје *cis* и *trans* изомере. У овом случају изомери се посматрају на основу положаја супституената по приоритету у односу на тетрахидрофурански прстен. У сврху одређивања односа изомера за наведене тетрахидрофуране коришћена је инструментална техника гасне хроматографије у комбинацији са масеном спектрометријом. У Табелама 2.3. и 2.4. приказани су резултати процентуалне заступљености *cis* и *trans* изомера у укупном приносу тетрахидрофурана **1a** и **2a** за употребљене реагенсе PhSeCl и PhSeBr као и за све употребљене адитиве. Када је употребљен PhSeCl као реагенс за циклизацију линалола до региоизомера **1a** стереоселективност је генерално лоша за скоро све употребљене адитиве. Опажа се да је једино у случају реакције у којој је употребљен триетиламин као адитив добијена значајнија селективност која се огледа у 48% вишка *trans* изомера.

Табела 2.3. Однос *cis* и *trans* изомера у производима **1a** и **2a** (у %) при циклизацији са PhSeCl

производи	Et ₃ N	Py	Qui	Bipy	SnCl ₂	CoCl ₂
1a	26:74	51:49	39:61	52:48	36:64	60:40
2a	80:20	65:35	73:27	88:12	70:30	88:12

Што се тиче стереоселективности у реакцијама које дају региоизомер **2a** при употреби PhSeCl као реагенса резултати за све коришћене адитиве иду у корист *cis* изомера. Највећа селективност остварена је при употреби бипиридина и CoCl₂ као адитива и износи 76% вишка *cis* изомера за оба адитива (Табела 2.3.). Важно је поменути и вишак од 60% у корист *cis* изомера када је коришћен триетиламин као адитив. Из приложених

резултата (Табела 2.3.) за оба региоизомера (**1a** и **2a**) при употреби PhSeCl као реагенса може се извести закључак да знатно боља селективност за сваки употребљени адитив највероватније проистиче услед присуства волуминозне групе код неролидола на двострукој вези.

У Табели 2.4. приказани су резултати остварени у реакцијама линалола и неролидола са PhSeBr и примењеним адитивима. Најбоља селективност у реакцијама линалола и PhSeCl је добијена када је као адитив коришћен триетиламин (48% вишка *trans* изомера производа **1a**), међутим у реакцији линалола са PhSeBr где је такође употребљен као адитив селективност је знатно лошија. Добијено је 28% вишка *trans* изомера производа **1a**. Занимљиво је рећи да је у реакцији линалола са PhSeBr у којој је употребљен хинолин као адитив добијена блага селективност која се огледа у 22% вишка *cis* изомера, што је обрнуто у односу на резултат добијен у истој реакцији само кад је употребљен PhSeCl као реагенс (Табела 2.3., 22% вишка *trans* изомера). У реакцији линалола са PhSeBr у којој је употребљен CoCl₂ као адитив постигнута је највећа селективност која се огледа у 74% вишка *trans* изомера тетрахидрофурана **1a**. За исту реакцију само са PhSeCl као реагентом селективност је знатно лошија, али је обрнута, тј. добија се у вишку *cis* изомер тетрахидрофурана **1a** (Табела 2.3.). У реакцијама између неролидола и PhSeBr без обзира на употребљени адитив добија се вишак *cis* изомера **2a**. Највећа селективност постигнута је у реакцији у којој је коришћен пиридин као адитив у којој је добијено 70% вишка *cis* изомера. Нешто мањи вишак *cis* изомера (62%) добијен је при употреби CoCl₂ као катализатора.

Табела 2.4. Однос *cis* и *trans* изомера у производима **1a** и **2a** (у %) при циклизацији са PhSeBr

производи	Et ₃ N	Py	Qui	Bipy	SnCl ₂	CoCl ₂
1a	36:64	59:41	61:39	54:46	40:60	13:87
2a	77:23	85:15	68:32	71:29	78:22	81:19

Због веома занимљивих резултата који су добијени употребом адитива у реакцијама терпенских алкохола са реагенсима PhSeCl и PhSeBr сматрали смо да би било од значаја испитати утицај адитива (Lewis-ових база) на брзину реакције циклизације. Урађена су кинетичка мерења базно-катализоване фенилселеноетерификације линалола и неролидола.

2.2. Кинетичка испитивања фенилселеноетерификације линалола и неролидола

Кинетика и механизам реакција фенилселенил-хлорида и бромида са терцијарним алкенолима линалолом и неролидолом у тетрахидрофурану као растварачу проучавани су као реакције *pseudo*-првог реда у присуству базних катализатора (алифатични: пиперидин и триетиламин; ароматични: пиридин и хинолин) на 288К помоћу UV-Vis спектрофотометрије.

Кинетика фенилселеноциклизације је праћена мерењем промене апсорбанце A , на претходно одређеној таласној дужини λ , као функције времена t . Радна таласна дужина за циклизациони процес је одређена у односу на слепу пробу у апсорпционом опсегу између 200 и 600 nm. Константа брзине реакције *pseudo*-првог реда, $k_{obs.}$, одређује се графички из зависности $\ln(A_{\infty}-A_t)$ од времена t .

Веза између ових параметара дата је једначином 1:

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

где A_0 представља апсорбанцу раствора на почетку реакције ($t=0$); A_t -апсорбанца у времену t ; A_{∞} -апсорбанца после „бесконечно“ дуго времена.

Зависност константа брзине реакције *pseudo*-првог реда, $k_{obs.}$, од концентрације алкохола може се приказати једначином 2:

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

где је k_2 -константа брзине директне реакције (циклизација), а k_1 -константа брзине паралелне реакције (адисија реагенса на двоструку везу). Константе брзина (k_1 и k_2) се

одређују директно са графика зависности k_{obs} од концентрације линалола, где нагиб праве представља вредност за константу брзине реакције циклизације (k_2) док се константа брзине повратне реакције (k_1) одређује из одсечка праве на у-оси.

Табела 2.5. Константе брзине директне реакције циклизације линалола и неролидола са PhSeCl и PhSeBr у присуству Lewis-ових база на 288 К у тетраhydroфурану¹⁵⁸

катализатор	pKa	линалол k_2 ($M^{-1} s^{-1}$)		неролидол k_2 ($M^{-1} s^{-1}$)	
		PhSeCl	PhSeBr	PhSeCl	PhSeBr
пиперидин	11,22	$1,76 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,02$	$1,5 \pm 0,1$	$0,38 \pm 0,02$
триетиламин	10,64	$1,40 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,02$
пиридин	5,23	$0,96 \pm 0,09$	$0,32 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,04$	$0,090 \pm 0,007$
хинолин	4,94	$0,60 \pm 0,02$	$0,198 \pm 0,006$	$0,34 \pm 0,03$	$0,053 \pm 0,004$

Из приложених графика може се закључити да је утицај споредне реакције адитије реагенса на двоструку везу сведен на минимум, а то се огледа у томе да све праве полазе из координатног почетка. Константа брзине споредне реакције за реакцију линалола са PhSeCl у присуству пиперидина износи $1 \cdot 10^{-4} s^{-1}$. Ово је једина значајнија вредност константе k_1 , док су за реакцију линалола са PhSeCl у присуству триетиламина, пиридина и хинолина практично безначајне. Реакције циклизације линалола са реагентом PhSeCl су брже од оних са PhSeBr. Представљене експерименталне вредности из Табеле 2.5. указују на повезаност брзина директне реакције (k_2) са pKa вредностима употребљених катализатора. Са порастом базности адитива, расту константе брзина директних реакција за оба реагенса. На Графицима 2.5., 2.6., 2.7. и 2.8. представљена је Brønsted-ова зависност $\log k_2$ од pKa коришћених адитива. Како је ова зависност линеарна ($R^2=0,98$) у свим испитиваним реакцијама може се закључити да катализа фенилселеноциклизације линалола и неролидола без обзира на примењену Lewis-ову базу тече по истом реакционом механизму. Највеће реакционе брзине добијене су употребом најбазнијег катализатора пиперидина. Хинолин и пиридин имају сличне pKa вредности (pKa(Py)=5,23; pKa(Qui)=4,94), али врло различите вредности k_2 за тако сличне pKa.

Разлог овоме су повећане стерне сметње које се јављају код хинолина у односу на пиридин. Потпуно исти закључак се може извести за примењени Et_3N и пиперидин.

График 2.1. Константе брзине реакције *pseudo*-првог реда ($k_{\text{obs.}}$) у функцији од употребљене концентрације алкенола за реакцију линалола са PhSeCl у присуству Lewis-ових база (Et_3N , Py , Qui и Vіru) као катализатора на 288K у тетраhydroфурану¹⁵⁸

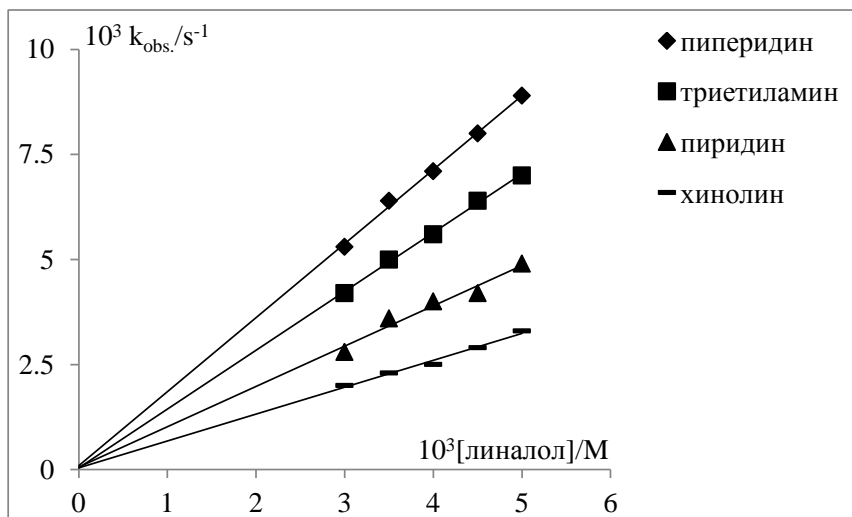


График 2.2. Константе брзине реакције *pseudo*-првог реда ($k_{\text{obs.}}$) у функцији од употребљене концентрације алкенола за реакцију линалола са PhSeBr у присуству Lewis-ових база (Et_3N , Py , Qui и Vіru) као катализатора на 288K у тетраhydroфурану¹⁵⁸

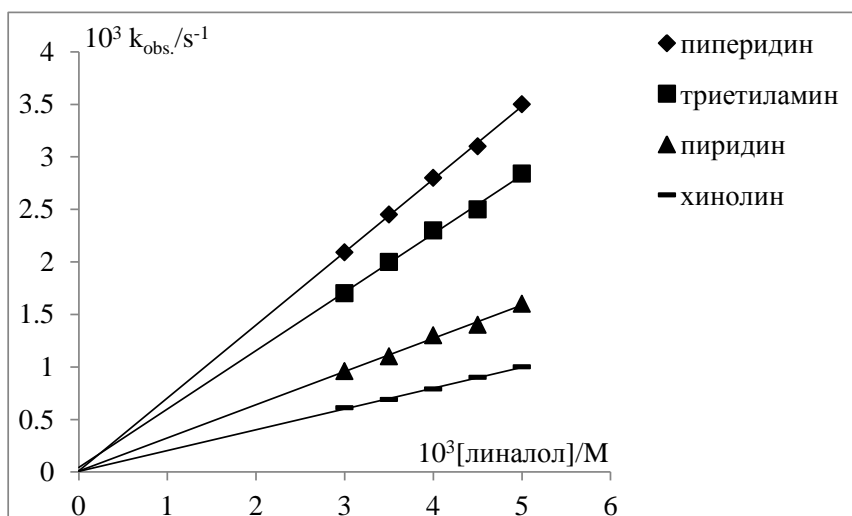


График 2.3. Константе брзине реакције *pseudo*-првог реда ($k_{obs.}$) у функцији од употребљене концентрације алкенола за реакцију неролидола са PhSeCl у присуству Lewis-ових база (Et₃N, Py, Qui и Віру) као катализатора на 288К у тетраhydroфурану¹⁵⁸

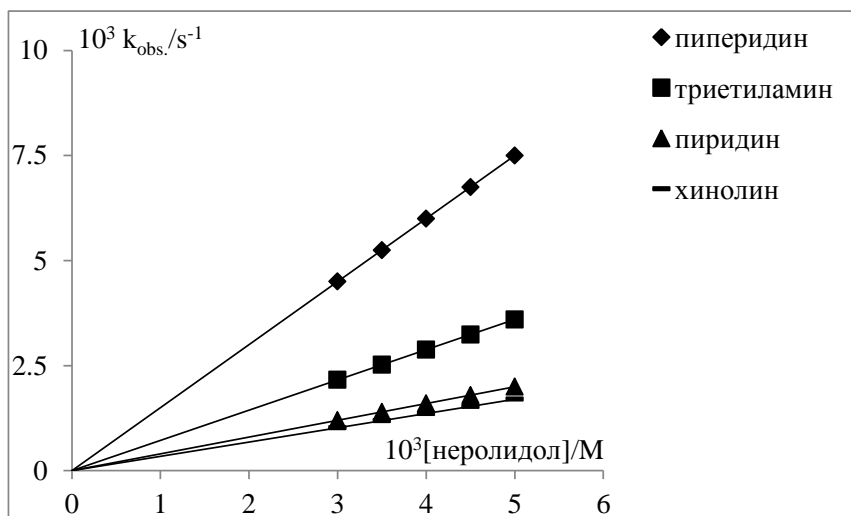


График 2.4. Константе брзине реакције *pseudo*-првог реда ($k_{obs.}$) у функцији од употребљене концентрације алкенола за реакцију неролидола са PhSeBr у присуству Lewis-ових база (Et₃N, Py, Qui и Віру) као катализатора на 288К у тетраhydroфурану¹⁵⁸

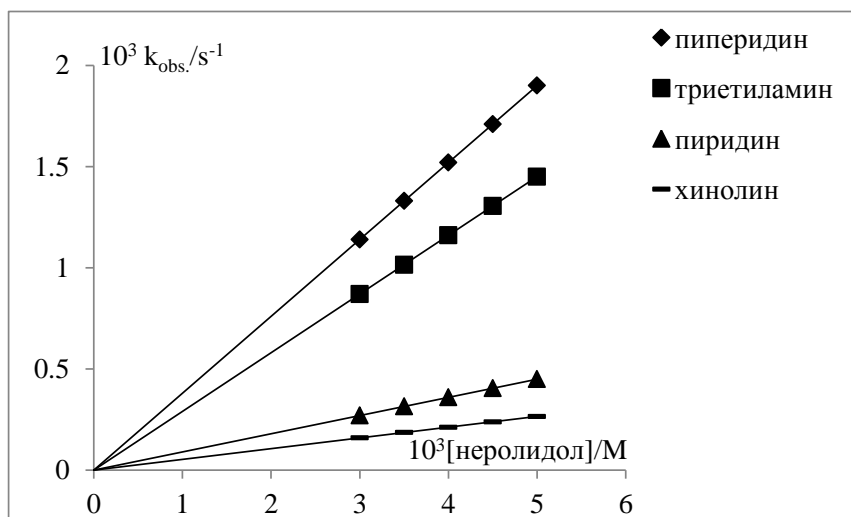


График 2.5. Логаритамска зависност константе брзине реакције циклизације k_2 од pK_a вредности употребљених Lewis-ових база за реакцију линалола са PhSeCl на 288K у тетраhydroфурану¹⁵⁸

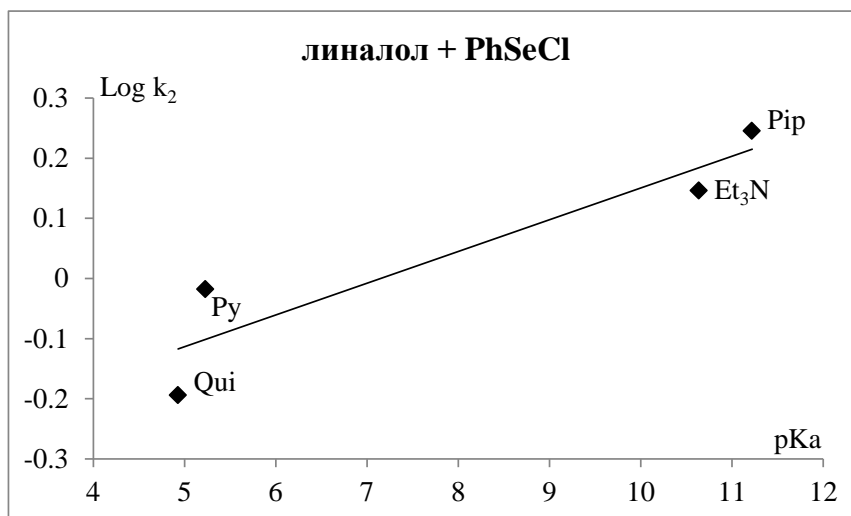


График 2.6. Логаритамска зависност константе брзине реакције циклизације k_2 од pK_a вредности употребљених Lewis-ових база за реакцију линалола са PhSeBr на 288K у тетраhydroфурану¹⁵⁸

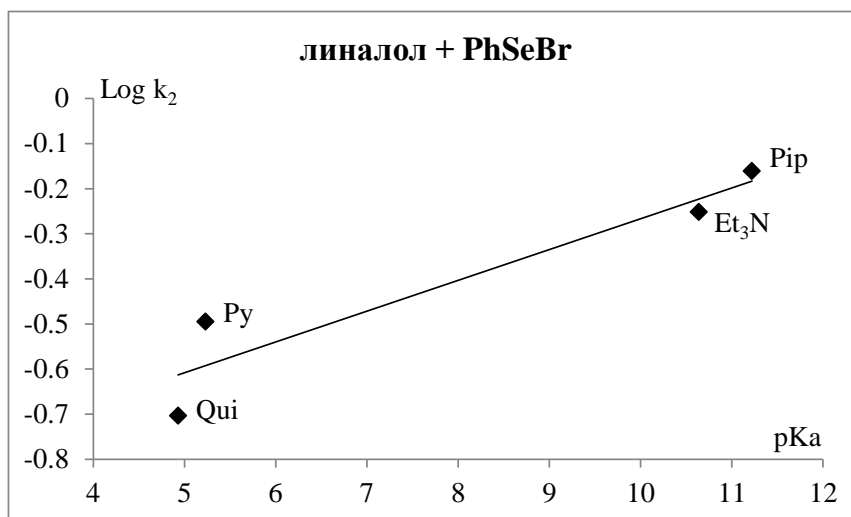


График 2.7. Логаритамска зависност константе брзине реакције циклизације k_2 од pK_a вредности употребљених Lewis-ових база за реакцију неролидола са PhSeCl на 288K у тетраhydroфурану¹⁵⁸

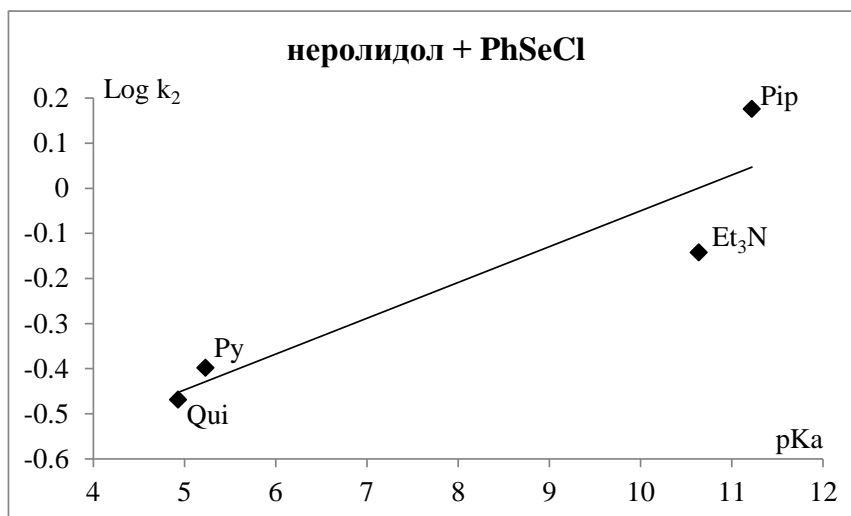
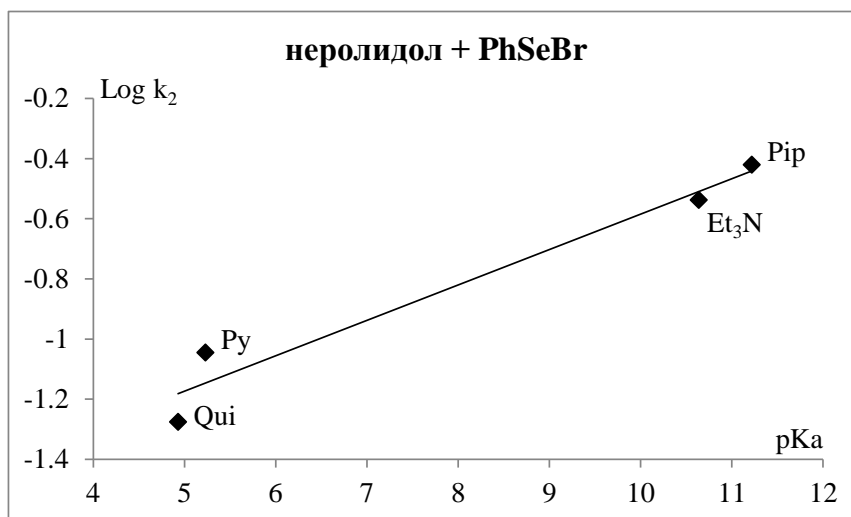


График 2.8. Логаритамска зависност константе брзине реакције циклизације k_2 од pK_a вредности употребљених Lewis-ових база за реакцију неролидола са PhSeBr на 288K у тетраhydroфурану¹⁵⁸



На основу кинетичких параметара показало се да брзина хемијске реакције циклизације линалола и неролидола зависе и од базности примењених адитива. Истраживање механизма настављено је и на молекулском нивоу у покушају да објаснимо

утицај како база, тако и контра јона на ток фенилселеноетерификације линалола и неролидола.

3.1. Квантно-хемијска испитивања фенилселеноетерификације линалола

Из приложене Схеме 3.1. види се да линалол у реакцији са PhSe^+ катјоном у присуству адитива теоријски може дати петочлани (**1**) и шесточлани фенилселено-етар (**2**) и то по два реакциона пута: *syn* и *anti*. По оба реакциона пута могу настати и *cis* и *trans* изомери.

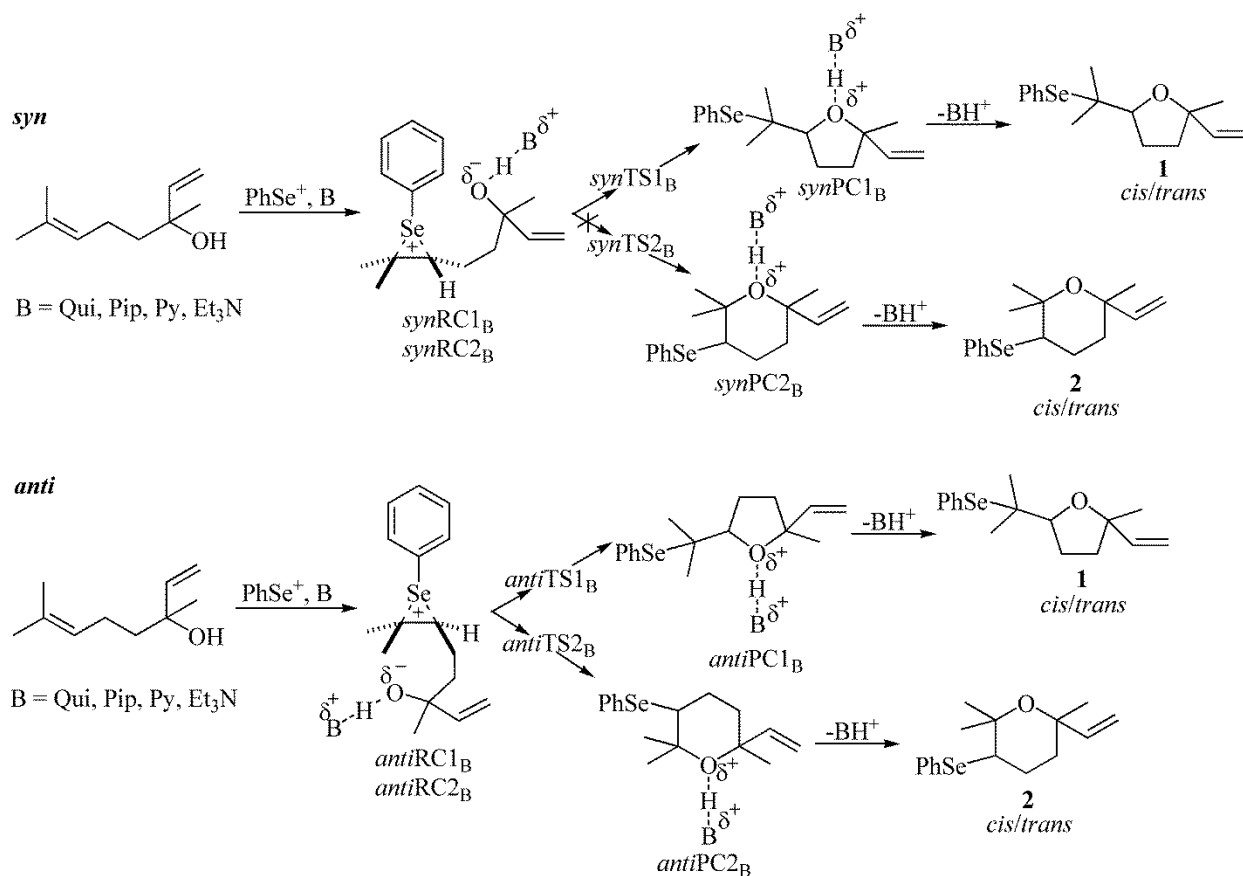


Схема 3.1. Потенцијални циклизациони путеви (*syn* и *anti*) за циклизацију линалола са PhSe^+ катјоном у присуству адитива (B (Lewis-ове базе): Qui, Pip, Py и Et_3N)

Нотацијом **RC**, **TS** и **PC** означени су пререакциони комплекси, прелазна стања и постреакциони комплекси у циклизацији линалола.

Да бисмо испитали утицај адитива при циклизацији линалола морали смо да на молекулском нивоу испитамо *syn* и *anti* циклизационе путеве без присуства адитива што је приказано на Схеми 3.2., и да затим направимо поређење између катализоване и некатализоване реакције. Као и код реакционих путева који су приказани Схемом 3.1. тако и у случају циклизације без присуства адитива (Схема 3.2.) није могућа циклизација до шесточланог етра по *syn* путу. Разлог лежи у структурној спречености да дође до интрамолекулске циклизације у фази прелазног стања (*synTS2*) којом би настао *synPC2*.

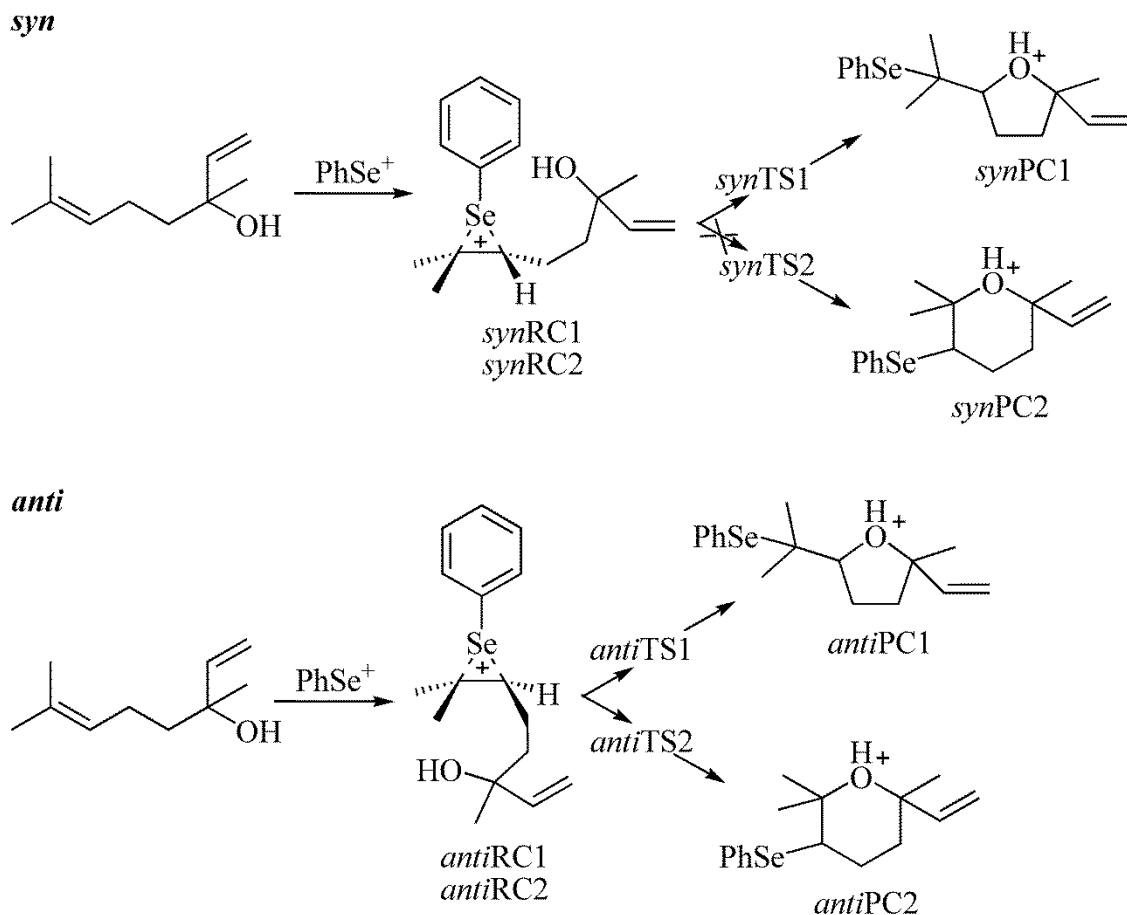


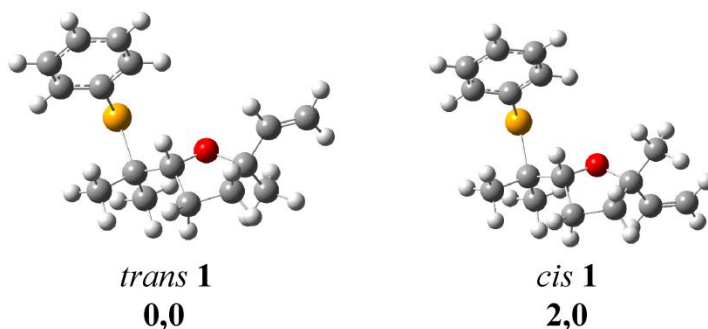
Схема 3.2. Потенцијални циклизациони путеви (*syn* и *anti*) за циклизацију линалола са PhSe^+ катјоном без присуства адитива

Након претпоставки о могућим путевима у механизму циклизације линалола приступили смо оптимизацији претпостављених производа циклизације и свих њихових изомера на B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије са CPCM (Conductor Polarizable Continuum Model) солватационим моделом у тетрахидрофурану као растварачу. Циљ је био да

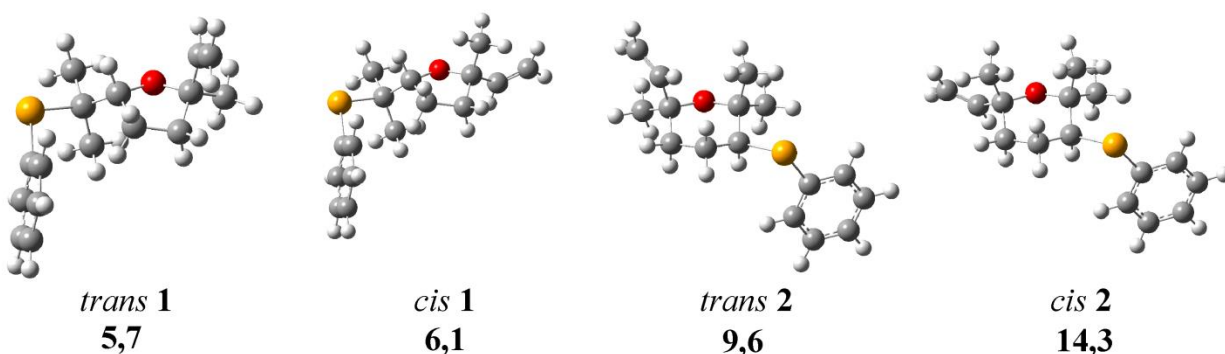
прелиминарно испитамо енергетику и разлике у слободним енергијама за све производе и изомере циклизације линалола. Оптимизоване геометрије *cis* и *trans* изомера сликовито су приказане са одговарајућим релативним слободним енергијама у kJ mol^{-1} на Слици 3.1.

Петочлани етри имали су ниже енергије у односу на шесточлане. Изненађујуће је било да су енергије *cis* и *trans* изомера ниже по *syn* него по *anti* путу. Најнижу енергију има *trans* изомер петочланог фенилселено-етра добијен циклизацијом по *syn* путу и све енергије су рачунате у односу на њега рачунате. За оба фенилселено-етра и по оба реакциона пута *trans* изомери имају ниже енергије од *cis*.

syn циклизација



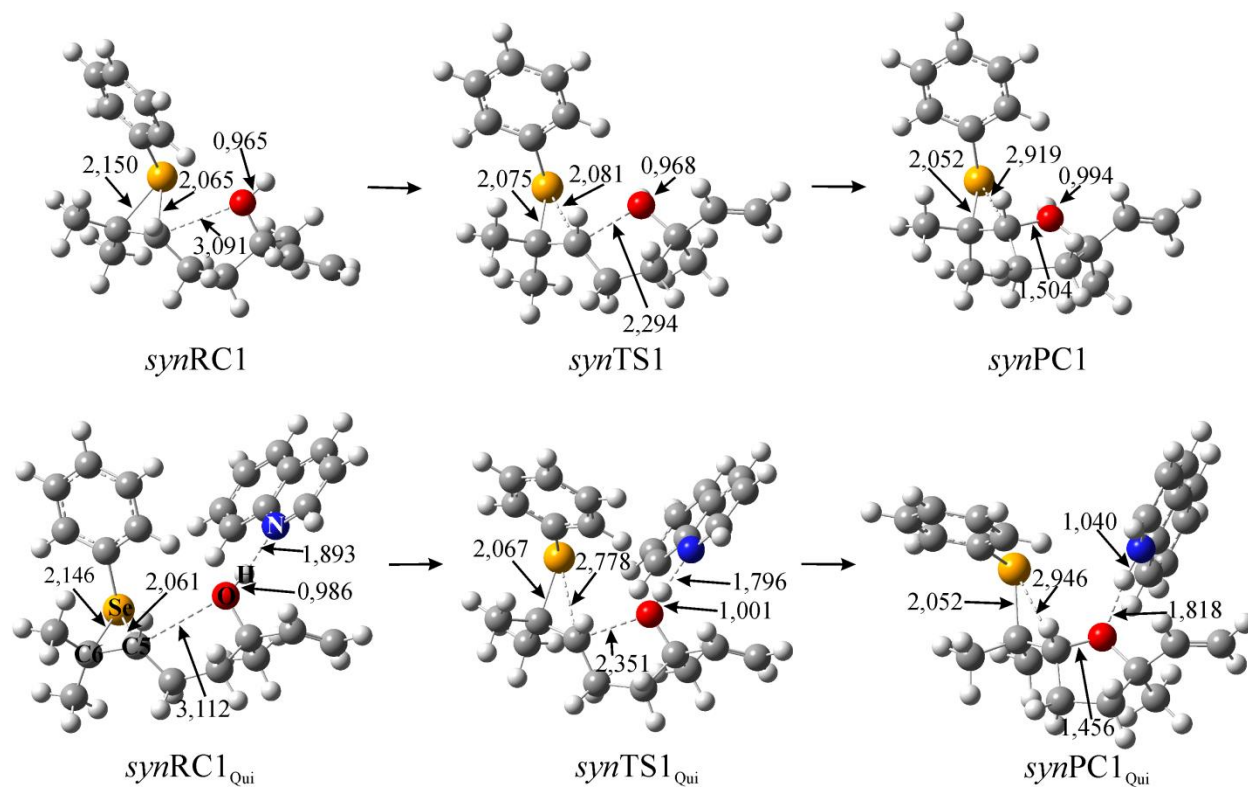
anti циклизација



Слика 3.1. Оптимизоване геометрије потенцијалних производа и њихових изомера *syn* и *anti* циклизационих путева линалола; релативне слободне енергије дате су у kJ mol^{-1}

Са Слике 3.1. види се велика енергетска разлика која износи $14,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ између најстабилнијег производа (*trans* 1) и производа који носи највишу енергију (*cis* 2). Након овога приступило се детаљнијем испитивању механизма циклизације линалола до

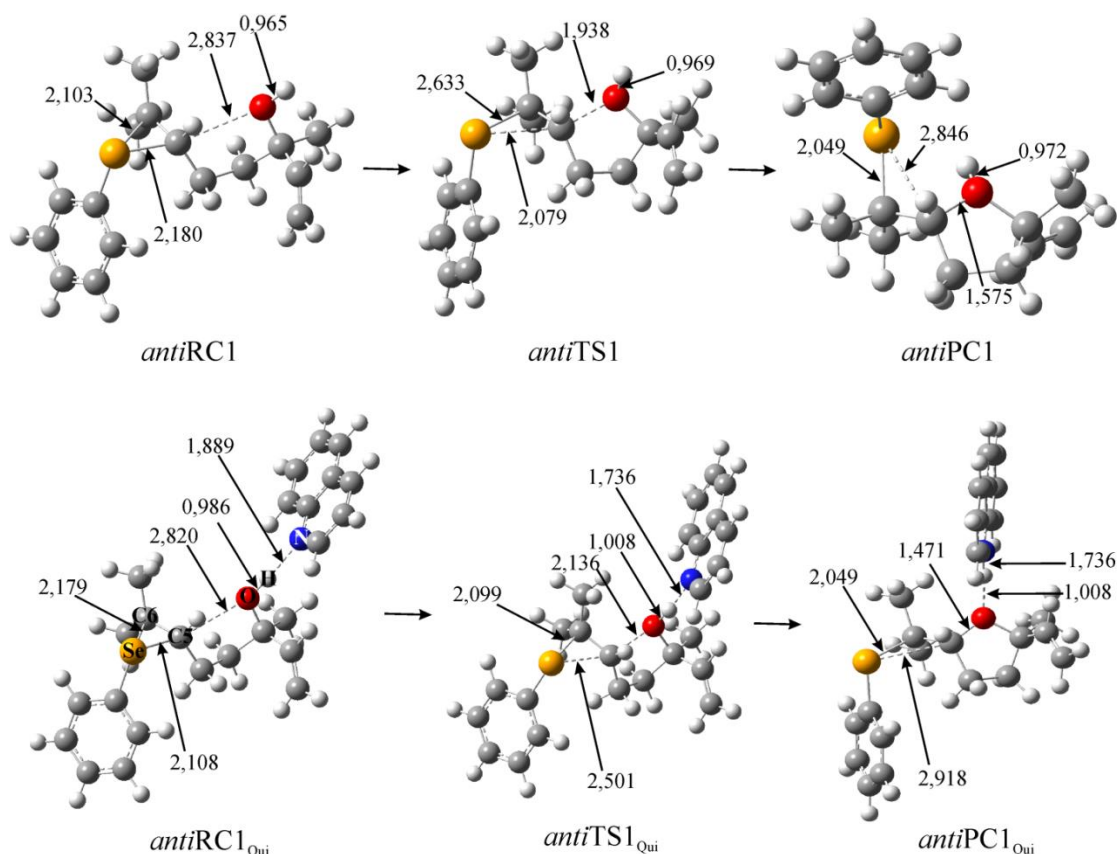
петочланог и шесточланог фенилселено-етра по свим могућим путевима у присуству адитива хинолина. Оптимизоване су геометрије пререакционих комплекса, прелазних стања и постреакционих комплекса. Такође оптимизоване су све већ наведене геометрије за циклизацију линалола без присуства хинолина као адитива. На приложеним сликама (Слика 3.2., Слика 3.3. и Слика 3.4.) приказане су и круцијалне дужине веза. Посматрањем оптимизованих геометрија за циклизацију линалола примећује се да у структури пререакционих комплекса постоји трочлани прстен који је настао као последица апстракције PhSe^+ од стране π -електрона двоструке везе линалола чији су С атоми обележени бројевима 5 и 6.



Слика 3.2. Оптимизоване геометрије пререакционих комплекса (**RC**), прелазних стања (**TS**) и постреакционих комплекса (**PC**) за *syn* циклизациони пут који води до настајања петочланог производа у реакцији линалола са PhSe^+ без и у присуству адитива (**Qui**); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)

На Слици 3.2. приказан је *syn* циклизациони пут за настајање петочланог производа. Дужине веза на реакционом центру без и у присуству адитива код пререакционог комплекса веома су сличне. Што се тиче дужина веза у прелазним стањима

опажа се значајнија разлика у дужинама веза Se-C5 без и у присуству адитива. Без присуства адитива ова дужина износи 2,081 Å, а у присуству хинолина 2,778 Å што се објашњава утицајем азотовог атома хинолина који грађењем водоничне везе са Н атомом из ОН групе повећава нуклеофилност кисеоника. Повећањем нуклеофилности кисеоника долази до јачег и бржег привлачења између атома кисеоника и атома C5 са двоструке везе. У прелазним стањима без и са хинолином оне износе 2,294 и 2,351 Å. У оба постреакциона комплекса (без и са хинолином) везе Se-C5 су раскинуте, док су Se-C6 награђене. Такође створене су O-C5 и N-H везе, а раскинута је O-H веза.

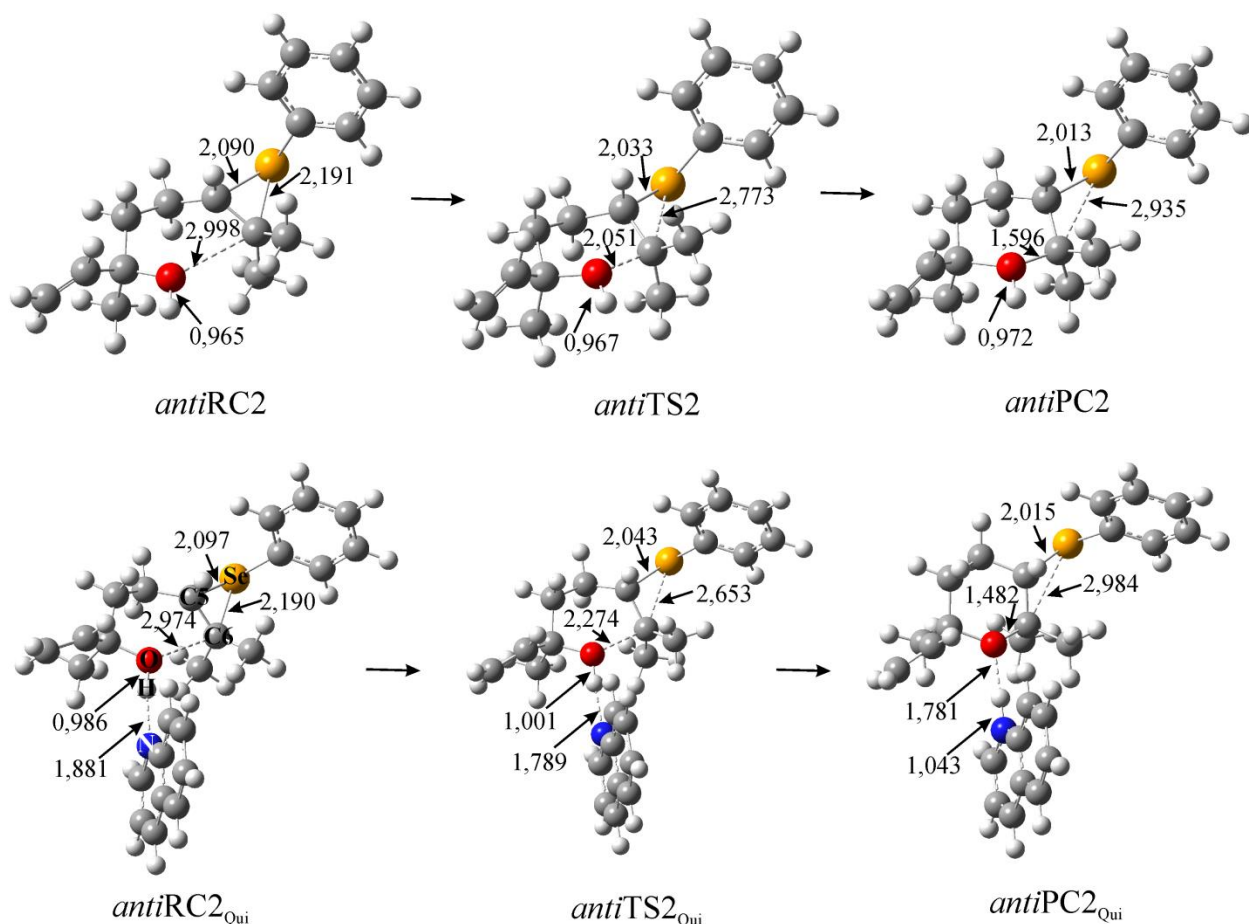


Слика 3.3. Оптимизоване геометрије пререакционих комплекса (**RC**), прелазних стања (**TS**) и постреакционих комплекса (**PC**) за *anti* циклизациони пут који води до настајања петочланог производа у реакцији линалолола са PhSe⁺ без и у присуству адитива (Qui); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)

На Слици 3.3. приказане су оптимизоване геометрије пререакционих комплекса, прелазних стања и постреакционих комплекса за циклизацију линалолола по *anti* путу без и у присуству хинолина. Круцијалне дужине веза су краће у односу на већ описан *syn* пут.

Највероватније је да је то због непостојања стерних сметњи у околини реакционих центара што олакшава прилаз нуклеофилног кисеониковог атома C5 атому у циклизационом кораку.

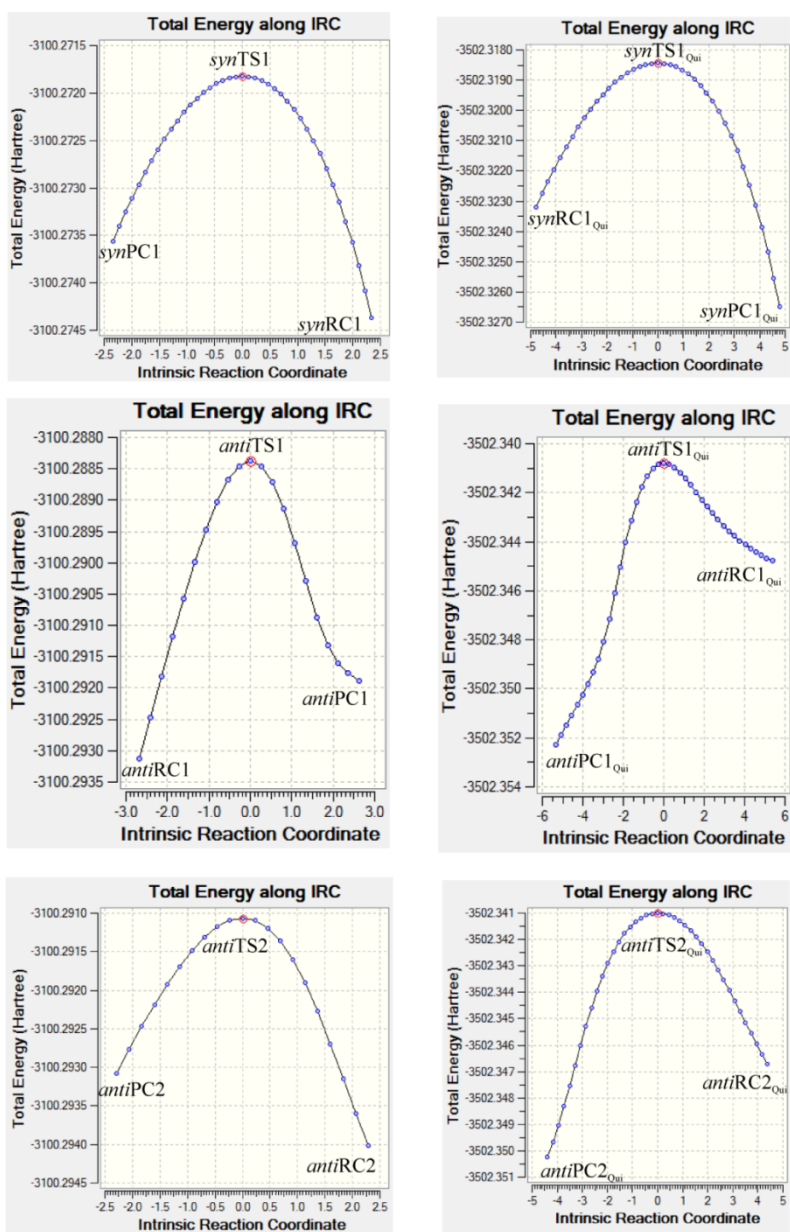
На Слици 3.4. приказан је само *anti* циклизациони пут као једини могући при циклизацији линалола до шесточланог фенилселено-етра.



Слика 3.4. Оптимизоване геометрије пререакционих комплекса (**RC**), прелазних стања (**TS**) и постреакционих комплекса (**PC**) за *anti* циклизациони пут који води до настајања шесточланог производа у реакцији линалола са PhSe⁺ без и у присуству адитива (Qui); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)

Као и код већ описаних путева који воде до настанка петочланог фенилселено-етра и код овог који води до настанка шесточланог фенилселено-етра у пререакционим комплексима без и у присуству хинолина имамо оформљен трочлани прстен. Посматрајући растојање O-C6 примећује се да је оно дуже од исте дужине код *anti* пута за

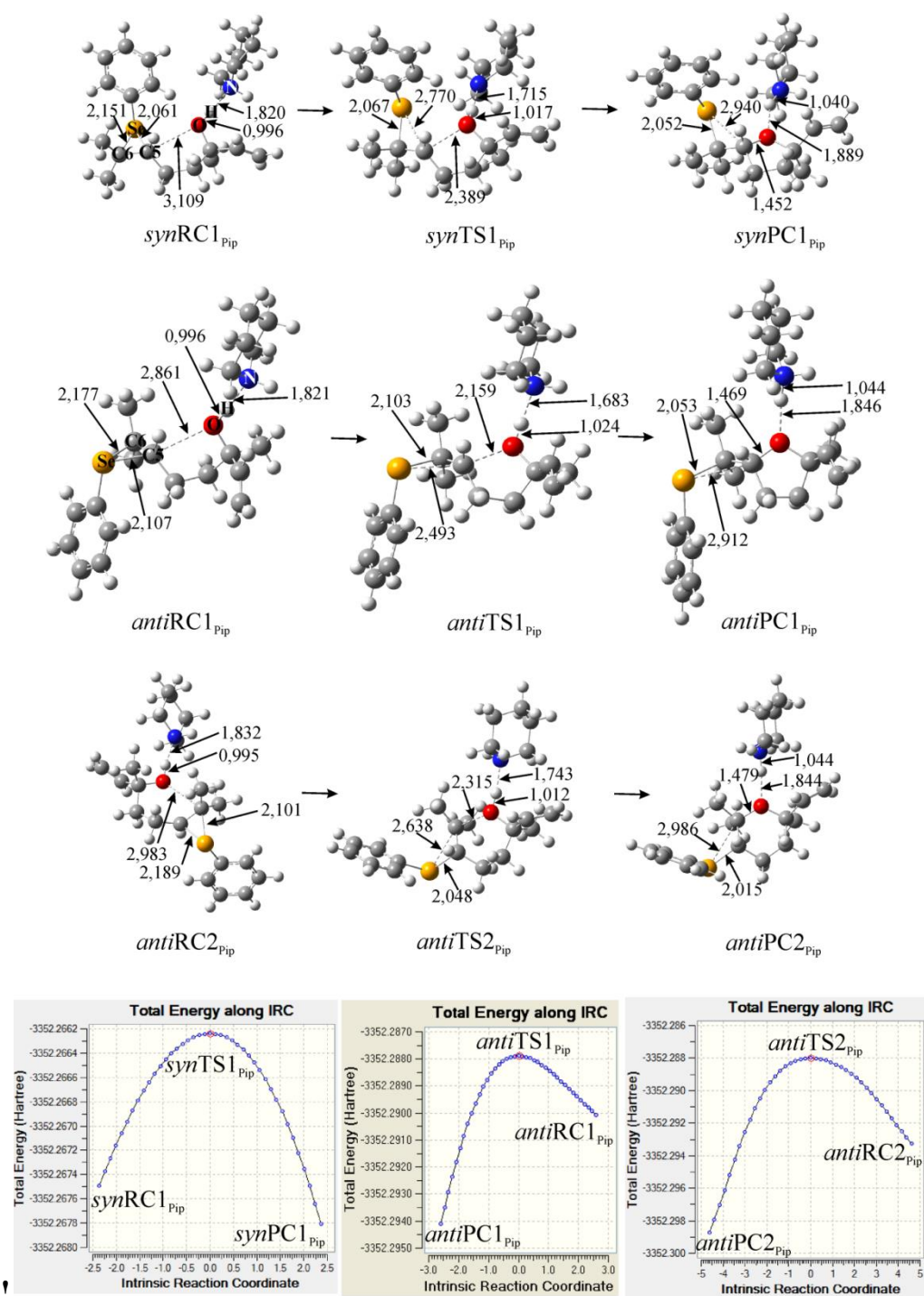
настанак петочланог прстена, али је краће од истог растојања код *syn* пута за настанак петочланог фенилселено-етра. Што се тиче прелазног стања у присуству хинолина већ се примећује утицај водоничне везе пошто у односу на дужину О-Н и N-H везе у постреакционим комплексима види се да се О-Н веза издужује, а N-H скраћује у прелазном стању. На Слици 3.5. приказани су резултати свих IRC рачуна (Intrinsic Reaction Coordinate).



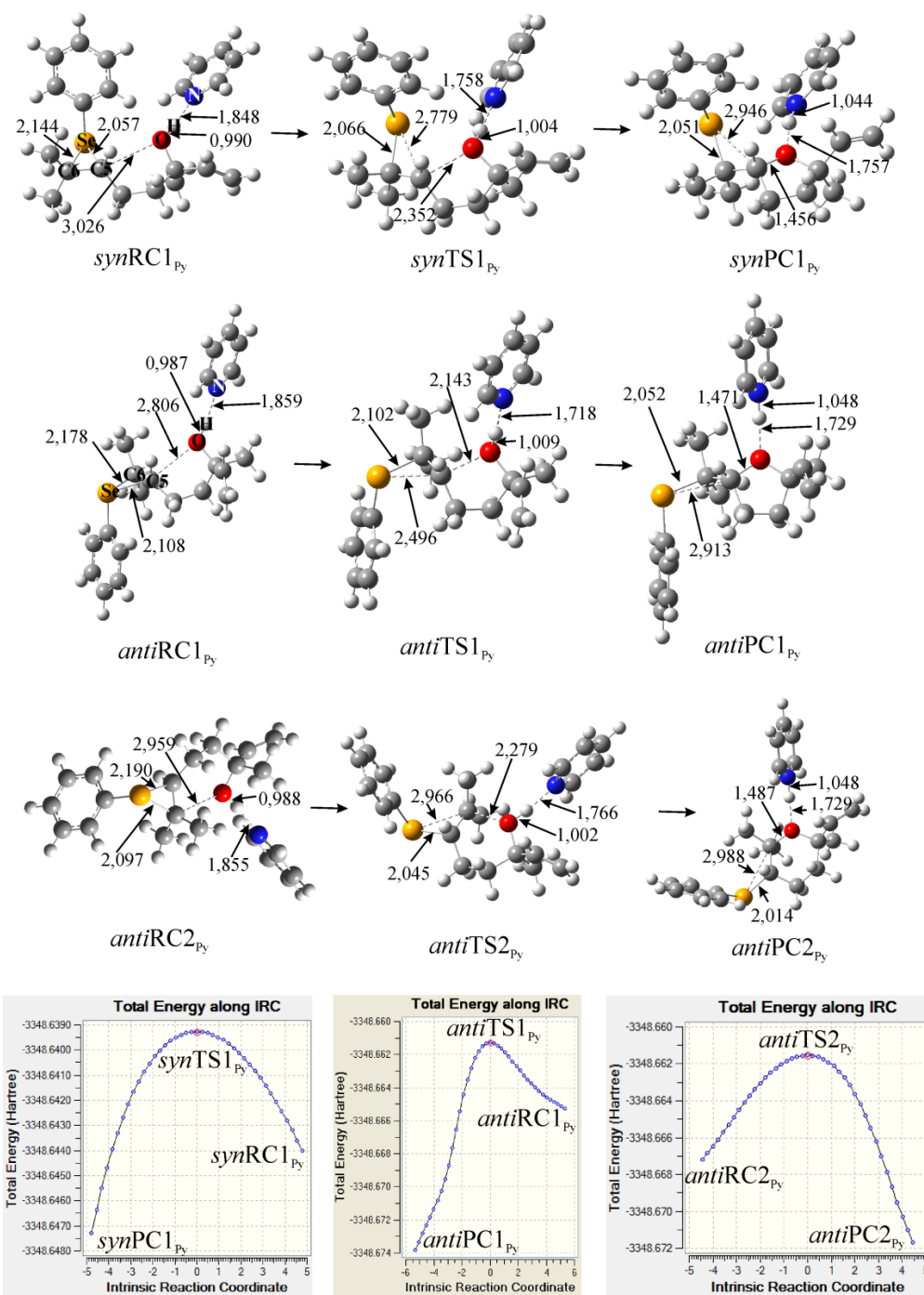
Слика 3.5. Резултати IRC рачуна за прелазна стања за *syn* и *anti* циклизационе путеве који воде до настанка петочланог и шесточланог производа у реакцији линалола са PhSe⁺ без (лево) и у присуству адитива (Qui, десно)

Након успешно оптимизованих геометрија (Слика 3.2., Слика 3.3. и Слика 3.4.) урађени су IRC рачуни. Овим смо хтели да потврдимо прелазна стања. Овим рачунима се потврђује веза између оптимизованих структура прелазних стања са одговарајућим структурама пререакционих комплекса и постреакционих комплекса. Рачуни су урађени за све могуће путеве циклизације линалола са PhSe^+ без адитива и у присуству хинолина. При задавању команди за извођење IRC рачуна потребно је одредити се за број корака који воде од оптимизоване структуре прелазног стања, која је на врху површине потенцијалне енергије, ка постреакционом комплексу и пререакционом комплексу. Неки рачуни су рађени са 20 корака, што практично значи да се на површини потенцијалне енергије након успешног IRC рачуна издиференцира 20 структура (10 структура до постреакционог комплекса и 10 до пререакционог комплекса, а 21. је структура прелазног стања), а неки са 40 корака (20 корака до постреакционог комплекса и 20 до пререакционог комплекса, а 41. је оптимизована структура прелазног стања).

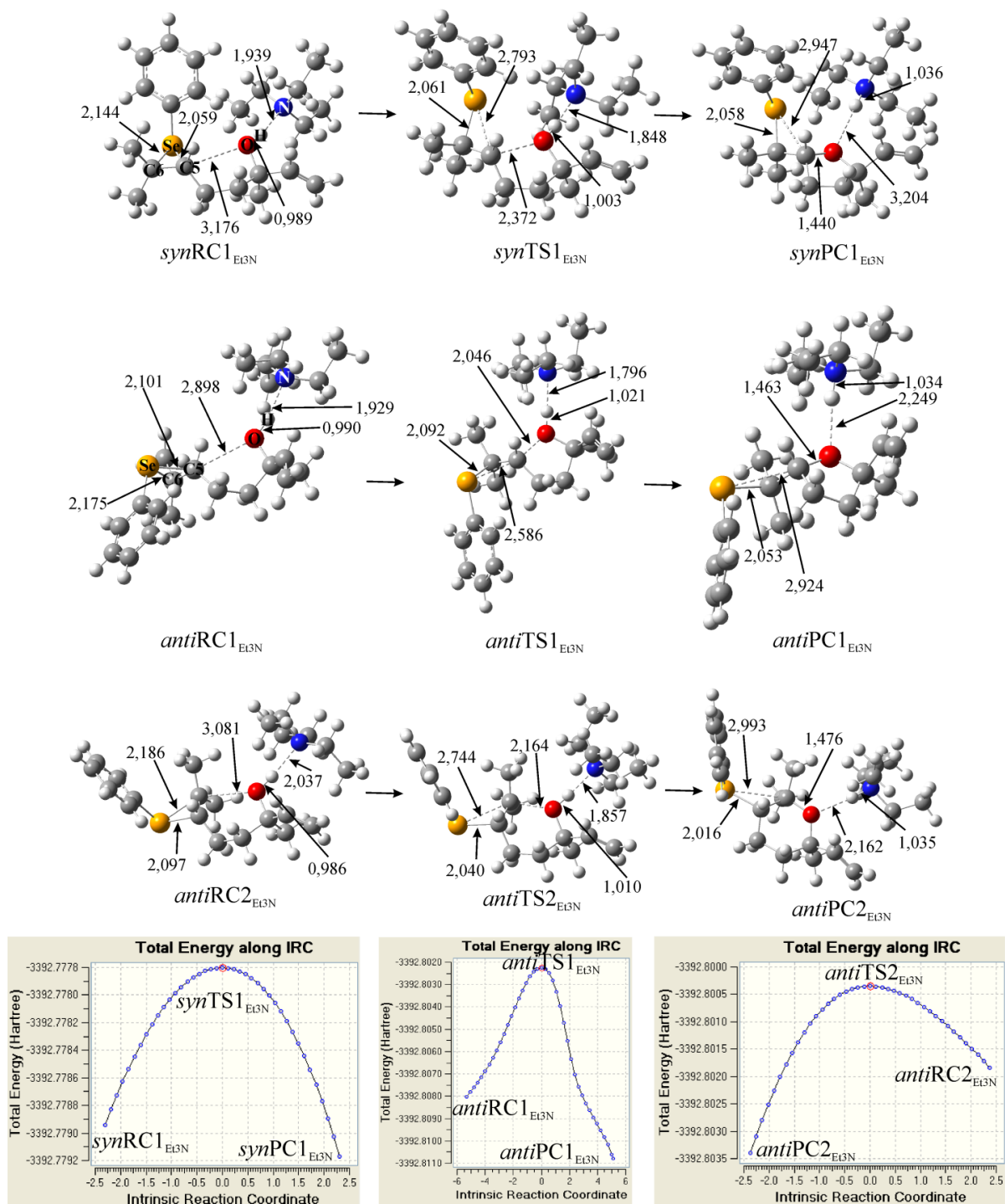
Пошто хинолин није једини адитив који смо употребили у нашим експериментима, идеја је била да се на молекулском нивоу испитају сви циклизациони путеви који дају петочлани и шесточлани фенилселено-етар у присуству Pip , Pu и Et_3N . По аналогији са хинолином за ова три адитива урађени су и IRC рачуни. Оптимизоване геометрије за све путеве и за сва три адитива су приказане на Сликама 3.6., 3.7. и 3.8. За сва три адитива и по свим реакционим путевима настаје трочлани прстен који фенилселенил група гради са двоструком везом (C5-C6) линалола. Такође, у свим случајевима у оптимизованим структурама постреакционог комплекса најдуже интрамолекулско растојање између O атома и атома угљеника двоструке везе је у реакцији која се одиграва по *syn* путу. Највероватније је да су стерне сметње у околини реакционих центара главни фактор ове чињенице. У свим прелазним стањима везе C6-Se су награђене, док су C5-Se раскинуте у случају добијања петочланог фенилселено-етра, или обрнуто, у случају добијања шесточланог фенилселено-етра. Што се тиче интрамолекулског растојања између кисеониковог атома и угљениковог атома најдуже је у свим прелазним стањима по *syn* путу за све употребљене адитиве. У свим прелазним стањима по свим путевима за сва три адитива јасно се види да се N-H веза скраћује (ствара), а O-H издужује (кида). Изненађујуће је да је у постреакционим комплексима за сва три адитива O-C веза најкраћа при добијању петочланог фенилселено-етра по *syn* путу.



Слика 3.6. Оптимизоване геометрије (горе) пререакционих комплекса (**RC**), прелазних стања (**TS**) и постреакционих комплекса (**PC**) и IRC рачуни за прелазна стања (доле) за *syn* и *anti* циклизациони пут који води до настајања петочланог и шесточланог производа у реакцији линалола са PhSe^+ у присуству адитива (Pip); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)



Слика 3.7. Оптимизоване геометрије (горе) пререакционих комплекса (RC), прелазних стања (TS) и постреакционих комплекса (PC) и IRC рачуни за прелазна стања (доле) за *syn* и *anti* циклизациони пут који води до настајања петочланог и шесточланог производа у реакцији линалола са PhSe^+ у присуству адитива (Py); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)



Слика 3.8. Оптимизоване геометрије (горе) пререакционих комплекса (RC), прелазних стања (TS) и постреакционих комплекса (PC) и IRC рачуни за прелазна стања (доле) за *syn* и *anti* циклизациони пут који води до настајања петочланог и шесточланог производау реакцији линалола са PhSe⁺ у присуству адитива (Et₃N); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)

У Табелама 3.1., 3.2. и 3.3. приказане су релативне слободне енергије за све путеве циклизације без и у присуству адитива за оба употребљена реагенса. Јасно се види да су енергије активације за реакције у одсуству адитива знатно веће него у присуству Lewis-ових база. Такође ако посматрамо парцијална наелектрисања кисеоникових и водоникових атома која су приказана у Табелама 3.4. и 3.5. види се да Lewis-ове базе повећавају нуклеофилност кисеоникових и киселост водоникових атома. Као последица овога, уклањање протона је олакшано, и то се огледа кроз ниже енергије активације.

Табела 3.1. Лево: релативне слободне енергије за реакцију која даје конформер *trans*1 по *syn* и *anti* циклизационом путу; десно: ΔG_r , ΔG_a^\ddagger , $k_{izr.}$ и $k_{eksp.}$ означавају реакционе енергије, активационе енергије, израчунате константе брзине и експерименталне константе брзине циклизације; енергије и константе брзине дате су у kJ mol^{-1} и $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$

B	RC _{1B}	TS _{1B}	PC _{1B}	1 + BH ⁺	ΔG_r	ΔG_a^\ddagger	$k_{izr.}$	$k_{eksp.}$ ¹⁵⁸	
								PhSeCl	PhSeBr
<i>syn</i>									
-	-125,9	-43,3	-104,9	-	21,0	82,6	0,02	-	-
Qui	-104,0	-24,9	-162,7	-186,1	-58,7	79,1	0,09	0,64	0,19
Pip	-102,9	-26,9	-195,0	-211,0	-92,1	76,1	0,29	1,76	0,69
Py	-104,0	-29,9	-167,3	-181,9	-63,3	74,1	0,65	0,96	0,32
Et ₃ N	-86,7	-3,3	-182,6	-218,1	-95,9	83,4	0,02	1,40	0,56
<i>anti</i>									
-	-125,1	-81,3	-86,1	-	39,0	43,8	$1,3 \times 10^5$		
Qui	-104,3	-77,5	-151,2	-180,4	-46,8	26,9	$1,2 \times 10^8$		
Pip	-107,0	-80,2	-169,7	-205,3	-62,8	26,7	$1,3 \times 10^8$		
Py	-110,9	-81,9	-157,0	-176,3	-46,2	29,0	$5,1 \times 10^7$		
Et ₃ N	-95,7	-54,0	-159,2	-212,5	-63,5	41,7	$3,1 \times 10^5$		

Реакције које се одигравају без присуства адитива су ендергоне, док све остале реакције су егзергоне (Табеле 3.1., 3.2. и 3.3.). Ова чињеница указује другу важну улогу Lewis-ових база, а то је да они стабилизују постреакционе комплексе.

Табела 3.2. Лево: релативне слободне енергије за реакцију која даје конформер *trans* 2 по *anti* циклизационом путу; десно: ΔG_r , ΔG_a^\ddagger и $k_{izr.}$ означавају реакционе енергије, активационе енергије и израчунате константе брзине циклизације; енергије и константе брзине дате су у kJ mol^{-1} и $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$

B	RC2_B	TS2_B	PC2_B	2 + BH⁺	ΔG_r	ΔG_a^\ddagger	$k_{izr.}$
-	-129,4	-93,0	-95,6	-	33,7	36,4	$2,6 \times 10^6$
Qui	-107,7	-83,8	-151,2	-176,4	-43,4	24,0	$3,9 \times 10^8$
Pip	-107,1	-82,6	-176,7	-201,4	-69,6	24,5	$3,2 \times 10^8$
Py	-111,0	-86,2	-153,5	-172,3	-42,5	24,8	$2,9 \times 10^8$
Et ₃ N	-89,6	-51,5	-152,2	-208,5	-62,5	38,5	$1,1 \times 10^6$

Табела 3.3. Лево: релативне слободне енергије за реакцију која даје конформер *cis* 1 по *syn* циклизационом путу; десно: ΔG_r , ΔG_a^\ddagger и $k_{izr.}$ означавају реакционе енергије, активационе енергије и израчунате константе брзине циклизације; енергије и константе брзине дате су у kJ mol^{-1} и $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$

B	RC1_B	TS1_B	PC1_B	1 + BH⁺	ΔG_r	ΔG_a^\ddagger	$k_{izr.}$
-	-124,5	-44,7	-99,1	-	25,4	79,8	0,07
Qui	-106,8	-21,8	-162,6	-184,1	-55,8	85,0	0,01
Pip	-103,5	-25,2	-191,1	-209,0	-87,6	78,3	0,12
Py	-108,0	-26,8	-165,3	-179,9	-57,3	81,1	0,04
Et ₃ N	-81,0	-0,1	-165,7	-216,1	-84,7	80,9	0,04

Даљим проучавањем добијених резултата из Табела 3.1., 3.2. и 3.3. примећује се да слободне енергије сваког прелазног стања леже испод збира слободних енергија одговарајућих одвојених реактаната. На основу ове чињенице може се закључити да на дистрибуцију производа не утиче висина енергетске баријере. Циклизационе реакције претежно се одигравају преко *syn* пута, дајући тако најстабилније производе, *trans* 1 и *cis* 1 (Слика. 3.1.). Другим речима, циклизације линалола су термодинамички контролисане. У сагласности са овим закључком су и наши експериментални резултати у којима су оба геометријска изомера идентификована као реакциони производи.

Табела 3.4. Круцијална парцијална наелектрисања учесника реакције циклизације линалола са PhSe⁺ без и у присуству адитива (Qui)

	без адитива					Qui						
	Se	C5	C6	O	H	Se	C5	C6	O	H	N	
<i>synRC1</i>	0,189	0,199	0,555	-0,871	0,307	<i>synRC1_{Qui}</i>	0,186	0,203	0,553	-1,111	0,632	-0,602
<i>synTS1</i>	0,161	1,094	-0,238	-0,962	0,318	<i>synTS1_{Qui}</i>	0,136	1,143	-0,212	-1,218	0,707	-0,631
<i>synPC1</i>	-0,038	0,478	0,274	-1,162	0,575	<i>synPC1_{Qui}</i>	-0,061	0,532	0,325	-1,204	0,647	-0,439
<i>antiRC1</i>	0,133	0,248	0,572	-0,855	0,304	<i>antiRC1_{Qui}</i>	0,116	0,285	0,562	-1,133	0,669	-0,623
<i>antiTS1</i>	0,020	1,291	0,016	-1,257	0,324	<i>antiTS1_{Qui}</i>	-0,022	1,286	0,069	-1,524	0,827	-0,676
<i>antiPC1</i>	0,048	0,809	0,175	-1,149	0,375	<i>antiPC1_{Qui}</i>	-0,017	0,602	0,284	-1,287	0,694	-0,493
<i>antiRC2</i>	0,100	0,275	0,651	-0,872	0,305	<i>antiRC2_{Qui}</i>	0,068	0,318	0,659	-1,135	0,653	-0,614
<i>antiTS2</i>	0,115	-0,221	1,547	-1,248	0,281	<i>antiTS2_{Qui}</i>	0,058	-0,199	1,512	-1,451	0,737	-0,656
<i>antiPC2</i>	0,076	0,036	1,006	-1,232	0,336	<i>antiPC2_{Qui}</i>	-0,028	0,160	0,728	-1,335	0,681	-0,485

Табела 3.5. Круцијална парцијална наелектрисања учесника реакције циклизације линалола са PhSe⁺ у присуству адитива (Pip, Py, Et₃N)

	Se	C5	C6	O	H	N
<i>synRC1_{Pip}</i>	0,187	0,202	0,553	-1,156	0,667	-0,745
<i>synTS1_{Pip}</i>	0,110	1,144	-0,200	-1,256	0,739	-0,745
<i>synPC1_{Pip}</i>	-0,075	0,510	0,331	-1,154	0,511	-0,520
<i>synRC1_{Py}</i>	0,184	0,551	0,204	-1,117	0,644	-0,597
<i>synTS1_{Py}</i>	0,135	1,149	-0,215	-1,225	0,721	-0,617
<i>synPC1_{Py}</i>	-0,063	0,524	0,326	-1,211	0,688	-0,409
<i>synRC1_{Et3N}</i>	0,196	0,211	0,554	-1,059	0,549	-0,898
<i>synTS1_{Et3N}</i>	0,134	1,200	-0,238	-1,202	0,691	-0,872
<i>synPC1_{Et3N}</i>	-0,130	0,497	0,373	-1,058	0,396	-0,579
<i>antiRC1_{Pip}</i>	0,118	0,263	0,563	-1,174	0,704	-0,760
<i>antiTS1_{Pip}</i>	-0,027	1,256	0,079	-1,541	0,870	-0,791
<i>antiPC1_{Pip}</i>	-0,024	0,602	0,285	-1,239	0,539	-0,510
<i>antiRC1_{Py}</i>	0,113	0,290	0,562	-1,140	0,685	-0,614
<i>antiTS1_{Py}</i>	-0,023	1,272	0,074	-1,513	0,840	-0,665
<i>antiPC1_{Py}</i>	-0,020	0,607	0,285	-1,290	0,738	-0,467
<i>antiRC1_{Et3N}</i>	0,127	0,245	0,565	-1,130	0,636	-0,903
<i>antiTS1_{Et3N}</i>	0,005	1,315	0,026	-1,550	0,803	-0,915

<i>anti</i> PC1 _{Et3N}	-0,031	0,598	0,284	-1,167	0,339	-0,509
<i>anti</i> RC2 _{Pip}	0,068	0,332	0,650	-1,165	0,685	-0,743
<i>anti</i> TS2 _{Pip}	0,052	-0,183	1,148	-1,458	0,772	-0,765
<i>anti</i> PC2 _{Pip}	-0,032	0,162	0,718	-1,286	0,532	-0,509
<i>anti</i> RC2 _{Py}	0,066	0,322	0,658	-1,142	0,670	-0,607
<i>anti</i> TS2 _{Py}	0,051	-0,192	1,508	-1,447	0,754	-0,644
<i>anti</i> PC2 _{Py}	-0,028	0,158	0,726	-1,340	0,723	-0,454
<i>anti</i> RC2 _{Et3N}	0,083	0,307	0,637	-1,082	0,574	-0,895
<i>anti</i> TS2 _{Et3N}	0,087	-0,277	1,538	-1,480	0,720	-0,900
<i>anti</i> PC2 _{Et3N}	-0,034	0,168	0,692	-1,216	0,366	-0,536

Пошто су у Табелама 3.1., 3.2. и 3.3. приказане константе брзине циклизације израчунате на B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије потребне структуре смо подвргли израчунавању у једној тачки на нивоу теорије MP2(fc)/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p), пошто је овај ниво теорије већ коришћен за објашење механизма *anti* циклизационог пута пент-4-ен-1-ола.¹⁵⁹ У Табели 3.6. приказане су израчунате вредности за све могуће путеве и адитиве на већ поменутом нивоу теорије.

Табела 3.6. Израчунате константе брзине циклизације у $M^{-1} s^{-1}$ добијене на MP2(fc)/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије

В	<i>syn</i> петочлани	<i>anti</i> петочлани	<i>anti</i> шесточлани
-	$1,8 \times 10^{-6}$	$7,6 \times 10^4$	$2,1 \times 10^4$
Qui	$1,8 \times 10^{-6}$	$7,6 \times 10^8$	$6,7 \times 10^6$
Pip	$2,6 \times 10^{-5}$	$8,9 \times 10^8$	$2,9 \times 10^6$
Py	$5,4 \times 10^{-5}$	$1,3 \times 10^8$	$2,3 \times 10^6$
Et ₃ N	$1,9 \times 10^{-5}$	$8,5 \times 10^7$	$3,1 \times 10^4$

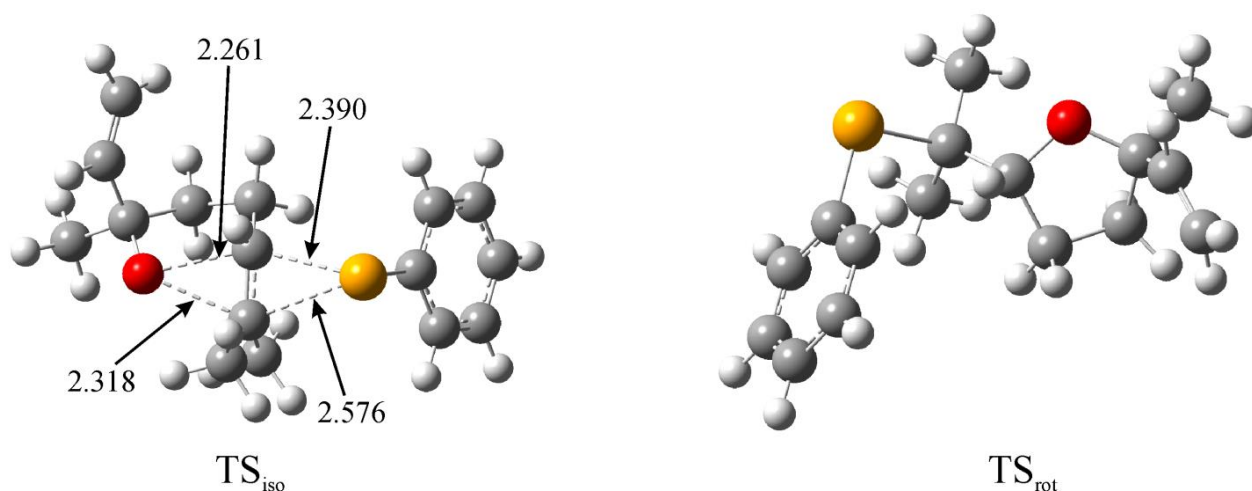
Вредности константи брзина циклизације по *syn* путу који води до настајања петочланог фенилселено-етра знатно су ниже него оне добијене на B3LYP/6-311+G(d,p)

нивоу теорије. Међутим, константе брзине израчунате на два нивоа теорије показују веома сличне трендове.

Потенцијална могућност да би се циклизација линалола могла догодити преко *anti* прелазног стања, путем реакције изомеризације, такође је испитана. Наша експериментална истраживања показала су да се изомеризација шесточланог у петочлани прстен не може догодити.

У сагласности са овим резултатом је и посебно висока вредност за ΔG_a^\ddagger која износи $193,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ која је потребна за формирање прелазног стања за изомеризацију шесточланог прстена у петочлани (Слика 3.9.).

У TS_{iso} . главне промене у хемијским везама дешавају се симултано тако што се формирају везе O-C5 и Se-C6, а раскидају се везе O-C6 и Se-C5. Са друге стране, проучавали смо и конформациону интерконверзију производа *trans* 1 који настаје по *anti* путу, у стабилнији производа *trans* 1 који настаје по *syn* путу преко прелазног стања TS_{rot} . (Слика 3.9.).

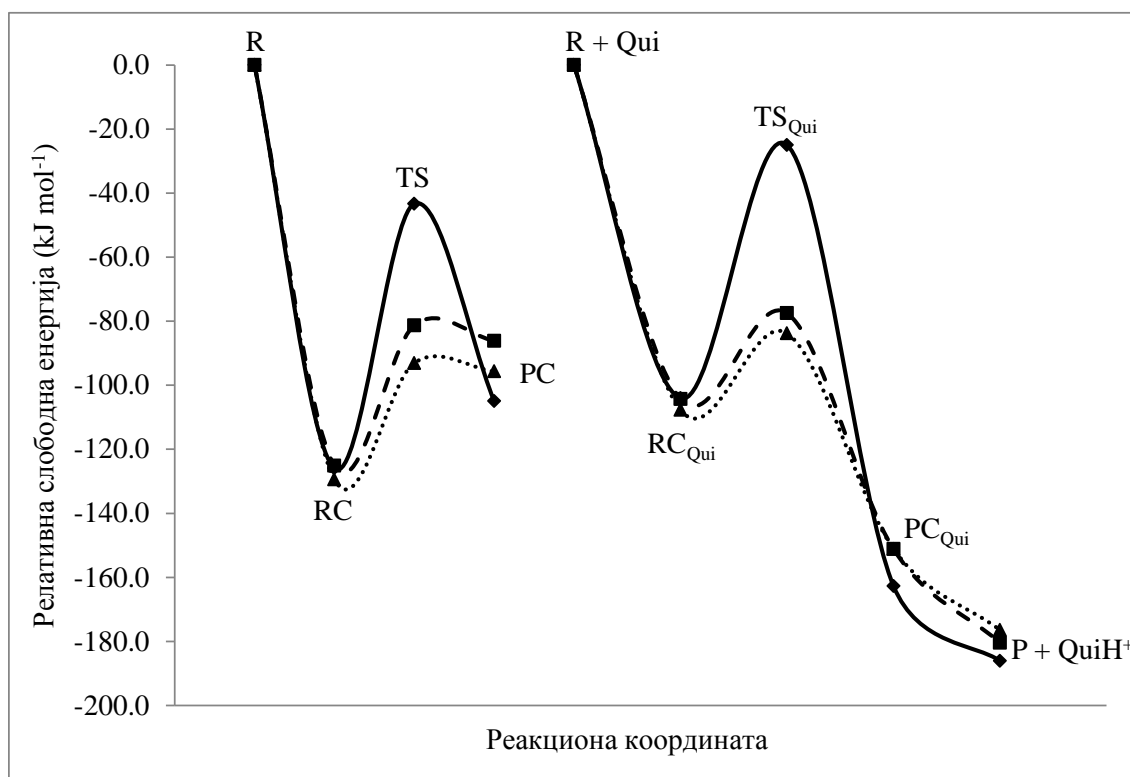


Слика 3.9. Оптимизоване геометрије прелазних стања за хипотетичку изомеризацију шесточланог производа у петочлани (TS_{iso} ., лево) и за конформациону интерконверзију производа *trans* 1 (TS_{rot} ., десно); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)

Ова интерконверзија дешава се једноставном ротацијом око C5-C6 везе и захтева ротациону баријеру од $33,0 \text{ kJ mol}^{-1}$. Може се закључити, на основу овога да *anti* циклизација такође може дати најстабилнији производ *trans* 1, који је добијен по *syn* путу,

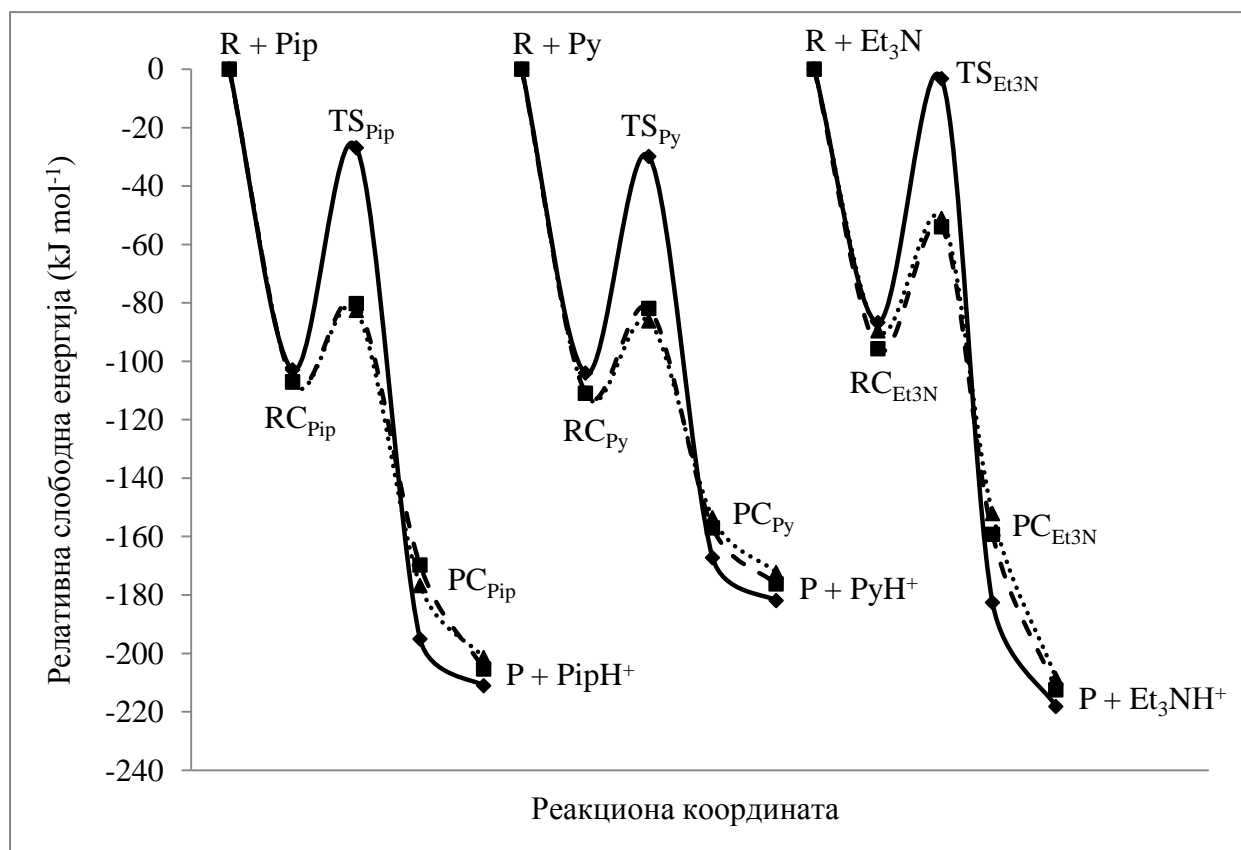
одговарајућим конформационим прилагођавањем. Тако, измерене константе брзина реакције циклизације линалола представљају комбинацију двају циклизационих путева и то: *syn* (спорије) и *anti* (брже) циклизације, а оба пута дају тетрахидорфурански фенилселено-етар. Ово откриће објашњава чињеницу да су израчунате константе брзина, које су рачунате помоћу Аренијусове једначине која је дата у Експерименталном делу, за циклизацију линалола по *syn* циклизационом путу мање од експерименталних вредности (Табела 3.1.). Ово се посебно односи на реакцију циклизације у којој је употребљен Et₃N где се константе брзина драстично разликују (Табела 3.1.) због знатно смањене стерне пренапрегнутости између алкил група у *anti*TS1_{Et₃N} у односу на *syn*TS1_{Et₃N} где су ове стерне сметње јако изражене.

График 3.1. Енергетски профили за све реакционе путеве циклизације линалола са PhSe⁺ без (лево) и у присуству адитива (Qui, десно); пуна, испрекидана и тачкаста линија приказују енергетски профил за *syn* и *anti* циклизациони пут за формирање петочланог производа и *anti* циклизациони пут за формирање шесточланог производа



Релативне стабилности реактаната и производа одређене су њиховим релативним положајем на површини потенцијалне енергије. На овај начин остварује се веза између површине потенцијалне енергије, термодинамике и кинетике хемијске реакције. На Графику 3.1. дати су енергетски профили за циклизацију линалола са PhSe^+ без (лево) и у присуству адитива хинолина (десно). Ознака R представља суму слободних енергија линалола и PhSe^+ катјона. Јасно се види са графика да је утицај хинолина као адитива круцијалан на стабилизацију постреакционог комплекса. Осим тога, може се закључити да у реакцији са хинолином енергетска баријера је виша него у случају без адитива, што би се могло објаснити отежаним прилазом хинолина ка ОН групи линалола.

График 3.2. Енергетски профили за све реакционе путеве циклизације линалола са PhSe^+ у присуству адитива (Pip, Py и Et_3N); пуна, испрекидана и тачкаста линија приказују енергетски профил за *syn* и *anti* циклизациони пут за формирање петочланог производа и *anti* циклизациони пут за формирање шесточланог производа



Важно је истаћи да се по *syn* путу (пуна линија) добија петочлани фенилселено-етар, као најстабилнији изомер. Ова чињеница иде директно у прилог термодинамичкој контроли реакције фенилселеноетерификације линалола у присуству адитива.

График 3.2. представља енергетски профил реакција за преостала три адитива. Као и код случаја кад се користи хинолин као адитив на основу положаја производа види се да најнижу енергију има петочлани фенилселено-етар добијен по *syn* путу (пуна линија) за сва три употребљена адитива.

Такође, јасно се види да је чак и петочлани фенилселено-етар који је добијен по *anti* циклизационом путу (испрекидана линија) стабилнији него шесточлани фенилселено-етар добијен по *anti* циклизационом путу. Ово се опажа за све употребљене адитиве (График 3.1. и 3.2.). У случају кад се користи Et_3N као адитив види се да су енергије реагујућих врста веома блиске са енергијом прелазног стања за добијање петочланог фенилселено-етра по *syn* путу. Ово се објашњава веома великим стерним репулзијама које настају приликом приласка адитива ОН групи линалола.

Након разматрања механизма циклизације линалола прешли смо на проучавање механизма циклизације неролидола о чему ће бити речи у наредном поглављу.

4.1. Квантно-хемијска испитивања фенилселеноетерификације неролидола

На Схеми 4.1. приказани су сви могући циклизациони путеви (*syn* и *anti*) за реакцију неролидола са PhSe^+ катјоном, а као репрезентативни пример одабран је пиридин као адитив. Употребљена је иста нотација (**RC**, **TS** и **PC**) као у Схемама 3.1. и 3.2. Изузетак су суфикси **a**, **b**, **c** и **d** којим су означене реакције које воде до настанка изомера **1a-1d** (Слика 4.1.).

За оптимизацију геометрија пререакционих комплекса, прелазних стања и постреакционих комплекса у тетраhydroфурану коришћен је исти ниво теорије као код линалола (B3LYP/6-311+G(d,p)). Такође користили смо и M062X/6-311+G(d,p) ниво теорије.

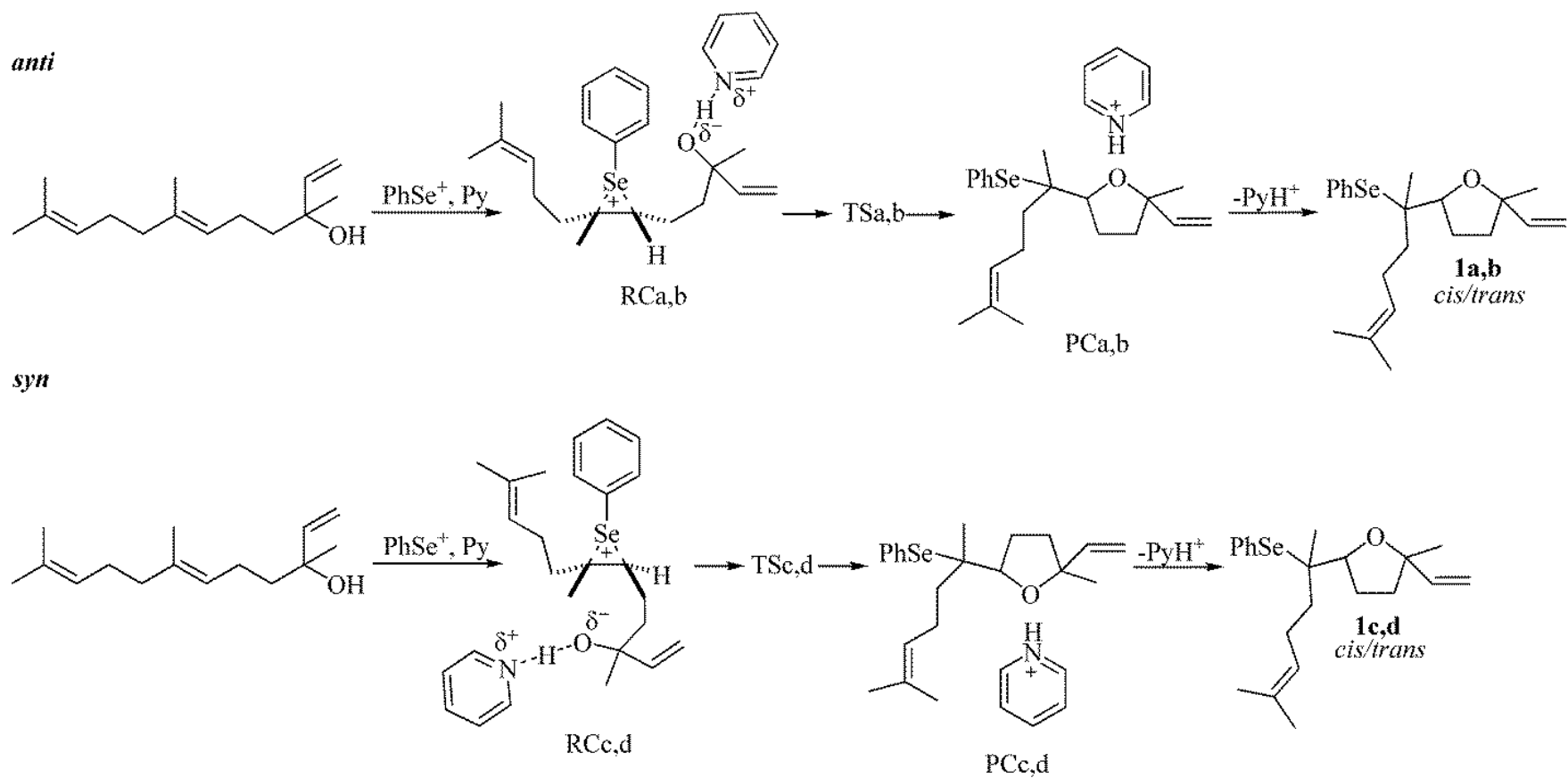
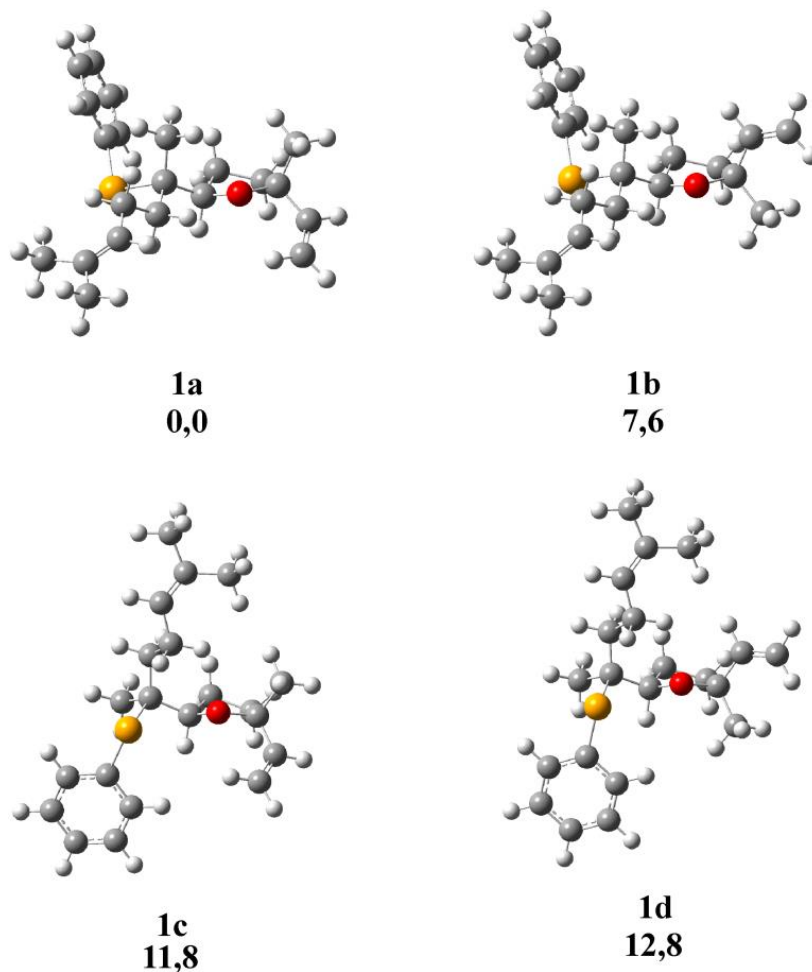


Схема 4.1. Потенцијални циклизациони путеви (*anti* и *syn*) за циклизацију неролидола са PhSe^+ катјоном у присуству пиридина као адитива

Прво су оптимизоване геометрије свих петочланих фенилселено-етара који су са релативним слободним енергијама приказани на Слици 4.1. Види се да су најстабилнији изомери добијени по *anti* путу, а најстабилнији је *trans* производ (**1a**). Разлог ове чињенице лежи у томе да PhSe⁺ група заузима стерно неповољан положај у фази циклизације. Такође, посматрајући Сliku 4.1. види се да су сви *cis* изомери (**1b** и **1d**) мање стабилни од *trans* изомера (**1a** и **1c**). Ово се објашњава стерним репулзијама између винил и метил групе, које се налазе на хиралним С атомима неролидола.



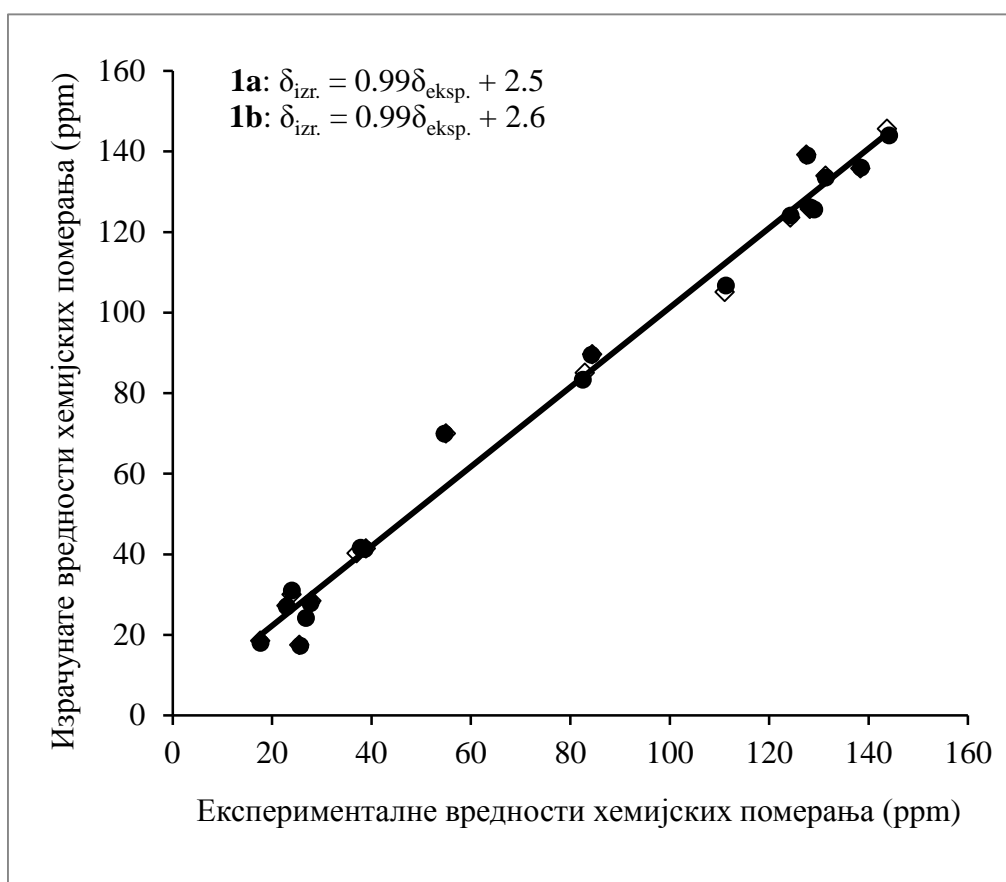
Слика 4.1. Оптимизоване геометрије потенцијалних изомера петочланог производа (Схема 2.2., производ **2a**) *anti* и *syn* циклизационих путева неролидола (**1a,b-anti**, **1c,d-syn**); релативне слободне енергије дате су у kJ mol^{-1}

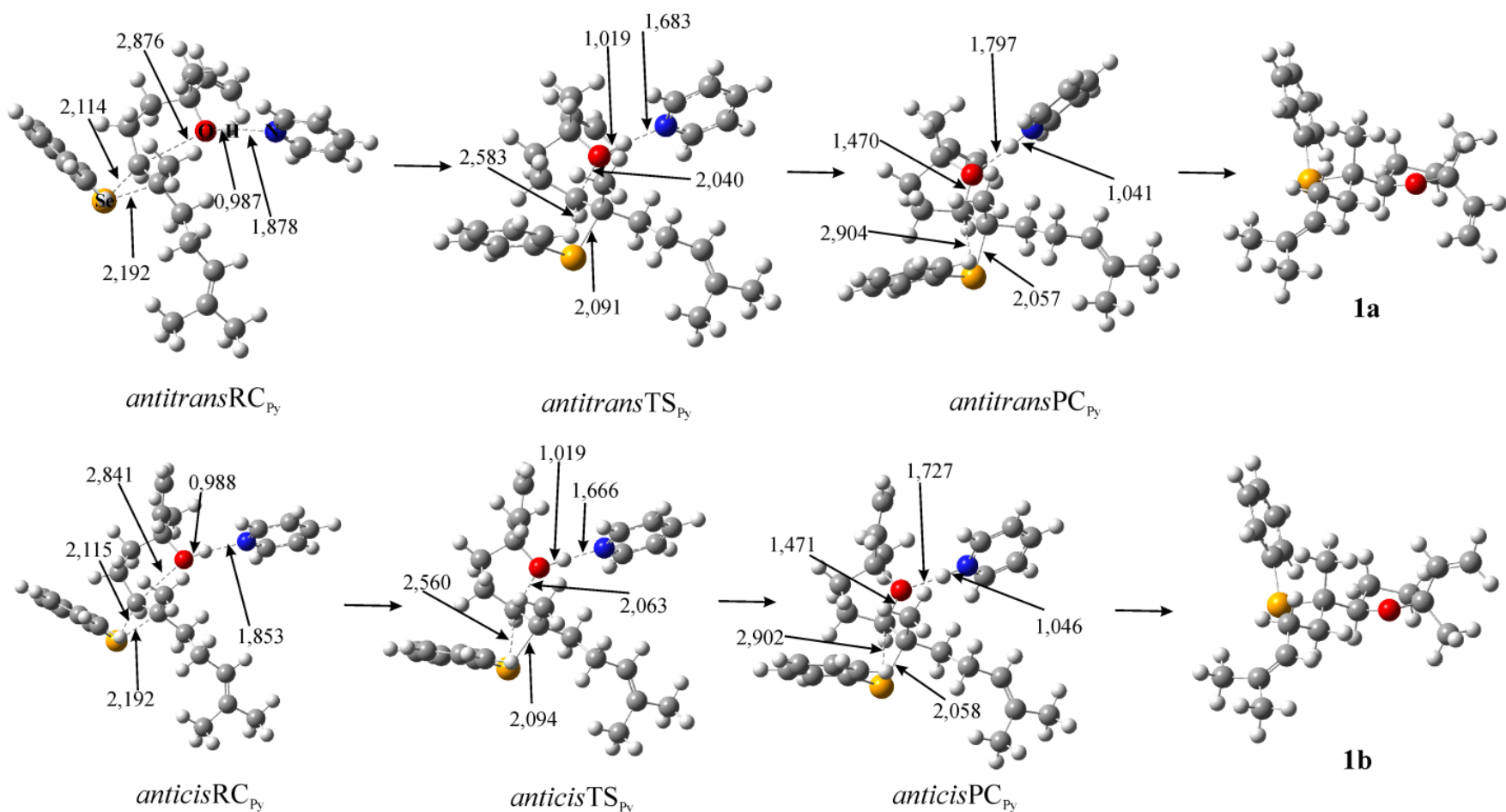
Након успешно оптимизованих геометрија производа са Слике 4.1. идеја је била да се симулира ¹³C NMR спектар најстабилнијих производа (**1a** и **1b**). О начину на који је симулиран спектар видети Експериментални део. Вредности хемијских померања која су

добијена рачунским путем приказана су у Прилогу (Табела П1). Добијена хемијска померања у доброј су сагласности са експериментално добијеним вредностима (**2a**, видети Експериментални део). Значајније одступање добијено је једино за С атоме везане за атом селена. Ова појава може се објаснити ротацијом око С-Se везе.

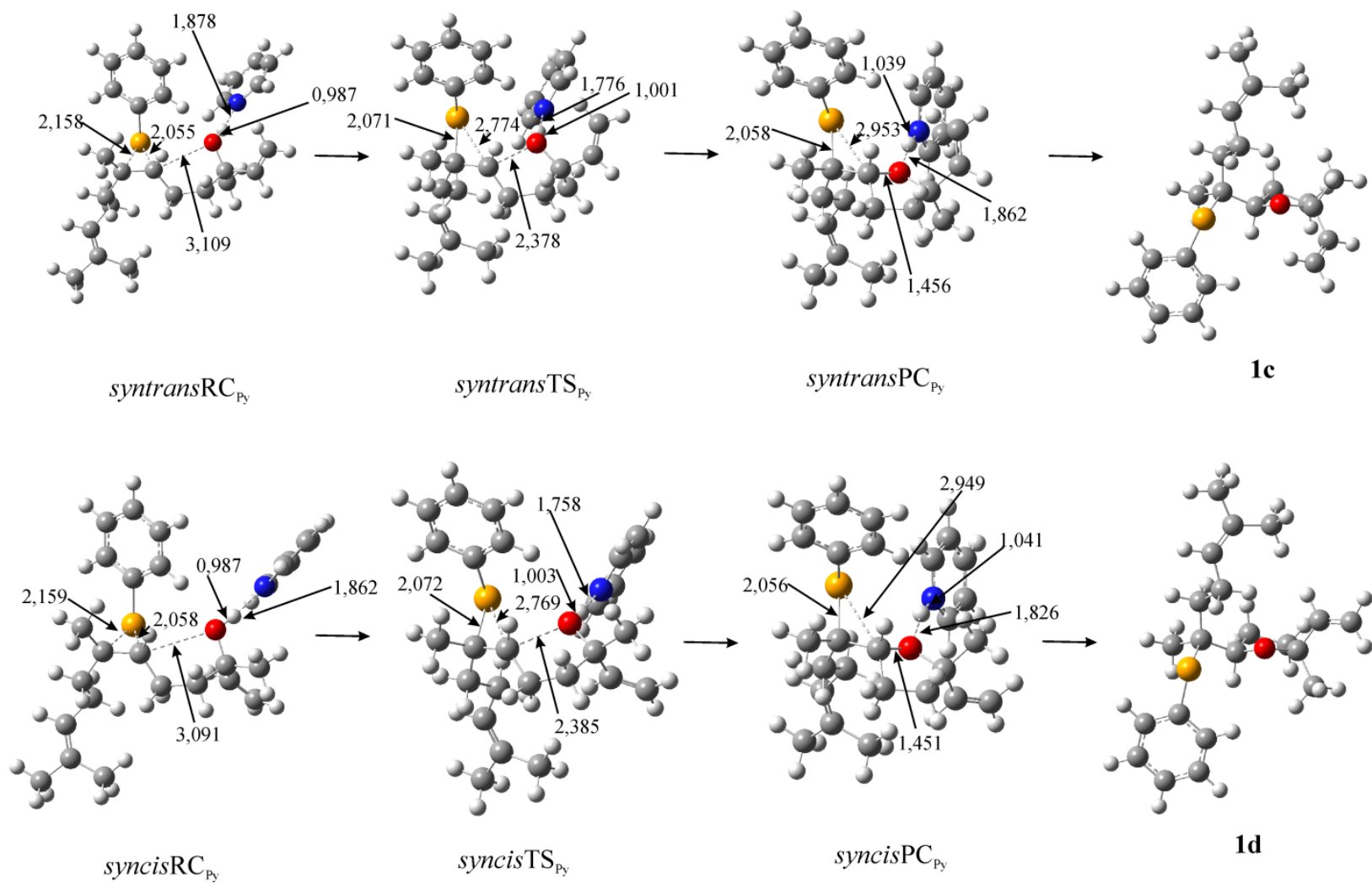
На Графику 4.1. приказана је линеарна зависност између израчунатих и експериментално добијених хемијских померања за два најстабилнија изомера (**1a** и **1b**). Корелација је веома добра и коефицијенти корелације износе 0,993 (**1a**) и 0,994 (**1b**).

График 4.1. Корелација између израчунатих ($\delta_{izr.}$) и експерименталних ($\delta_{eksp.}$) вредности хемијских померања ^{13}C NMR спектра (видети Експериментални део) изомера **1a** и **1b**. Након претходно урађеног оптимизовали смо геометрије свих пререакционих комплекса, прелазних стања и постреакционих комплекса за реакционе путеве са Схеме 4.1. Све оптимизоване структуре са свим круцијалним дужинама веза приказане су на Сликама 4.2. и 4.3.





Слика 4.2. Оптимизоване геометрије пререакционих комплекса (**RC**), прелазних стања (**TS**) и постреакционих комплекса (**PC**) за *anti* циклизациони пут који води до настајања петочланог производа (**1a** и **1b**) у реакцији неролидола са PhSe^+ у присуству адитива (Py); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (\AA)



Слика 4.3. Оптимизоване геометрије пререакционих комплекса (**RC**), прелазних стања (**TS**) и постреакционих комплекса (**PC**) за *syn* циклизациони пут који води до настајања петочланог производа (**1c** и **1d**) у реакцији неролидола са PhSe^+ у присуству адитива (Py); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)

У Табели 4.1. приказана је комплетна енергетика циклизације неролидола са PhSe^+ у присуству пиридина, а која је добијена помоћу два функционала (B3LYP и M062X). Резултати у овој табели који су добијени помоћу B3LYP функционала указују да реактанти (неролидол + PhSe^+ + Py) спонтано граде пререакционе комплексе са значајном енергетском стабилизацијом. Све укупне реакције су егзерогене и егзотермне.

Anti напади захтевају ниже енергије активације од *syn* и воде до настајања стабилнијих изомера **1a** и **1b**. Разлика у ΔG_a^\ddagger за формирање **1a** и **1b** је премала и може бити последица компјутерске грешке. Чињеница да су разлике у енергетским баријерама минорне, сугерише да се не може рећи да је фенилселеноетерификација неролидола кинетички контролисана реакција.

Поред тога, енергије свих прелазних стања ниже су од збира енергија одвојених реактаната, што заправо значи да само ΔG_a^\ddagger не контролише циклизацију. Све претходно изнете чињенице значе да би у реакцији циклизације неролидола преодминантно настајао *trans* изомер, што је у супротности са експериментално добијеним резултатима (Табела 2.3. и 2.4., за Py однос *cis:trans* је 65:35 (PhSeCl) и 85:15 (PhSeBr)).

Табела 4.1. Лево: релативне слободне енергије (ΔG), енталпије (ΔH) и ентропијски фактори ($-\text{T}\Delta S$) за све потенцијалне реакционе путеве; енергије су израчунате у односу на суму енергија одговарајућих реактаната (неролидол + PhSe^+ + Py); десно: активациони параметри: слободне енергије (ΔG_a^\ddagger), енталпије (ΔH_a^\ddagger) и ентропијски фактори ($-\text{T}\Delta S_a^\ddagger$) за циклизациони корак; енергије добијене оптимизацијом помоћу M062X/6-311+G(d,p) нивоа теорије представљене су *italic*-ом; све енергије дате су у kJ mol^{-1}

	RC	TS	PC	производи	активациони параметри (TS)
a (<i>anti</i>)					
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	-116,2	-86,5	-156,0	-185,7	29,8
	-203,1	-177,8	-266,9	-279,1	25,2
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-214,3	-195,1	-264,2	-246,8	19,3
	-310,7	-284,3	-377,1	-343,0	26,4
$-\text{T}\Delta S/-\text{T}\Delta S_a^\ddagger$	98,1	108,6	108,2	61,1	10,5
	107,6	106,5	110,2	63,9	-1,2

b (anti)					
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	-115,2	-85,8	-159,2	-178,1	29,5
	-200,0	-174,7	-267,6	-275,1	25,3
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-212,7	-195,4	-267,9	-243,7	17,3
	-306,7	-283,0	-379,3	-342,7	23,6
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	97,5	109,7	108,7	65,7	12,2
	106,5	108,4	111,7	67,6	1,7
c (syn)					
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	-99,4	-30,7	-146,4	-173,9	68,8
	-191,2	-107,5	-272,8	-281,4	83,8
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-201,3	-133,8	-263,0	-241,5	67,4
	-303,1	-219,5	-387,9	-342,6	83,6
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	101,8	103,2	116,7	67,6	1,3
	111,8	112,0	115,0	61,2	0,2
d (syn)					
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	-102,1	-24,7	-159,2	-172,9	77,3
	-190,6	-111,0	-282,7	-275,4	79,6
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-199,6	-132,3	-270,3	-238,9	67,3
	-298,0	-217,2	-393,5	-340,1	80,8
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	97,5	107,6	111,1	66,0	10,0
	107,4	106,2	110,8	64,7	-1,2

Пошто смо посумњали у ваљаност добијених резултата помоћу V3LYP функционала, све структуре смо реоптимизовали помоћу M062X функционала. У поређењу са V3LYP функционалом, M062X функционал предвиђа да је формирање пререакционих комплекса још егзергоније и егзотермније, тако да су све релативне слободне енергије и енталпије систематски ниже. Вредности ентропијског фактора ($-T\Delta S$) које су добијене по оба функционала не показују значајније одступање једно од другог. Генерално гледано, резултати добијени по оба функционала су доследни један другом, што дикретно значи да механизам представљен Схемом 4.1. не објашњава експериментално добијене резултате фенилселеноетерификације линалола. Наше даље напоре у циљу објашњења механизма по којем настаје преобладајуће *cis* изомер (**1b**)

усмерили смо ка чињеници да је реакција фенилселеноетерификације зависна и од природе халогена као контра јона органоселенског реагенса. Овим смо одлучили да даље испитивање механизма фенилселеноетерификације неролидола усмеримо на испитивање утицаја халогена, конкретно хлоридног јона из PhSeCl у присуству пиридина као адитива. Предложени механизам ове реакције дат је на Схеми 4.2.

Ознакама **I1**, **I2** и **I3** означени су интермедијери, а прелазна стања су означена са **TS1** и **TS2**. Суфикси **a**, **b** и **c** означавају циклизационе путеве у којима настају изомери **1a**, **1b** и **1c**. Важан закључак који се може извући из Схеме 4.2. је да се циклизација не може вршити по путу **d**, што није случај за реакцију неролидола са PhSe⁺ у присуству пиридина као адитива (Схема 4.1.). Оптимизоване геометрије са круцијалним дужинама веза су приказане на Слици 4.4.

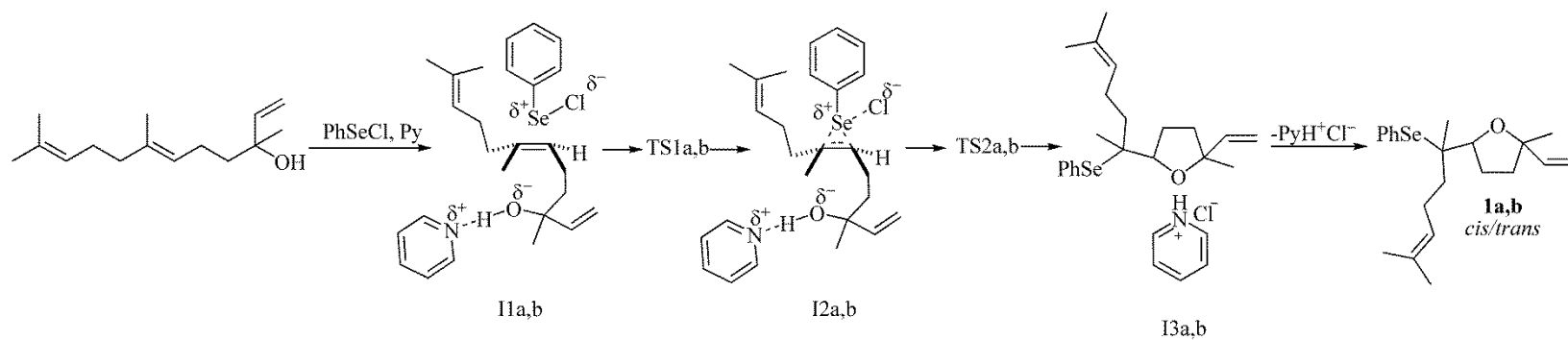
Оптимизацијом геометрије PhSeCl у тетраhydroфурану као растварачу показало се да је Se-Cl веза ковалентна поларна веза. Из овога изводи се закључак да се PhSe⁺ катјон не формира спонтано у реакционом медијуму. И заиста, када се неролидол, PhSeCl и пиридин оптимизују заједно они формирају интермедијер **I1** у којем се опажа карактеристична Se-Cl, C-C двострука и O-H...N водонична веза (Слика 4.4.). Атом селена носи велику вредност позитивне шарже (око 1,2) и врши електрофилни напад на двоструку везу молекула неролидола.

Овај реакциони корак се реализује преко прелазног стања **TS1** у којем долази до раскидања Se-Cl и стварања Se-C5 и Se-C6 веза. Треба нагласити да су бројни покушаји да се оптимизује геометрија прелазног стања **TS1d** били неуспешни. Ово се може објаснити чињеницом да је алкил група на атому C6 волуминознија од метил групе и да на тај начин спречава прилаз молекула PhSeCl двострукој вези.

Немогућност формирања прелазног стања **TS1d** представља важну чињеницу која доводи до веома важног закључка, а то је да се *cis* изомер који је експериментално преобладајуће добијен (Табеле 2.3. и 2.4.) не добија по *syn* циклизационом путу.

Из прелазног стања **TS1** настаје интермедијер **I2**, који је аналоган пререакционом комплексу (**RC**, Схема 4.1.), пошто оба подлежу интрамолекулској циклизацији.

anti



syn

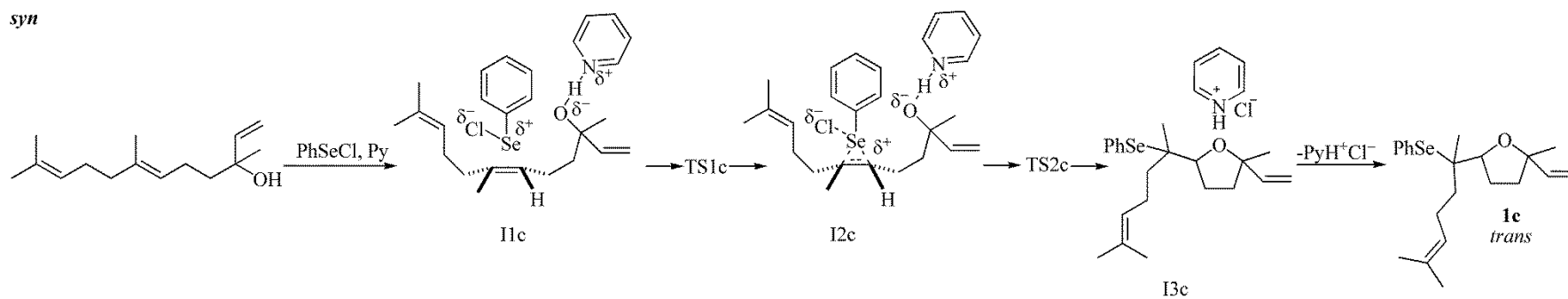
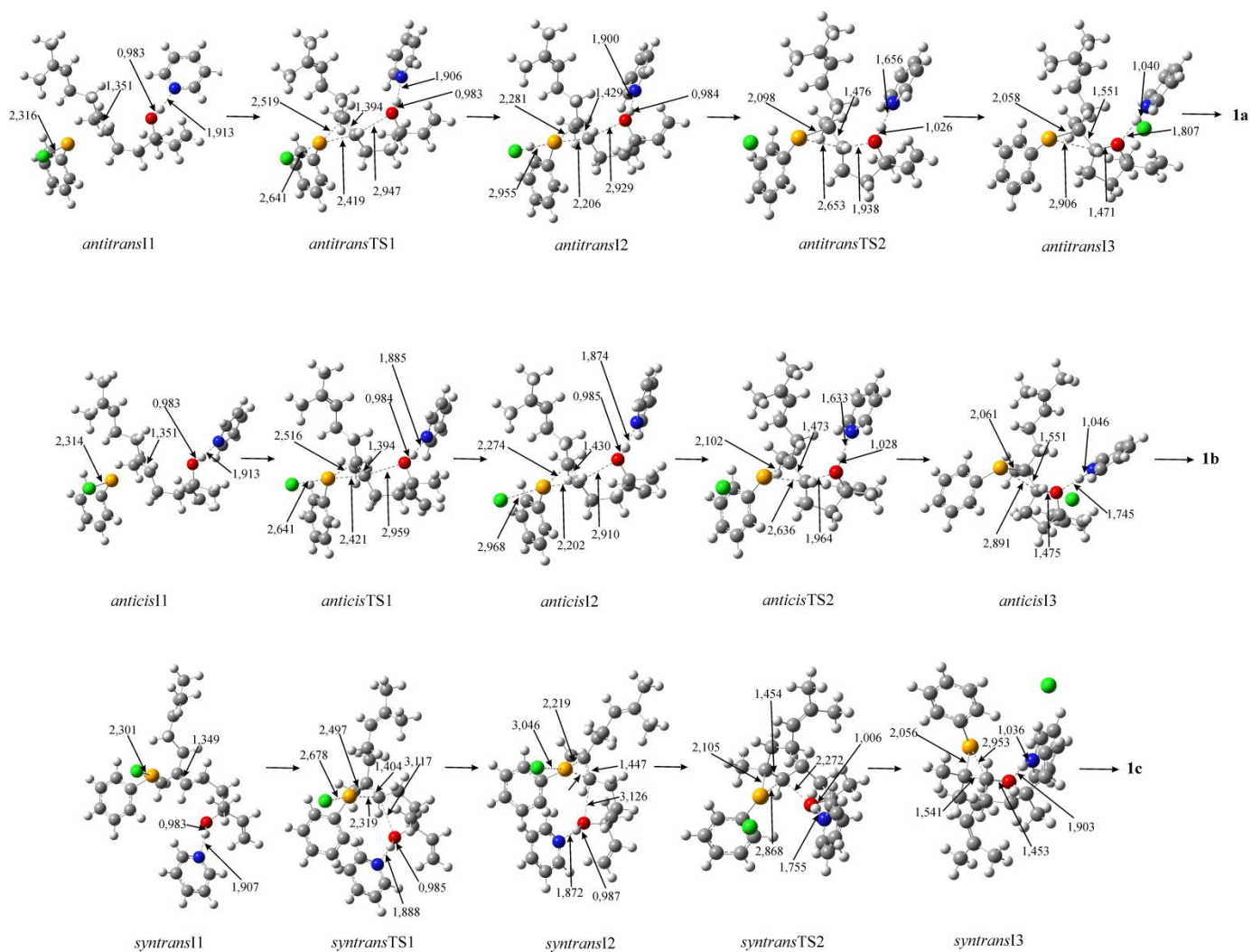
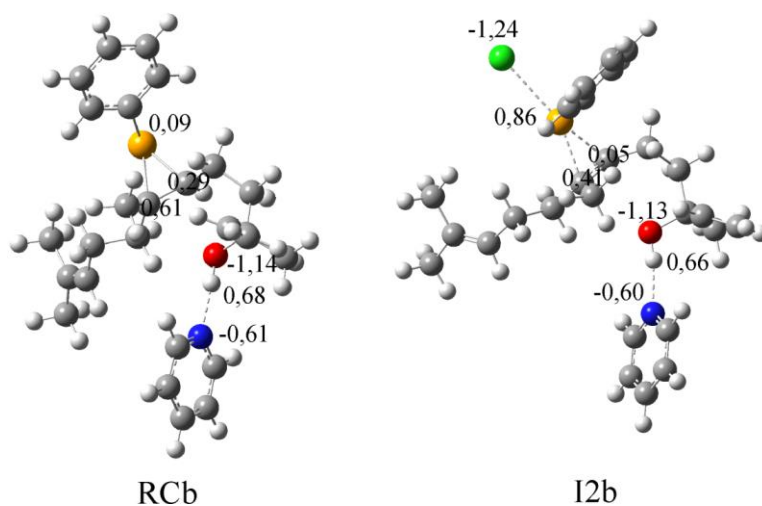


Схема 4.2. Потенцијални циклизациони путеви (*anti* и *syn*) за циклизацију неролидола са PhSeCl у присуству пиридина као адитива



Слика 4.4. Оптимизоване геометрије интермедијера (**I1**, **I2** и **I3**), прелазних стања (**TS1** и **TS2**) за *anti* и *syn* циклизационе путеве који воде до настајања петочланих производа (**1a**, **1b** и **1c**) у реакцији неролидола са PhSeCl у присуству адитива (Py); круцијалне дужине веза дате су у ангстремима (Å)

Илустративно на Слици 4.5. представљена су најважнија АРТ наелектрисања у **RCb** и **I2b**. Негативно наелектрисање на атому хлора и интератомско растојање Se-Cl (Табела 4.2.) доказују да хлор егзистира као контра јон.



Слика 4.5. Круцијална АРТ (Atomic Polar Tensor) наелектрисања у **RCb** и **I2b**

Како хлордни јон утиче на позитивно наелектрисан селен у **I2b** то има за последицу повећање дужине веза C5-Se и C6-Se (Табела 4.2.) посматрано у односу на исте дужине веза у **RCb**. Самим тим, C5-C6 веза у **I2b** је парцијално двострука. Још једна потврда утицаја контра јона на атом селена је и његово парцијално позитивно наелектрисање које у **RCb** износи 0,09, а у **I2b** износи чак 0,86. Последица овога су и знатно мања парцијално позитивна наелектрисања атома C5 и C6 у структури **I2b**. Ова чињеница директно указује на смањену електрофилност ових атома, нарочито атома C5. Пошто је контра јон присутан у реакционом медијуму, све ове чињенице се морају узети у обзир.

Табела 4.2. Интератомска растојања (Å) у **RCb** и **I2b**

	Se-Cl	C5-Se	C6-Se	C5-C6	N-H
RCb	-	2,116	2,192	1,455	1,850
I2b	2,968	2,202	2,274	1,430	1,874

У даљем току реакције, кисеоник врши нуклеофилни напад на атом C5. Ова интрамолекулска циклизација одвија се преко прелазног стања **TS2**. Ово прелазно стање

карактерише формирање O-C5 и N-H веза, као и раскидање C6-Se и O-H веза. Поред тога, хлоридни јон се све више удаљава од атома селена. Ове промене хемијских веза доводе до формирања последњег интермедијера **I3** у ком постоји водонична веза између петочланог фенилселено-етра (**1a-1c**) и пиридинијум-хлорида. Због близине пиридинијум катјона и хлоридног јона у реакцији по путу **c**, овај пут највише погодује формирању пиридинијум-хлорида (Слика 4.4.).

У Табели 4.3. дате су енергије за реакцију неролидола са PhSeCl у присуству пиридина. Разматрањем резултата види се да ентропијски фактор има високе позитивне вредности у свим случајевима. Ово указује на чињеницу да је укупна ентропија одвојених реактаната знатно већа од вредности ентропија у било којој фази реакције. С друге стране, постоји очигледна разлика између вредности слободних енергија и енталпија у Табелама 4.1. и 4.3. Док је формирање **RC** изразито егзотерман процес, формирање **II** је ендотерман и благо егзотерман процес. Ова појава је последица различитог понашања неутралне (**II**) и наелектрисане (**RC**) врсте у умерено поларном растварачу тетраhydroфурану. Док је стабилизација неутралне врсте (**II**) у раствору слабо изражена, солватација наелектрисане врсте (**RC**) праћена је ослобађањем велике количине енергије. У сагласности са овим су слободне енергије ($\Delta G_{\text{solv.}}$) и енталпије ($\Delta H_{\text{solv.}}$) солватације за PhSe⁺ и PhSeCl, које су израчунате из једначина 4 и 5 (видети Експериментални део).

Наиме, $\Delta G_{\text{solv.}}$ и $\Delta H_{\text{solv.}}$ за PhSe⁺, који је конституент свих пререакционих комплекса (**RC**) износе -179,2 и -179,0 kJ mol⁻¹, док за PhSeCl, који је конституент свих интермедијера (**II**) -12,4 и -12,3 kJ mol⁻¹. Ови аргументи воде до закључка да се не сме искључити утицај халогена из механизма фенилселеноетерификације.

Претходно изнети резултати такође указују да слободне енергије прелазних стања **TS1** и **TS2** леже изнад збира слободних енергија реактаната што указује да је реакција контролисана активационим енергијама. Адиција PhSe⁺ јона захтева ниске енергије активације, и може се рећи да је ово процес контролисан ентропијом ($\Delta H_{\text{a}}^{\ddagger} < -T\Delta S_{\text{a}}^{\ddagger}$). Ово дикретно значи да је овај реакциони корак завистан од приступачности, оријентације, путање реагујућих врста, итд. Супротно, циклизациони корак је контролисан енталпијом ($\Delta H_{\text{a}}^{\ddagger} > -T\Delta S_{\text{a}}^{\ddagger}$), што заправо значи да је овај процес завистан од јачине веза.

Поређењем вредности из Табела 4.1. и 4.3. види се да **TS** има нижу енергију активације од **TS2**, што још једном потврђује важност утицаја контра јона, која је занемарена у реакцији са Схеме 4.1.

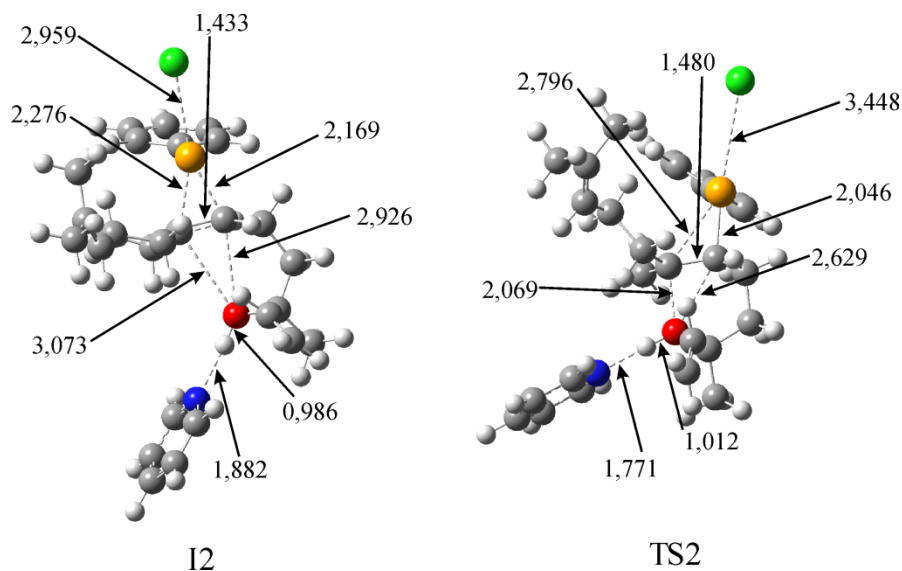
Syn пут **c** је истовремено и кинетички и термодинамички неповољан, док су *anti* путеви **a** и **b** конкуренти. Док пут **a** даје стабилнији изомер, пут **b** захтева нижу енергију активације (Табела 4.3.). Ово указује да је базно-катализована реакција неролидола са PhSeCl кинетички контролисан процес што је у сагласности са експериментално добијеним резултатима (Табеле 2.3. и 2.4.).

Табела 4.3. Лево: релативне слободне енергије (ΔG), енталпије (ΔH) и ентропијски фактори ($-T\Delta S$) за све потенцијалне реакционе путеве; енергије су израчунате у односу на суму енергија одговарајућих реактаната (неролидол + PhSeCl + Py); десно: активациони параметри: слободне енергије (ΔG_a^\ddagger), енталпије (ΔH_a^\ddagger) и ентропијски фактори ($-T\Delta S_a^\ddagger$) за циклизациони корак; све енергије дате су у kJ mol^{-1}

	I1	TS1	I2	TS2	I3	производи	Активациони параметри	
							TS1	TS2
a (anti)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	70,7	88,4	88,3	132,7	47,6	-30,8	17,7	44,5
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-11,6	-7,2	-7,8	29,9	-57,1	-86,9	4,4	37,7
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	82,3	95,6	96,0	102,9	104,7	56,2	13,3	6,8
b (anti)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	75,9	90,2	89,0	130,3	43,8	-23,1	14,2	41,4
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-8,9	-5,8	-6,4	29,3	-62,8	-83,8	3,1	35,7
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	84,8	96,0	95,4	101,0	106,6	60,7	11,1	5,6
c (syn)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	63,7	103,4	99,2	193,6	53,6	-19,0	39,7	94,4
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-13,2	3,7	1,2	86,8	-52,5	-81,6	16,9	85,6
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	76,9	99,7	98,0	106,7	106,1	62,6	22,8	8,8

Пошто се са Сlike 4.5. види да је атом С6 у **I2b** (и у другим **I2** интермедијерима) електрофилнији, намеће се занимљиво питање: „Зашто је формирање тетрахидропиранског фенилселено-етра онемогућено?“

Претпоставили смо да алкил групе на угљенику С6 неролидола спречавају прилазак кисеониковог атома. Ова претпоставку потврдило је испитивање споријег корака по *anti* циклизационом путу (Слика 4.6.). Због стерне спречености, С6-О удаљеност у прелазном стању са Сlike 4.6. је већа него удаљеност С5-О у прелазним стањима **TS2a** и **TS2b** (Слика 4.4.). Затим, прелазно стање са Сlike 4.6. има енергију активације од 49,8 kJ mol⁻¹, што је за 5,3 и 8,4 kJ mol⁻¹ веће од одговарајућих ΔG_a^\ddagger за *anti* путеве који дају изомере **1a** и **1b** (Табела 4.3.). Такође, могу се очекивати још веће стерне сметње по *syn* путу, што би још повећало енергију активације. Ове чињенице иду у прилог да шесточлани фенилселено-етар не настаје у реакцији коју катализује нпр. пиридин или настаје у траговима у реакцији неролидола која је катализована нпр. хинолином (Табеле 2.1. и 2.2.).



Слика 4.6. Круцијалне дужине веза (Å) у **I2** и **TS2** по *anti* путу за шесточлани фенилселено-етар

5.1. Преиспитивање фенилселеноетерификације линалола у присуству контра јона

Чињеница да присуство контра јона значајно мења слику о механизму фенилселеноетерификације неролидола, навела нас је да преиспитамо механизам фенилселеноетерификације линалола у тетрахидрофурану у присуству хлорида и бромидна помоћу различитих теоријских модела: B3LYP/6-311+G(d,p) и M062X/6-311+G(d,p). У овом истраживању присуство базе је симулирано помоћу молекула амонијака.

Добијени резултати приказани су у Табелама 5.1., 5.2. и 5.3 и на Графицима ПЗ-П14 (видети Прилог).

Приказани резултати показују врло сличан тренд као у случају неролидола. Корак који одређује брзину реакције је обрзовање прелазног стања **TS2**. Ако посматрамо резултате за реакцију фенилселеноетерификације линалола помоћу PhSeCl видимо да обе методе показују врло слично понашање. Наиме, сва четири реакциона пута су егзергона и егзотермна, при чему су ΔG_r и ΔH_r вредности међусобно веома сличне. Такође, ΔG_a^\ddagger за *anti*TS2 мања је од ΔG_a^\ddagger за *syn*TS2, из чега се може закључити да је *anti* напад повољнији циклизациони пут. Слободне енергије активације за образовање *trans* и *cis* изомера су веома сличне, што је у сагласности са експерименталним подацима, који показују да се оба изомера добијају у приближном приносу (Табела 2.3.).

Ако упоредимо резултате добијене помоћу M062X функционала (Табела 5.3.) за реакцију фенилселеноетерификације линалола помоћу PhSeCl и PhSeBr (Табеле 5.2. и 5.3.) видимо да су слободне енергије активације за образовање прелазног стања **TS2** веома сличне за оба реагенса. Међутим, ендергоност првог корака реакције је више изражена у случају PhSeBr, па као последица ове појаве прелазно стање **TS2** у реакцији са PhSeBr је на вишем енергетском нивоу у односу на прелазно стање **TS2** у реакцији са PhSeCl (упоредити Графике П7-П10 са Графицима П11-П14, видети Прилог).

Овај резултат је у сагласности са кинетичким мерењима, која су показала да су реакције фенилселеноетерификације линалола у присуству свих адитива брже када се употреби PhSeCl као реагенс (Табела 2.5.).

Табела 5.1. Лево: релативне слободне енергије (ΔG), енталпије (ΔH) и ентропијски фактори ($-T\Delta S$) за све потенцијалне реакционе путеве; енергије су израчунате у односу на суму енергија одговарајућих реактаната (линалол + PhSeCl + NH₃); десно: активациони параметри: слободне енергије (ΔG_a^\ddagger), енталпије (ΔH_a^\ddagger) и ентропијски фактори ($-T\Delta S_a^\ddagger$) за циклизациони корак; енергије добијене оптимизацијом помоћу B3LYP/6-311+G(d,p) нивоа теорије дате су у kJ mol⁻¹

	I1	TS1	I2	TS2	I3	производи	Активациони параметри	
							TS1	TS2
a (anti)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	60,5	72,3	67,5	128,5	7,5	-27,4	11,9	61,0
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-16,8	-14,8	-12,3	28,1	-95,0	-85,1	2,0	40,4
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	77,3	87,1	79,8	156,6	102,5	57,7	9,9	20,6
b (anti)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	55,6	73,4	70,7	127,7	11,4	-20,3	17,8	57,1
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-17,0	-14,5	-11,8	31,3	-92,5	-79,2	2,5	42,9
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	72,6	87,9	82,5	159,0	103,9	58,9	15,3	14,2
c (syn)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	62,6	76,6	74,8	176,0	-6,5	-25,0	14,0	101,2
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-15,8	-12,9	-10,1	69,4	-108,0	-83,2	2,9	79,5
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	78,4	89,5	84,9	106,6	101,5	58,2	11,1	21,7
d (syn)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	58,5	77,1	73,0	169,6	-6,4	-25,9	18,6	96,6
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-16,6	-13,4	-10,8	68,1	-106,3	-83,8	3,1	78,8
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	75,1	90,5	83,8	101,5	99,9	57,9	15,5	17,8

Поређење резултата квантно-хемијских израчунавања која су изведена тако што су занемарени контра јони и тако што су узети у обзир, показује да контра јони врше јак утицај на реакциони механизам. Занемаривање контра јона води до нетачног описа реакционог механизма што је последица веома велике енергије солватације код позитивно наелектрисаних пререакционих комплекса. Наиме, при оваквом начину израчунавања

произилази да су сви реакциони путеви могући, те да је фаворизовано образовање најстабилнијег изомера, што, међутим, није увек тачно.

Табела 5.2. Лево: релативне слободне енергије (ΔG), енталпије (ΔH) и ентропијски фактори ($-T\Delta S$) за све потенцијалне реакционе путеве; енергије су израчунате у односу на суму енергија одговарајућих реактаната (линалол + PhSeCl + NH₃); десно: активациони параметри: слободне енергије (ΔG_a^\ddagger), енталпије (ΔH_a^\ddagger) и ентропијски фактори ($-T\Delta S_a^\ddagger$) за циклизациони корак; енергије добијене оптимизацијом помоћу M062X/6-311+G(d,p) нивоа теорије дате су у kJ mol⁻¹

	I1	TS1	I2	TS2	I3	производи	Активациони параметри	
							TS1	TS2
a (anti)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	32,6	39,5	30,6	77,6	-67,8	-81,8	6,9	47,1
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-57,6	-55,7	-59,7	-30,2	-177,8	-147,6	1,9	29,5
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	90,2	95,2	90,3	107,8	110,0	65,8	5,0	17,6
b (anti)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	27,1	40,5	29,5	74,0	-64,2	-77,6	13,4	44,5
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-58,0	-55,1	-60,5	-27,6	-176,6	-141,7	2,9	32,9
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	85,1	95,6	90,0	101,6	112,4	64,1	10,5	11,6
c (syn)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	30,8	43,1	32,3	120,4	-81,8	-81,3	12,3	88,1
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-57,3	-54,2	-58,9	12,1	-189,2	-144,5	3,1	71,1
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	88,1	97,3	91,2	108,3	107,4	63,2	9,2	17,0
d (syn)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	23,6	41,6	28,9	116,2	-78,8	-82,9	18,0	87,3
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-57,2	-54,5	-57,7	11,4	-187,7	-145,6	2,7	69,1
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	80,8	96,1	86,6	104,8	108,9	62,7	15,3	18,2

Табела 5.3. Лево: релативне слободне енергије (ΔG), енталпије (ΔH) и ентропијски фактори ($-T\Delta S$) за све потенцијалне реакционе путеве; енергије су израчунате у односу на суму енергија одговарајућих реактаната (линалол + PhSeBr + NH₃); десно: активациони параметри: слободне енергије (ΔG_a^\ddagger), енталпије (ΔH_a^\ddagger) и ентропијски фактори ($-T\Delta S_a^\ddagger$) за циклизациони корак; енергије добијене оптимизацијом помоћу M062X/6-311+G(d,p) нивоа теорије дате су у kJ mol⁻¹

	I1	TS1	I2	TS2	I3	производи	Активациони параметри	
							TS1	TS2
a (anti)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	32,4	48,6	36,7	82,7	-54,1	-70,8	16,3	46,0
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-55,0	-49,8	-55,5	-29,9	-167,4	-136,3	5,2	25,6
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	87,4	98,4	92,2	112,6	113,3	65,5	11,1	20,4
b (anti)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	30,6	46,3	35,8	78,2	-53,2	-66,5	15,7	42,5
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-55,2	-50,6	-55,5	-24,7	-166,3	-130,4	4,6	30,8
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	85,8	96,9	91,3	102,9	113,1	63,9	11,1	11,7
c (syn)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	30,6	53,6	37,2	123,7	-69,5	-70,2	22,9	86,6
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-54,9	-51,7	-54,3	15,8	-182,3	-133,2	3,3	70,1
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	85,5	105,3	91,5	107,9	112,8	63,0	19,6	16,5
d (syn)								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	33,6	44,8	38,4	124,8	-71,0	-71,8	11,3	86,4
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-54,3	-48,7	-53,3	16,2	-177,9	-134,2	5,7	69,5
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	87,9	93,5	91,7	108,6	106,9	62,4	5,6	16,9

Када се контра јон укључи у квантно-хемијска израчунавања (што је по први пут учињено у овој докторској дисертацији) показује се да је растварање реактаната праћено безначајном енергетском стабилизацијом. Одавде произилази да је адиција фенилселенил групе на двоструку везу терпенског алкохола (први корак реакције) ендергони процес који се одвија преко прелазног стања. У овом реакционом кораку стварају се контра јони који

даље врше утицај на позитивно наелектрисани део реакционог система тако што подижу енергије активације у другом реакционом кораку. Енергије активације су ниже у случају *anti* циклизационог пута те је он и фаворизован.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО

6.1. Опште напомене

За извођење реакција фенилселеноетерификације коришћени су комерцијално доступни терпенски алкохоли (линалол, неролидол и α -терпинеол, Sigma-Aldrich). Такође су коришћени комерцијално доступни растварачи (дихлорметан и тетраhydroфуран, Sigma-Aldrich) и реагенси (PhSeCl и PhSeBr, Sigma-Aldrich) без претходног пречишћавања. Изузетак од овога је дихлорметан који је дестилован изнад калцијум-хидрида.

За пречишћавање реакционих смеша коришћена је хроматографија на стубу (колони). Колона је пуњена силика-гелом (Fluka Analytical, величина пора 60 Å, а величина зрна 63-200 μm). Танкослојна хроматографија је извођена на алуминијумским силика-гел плочама SUPELCO Analytical. За визуелизацију коришћена је UV лампа или јод.

^1H и ^{13}C NMR спектри снимани су у CDCl_3 у односу на тетраметилсилан (TMS, $\delta=0$) на Varian Gemini 200MHz NMR спектрометру, а хемијска померања (δ) дата су у ppm (parts per million).

Гасно-масене анализе рађене су на инструменту Agilent Technologies модел 6890N са HP-5N колоном (5% фенил-, 95% метилполисилоксан). Као носећи гас коришћен је хелијум, док је енергија јонизације 70 eV. Однос масе и наелектрисања за јоне у масеним спектрима дат је као m/z .

Кинетичка мерења су вршена спектрофотометријски користећи UV-Vis Perkin Elmer Lambda 35 спектрофотометар опремљен хелијом за термостатирање. Реакције су извођене на собној температури, а кинетичка мерења су вршена на 288 K. Температура реакционе смеше је контролисана са тачношћу $\pm 0.1^\circ\text{C}$.

Квантно- хемијски прорачуни рађени су помоћу програма Gaussian 09.

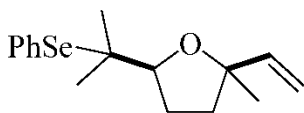
6.2. Добијање цикличних етара из терпенских алкохола

У сув балон опремељен магнетом и магнетном мешалицом додате су одмерене количине терпенских алкохола (1 mmol: 0,154 g линалола или 0,222 g неролидола или 0,154 g α -терпинеола) и Lewis-ових база (1 mmol: 0,079 g Py или 0,129 g Qin или 0,156 g BiPy или 0,101 g Et₃N) или Lewis-ових киселина (1 mmol: 0,189 g SnCl₂ или 0,5 mmol: 0,065 g CoCl₂) у 5 cm³ сувог дихлорметана у ком је растворен 1,1 mmol PhSeCl (0,212 g) или 1,1 mmol PhSeBr (0,260 g). Све реакције су кроз неколико минута завршене. Реакциона смеша бледо жуте боје је обрађивана тако што је додата 2 M HCl (само у случају кад су адитиви Lewis-ове базе), па засићени водени раствор NaHCO₃. Органски део је сушен изнад анхидрованог Na₂SO₄, затим је концентрован и хроматографисан на колони напуњеној силика-гелом уз дихлорметан као елуент, а с циљем да се уклони дифенил-диселенид. Производи (циклични етри) су окарактерисани на основу NMR спектралних података који су приказани испод.

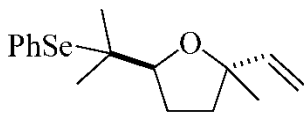
6.3. Спектроскопски подаци

cis- и *trans*-5-Етенил-5-метил-2-[2-(фенилселено)-проп-2-ил]тетрахидрофуран (1a)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,31$ (s, CH_3 -6), 1,33 и 1,36 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,55-2,12 (m, H-3 и H-4), 3,94 (m, H-2), 4,98 (dd, $J_{\text{H}_z-8, \text{H}-7} \approx 9$ Hz, $J_{\text{H}_z-8, \text{H}_e-8} \approx 1$ Hz, H_z-8), 5,18 (dd, $J_{\text{H}_e-8, \text{H}-7} \approx 12,6$ Hz, $J_{\text{H}_e-8, \text{H}_z-8} \approx 1$ Hz, H_e-8), 5,86 (dd, $J_{\text{H}-7, \text{H}_e-8} \approx 12,6$ Hz, $J_{\text{H}-7, \text{H}_z-8} \approx 9$ Hz, H-7), 7,25 (m, H_{Ph}), 7,67 (m, H_{Ph});

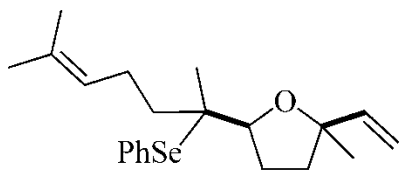


cis: $^{13}\text{C NMR}$ (50,32 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 25,61$ (CH_3 , C-6), 25,8 (CH_3 , C-10), 26,53 (CH_3 , C-9), 27,71 (CH_2 , C-3), 37,13 (CH_2 , C-4), 49,49 (C, C-11), 82,72 (C, C-5), 85,26 (CH, C-2), 111,12 (CH_2 , C-8), 127,23 (C, C-12), 128,25 (CH, C-14), 128,35 (CH, C-15), 138,37 (CH, C-13), 143,59 (CH, C-7).



trans: $^{13}\text{C NMR}$ (50,32 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 25,61$ (CH_3 , C-6), 26,31 (CH_3 , C-10), 26,67 (CH_3 , C-9), 27,84 (CH_2 , C-3), 37,76 (CH_2 , C-4), 49,68 (C, C-11), 83,01 (C, C-5), 85,55 (CH, C-2), 111,15 (CH_2 , C-8), 127,26 (C, C-12), 128,29 (CH, C-14), 128,41 (CH, C-15), 138,37 (CH, C-13), 144,01 (CH, C-7).

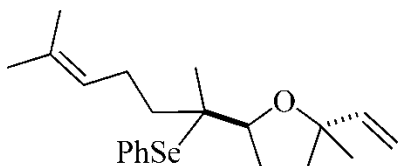
5-Етенил-5-метил-2-[6-метил-2-(фенилселено)]тетрахидрофуран (2a)



cis: $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1,23$ (s, CH_3CSe), 1,28 (s, CH_3CO), 1,62 и 1,68 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{}$), 1,65–1,71 (m, CH_2CO), 1,71–2,05 (m, CH_2CSe , CH_2CHO), 2,08–2,33 (m, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 3,99 (t, $J = 7,3$ Hz, CHO), 4,98 (dd, $J = 1,5$ Hz, 10,8 Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 5,08 (tq, $J = 1,4$

Hz, 7,1 Hz, CH=C(CH₃)₂), 5,22 (dd, $J = 1,5$ Hz, 17,4 Hz, CH=CH), 6,0 (dd, $J = 6,7$ Hz, 10,8 Hz, CH=CH₂), 7,18–7,32 (m, *m*-, *o*-, *p*-CH), 7,6–7,71 (m, *m*-CH);

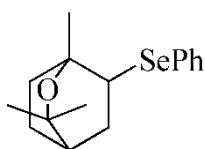
¹³C NMR (50,32 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 17,71 и 22,95 ((CH₃)₂C=), 24,02 (CH₂CHO), 25,68 (CH₃CSe), 26,82 (CH₃CO), 27,74 (CH₂CH=), 37,87 (CH₂CO), 38,71 (CH₂CSe), 54,75 (CSe), 82,54 (CO), 84,31 (CHO), 111,32 (CH₂=), 124,35 (CH=C(CH₃)₂), 127,68(=CSe), 128,41 (*p*-CH), 129,13 (*m*-CH), 131,45 (=C(CH₃)₂), 138,49 (*o*-CH), 144,15 (CH=CH₂);



trans: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 1,21 (s, CH₃Se), 1,33 (s, CH₃CO), 1,62 и 1,68 (s, (CH₃)₂C=), 1,65–1,71 (m, CH₂CO), 1,71–2,05 (m, CH₂CSe, CH₂CHO), 2,08–2,33 (m, CH₂CH=), 3,97 (t, $J = 10,9$ Hz, CHO), 4,97 (dd, $J = 1,5$ Hz, 10,8 Hz, CH=CH), 5,08 (tq, $J = 1,4$ Hz, 7,1 Hz, CH=C(CH₃)₂), 5,13 (dd, $J = 1,5$ Hz, 17,4 Hz, CH=CH), 5,86 (dd, $J = 6,7$ Hz, 10,8 Hz, CH=CH₂), 7,18–7,32 (m, *m*-, *o*-, *p*-CH), 7,6–7,71 (m, *m*-CH);

¹³C NMR (50,32 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 17,71 и 22,95 ((CH₃)₂C=), 24,02 (CH₂CHO), 25,58 (CH₃CSe), 27,74 (CH₂CH=), 28,02 (CH₃CO), 37,09 (CH₂CO), 38,98 (CH₂CSe), 55,02 (CSe), 82,99 (CO), 84,50 (CHO), 111,14 (CH₂=), 124,35 (CH=C(CH₃)₂), 127,55 (=CSe), 128,21 (*p*-CH), 128,26 (*m*-CH), 131,45 (=C(CH₃)₂), 138,43 (*o*-CH), 143,80 (CH=CH₂).

6-(Фенилселено)-1,3,3-триметил-2-оксабицикло[2.2.2]октан (3b)



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 1,11 (s, CH₃CO), 1,23 и 1,25 (2s, (CH₃)₂CO), 1,42–1,80 (m, H-5, H-8), 1,90–2,14 (m, H-7), 2,62 (tt, $J = 3,3$ Hz, 7,7 Hz, H-4), 3,52 (dd, $J = 2,6$ Hz, 5,9 Hz, H-6), 7,20–7,29 (m, H_{Ph}), 7,51–7,59 (m, H_{Ph});

¹³C NMR (50,32 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 22,21 (CH₂CHC), 26,84 (CH₃CO), 27,73 (CH₂CHSe), 28,48 и 28,90 ((CH₃)₂CO), 33,98 (CH₂CO), 34,38 (CHC), 45,61 (CHSe), 73,74 (CCH₃CO), 73,91 (C(CH₃)₂CO), 127,12 (*p*-CH), 128,96 (*m*-CH), 130,59 (=CSe), 133,78 (*o*-CH).

6.4. Кинетичка мерења

Све реакције између терпенских алкохола (линалол, неролидол и α -терпинеол) и органоселенских реагенса (PhSeCl и PhSeBr) у присуству катализатора (Lewis-ове базе) изведене су у тетрахидрофурану и праћене су спектрофотометријски. Раствори су припремани тако што је у кварцну кивету додавана одређена запремина алкохола, па затим катализатора и на крају реакција је иницирана додавањем реагенса. Реакције су праћене као реакције *pseudo*-првог реда. Да би се задовољила кинетика реакције *pseudo*-првог реда током свих експеримената концентрација фенилселенил-халогенида је била константа ($1 \cdot 10^{-4}$ М), док је концентрација терпенских алкохола била различита и то најмање 10 пута већа у односу на концентрацију реагенса. За експерименте у којима је коришћен адитив концентрација катализатора била је еквимоларна концентрацији фенилселенил-халогена. Кинетички подаци добијени су мерењем промене апсорбанце **A** на одређеној таласној дужини λ са временом **t** на 288К.

Добијени експериментални подаци обрађивани су у компјутерском програму Microsoft Office Excel 2007. Сви резултати представљају средњу вредност три до пет независних кинетичких мерења.

6.5. Кванто-хемијска рачунања

Сви квантно-хемијски рачуни изведени су помоћу програма Gaussian 09.¹⁶⁰ Оптимизација геометрија пререакционих комплекса, прелазних стања, постреакционих комплекса и производа вршена је помоћу теоријских модела B3LYP/6-311+G(d,p) и M062X/6-311+G(d,p). Израчунавања у једној тачки вршена су помоћу MP2(fc)/6-311+G(d,p) модела. У оквиру теорије функционала густине (DFT, Density Functional Theory) употребљени су функционали B3LYP^{161,162} и M062X.^{163,164} Базисни скуп 6-311+G(d,p) коришћен је за све атоме (C, H, O, N, Cl, Br и Se). NBO (Natural Bond Orbital) анализа урађена је за све структуре дуж реакционе координате, помоћу програма GenNBO.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Пошто су све оптимизације рађене у растварачу у ту сврху је коришћен CPCM солватациони модел.¹⁶⁸

Геометрије свих стационарних тачака одређене су оптимизацијом без икаквих ограничења. Израчунавањем фреквенција потврђено је за све израчунате структуре да су или равнотежне геометрије (све реалне вибрације) или прелазна стања (једна имагинарна вибрација). Урађени су и IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) рачуни за прелазна стања и њима је потврђено да свако прелазно стање повезује пререакционе и постреакционе комплексе.

Предвиђање ¹³C NMR хемијских померања за *cis* и *trans* изомере неролидола вршено је у хлороформу као растварачу у односу на тетраметилсилан (TMS) као стандард, оптимизација је урађена на B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије употребом CPCM солватационог модела. Израчунате вредности хемијских померања за оба изомера одузете су од израчунатих вредности хемијских померања угљеникових атома у TMS-у (184,6057). Овако добијена хемијска померања су скалирана фактором 0,93.

Константе брзине реакције циклизације из излазних података добијених оптимизацијом рачунате су помоћу Аренијусове једначине у односу на стандардну концентрацију (1 M):

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G_a^\ddagger}{RT}\right) \quad (3)$$

где k , k_b , h , R , T и ΔG_a^\ddagger представљају константу брзине хемијске реакције, Болцманову константу, Планкову константу, гасну константу, термодинамичку температуру (298 K) и слободну енергију активације.

Слободна енергија и енталпија солватације за PhSe^+ и PhSeCl рачунате су по једначинама 4 и 5:

$$\Delta G_{\text{solv.}} = \Delta G_{\text{THF}} - \Delta G_{\text{gas}} \quad (4)$$

$$\Delta H_{\text{solv.}} = \Delta H_{\text{THF}} - \Delta H_{\text{gas}} \quad (5)$$

Сви излазни подаци обрађивани су у Microsoft Office Excel 2007 и GaussView 5.0.

Закључак

На основу свега наведеног могло би се рећи да иако је молекул тетрахидрофурана познат већ више од једног века, методе за његово добијање су још увек актуелне. Разлог овоме пре свега лежи у биолошкој примени тетрахидрофуранских деривата, било да се примењују самостално или као субјединице макроцикличних молекула. Велика пажња је посвећена проналажењу оптималних метода за селективно добијање тетрахидрофуранских деривата, што је и приказано у овом раду. Треба нагласити да нису сви облици тетрахидрофурана биолошки активни, па је с тога веома важно пронаћи методе које ће циљано дати жељени изомер у највећем могућем приносу.

Резултатима ове докторске дисертације постигнута је синергија између експерименталних и теоријских резултата фенилселеноетерификације терпенских алкохола. Наиме, инструменталне технике још нису у могућности да прате механизме хемијских реакција у циљу идентификације потенцијалних прелазних стања, па се зато (бар за сада) најбоље показала у проналажењу истих рачунарска хемија. Пошто је јако пожељно да се резултати кванто-хемијских прорачуна упореде са експерименталним резултатима, прво је фенилселеноетерификација терпенских алкохола у присуству адитива (Lewis-ових база и киселина) испитана препаративно. Затим су изведена кинетичка мерења, и на крају су сви ови експерименти поткрепљени кванто-хемијским прорачунима.

На основу експерименталних и теоријских резултата могу се извести следећи закључци:

- присуство адитива повећава принос фенилселено-етара до скоро квантитативних,
- реакције циклизације линалола и неролидола са PhSeCl су брже него са PhSeBr,
- кинетичким мерењима потврђена је каталитичка улога примењених Lewis-ових база,
- брзина директне реакције (циклизација) је одређена базношћу употребљеног адитива и његовим стерним карактеристикама,
- присуство базног адитива у реакцији фенилселеноетерификације своди утицај конкурентне реакције адиције на минимум, $k_1 \approx 0$,
- утицај контра јона на механизам фенилселеноетерификације је веома изражен,

- уколико се контра јон изостави из квантно-хемијских израчунавања (а тако је рађено све до ове докторске дисертације) добија се лажна слика о механизму реакције, тј. да је *syn* пут повољнији од *anti* пута
- ова грешка је последица погрешно израчунате енергије солватације, која у случају позитивно наелектрисаних пререакционих комплекса има нереално велике вредности,
- када се контра јон укључи у квантно-хемијска израчунавања (што је по први пут учињено у овој докторској дисертацији) произилази да је први корак реакције (адисија фенилселенил групе на двоструку везу терпенског алкохола) ендергони процес који се одвија преко прелазног стања,
- настали контра јони врше утицај на позитивно наелектрисани део реакционог система тако што подижу енергије активације у другом реакционом кораку (циклизација),
- закључује се да је у присуству контра јона *anti* циклизациони пут фаворизован, јер захтева нижу енергију активације за корак који одређује брзину реакције, тј. за циклизациони корак.

Литература

1. A. Bermejo, B. Figadere, M-C. Zafra-Polo, I. Barrachina, E. Estornell, D. Cortes, *Nat. Prod. Rep.* 2005, 269–303.
2. M. Saleem, H. J. Kim, M. S. Ali, Y. S. Lee, *Nat. Prod. Rep.* 2005, 696–716.
3. M. M. Faul, B.E. Huff, *Chem. Rev.* 2000, *100*, 2407–2474.
4. E. J. Kang, E. Lee, *Chem. Rev.* 2005, *105*, 4348–4378.
5. a) T. L. B.Boivin, *Tetrahedron* 1987, *43*, 3309–3362. b) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron* 1990, *46*, 3321–3408.c)J-C. Harmange, B. Figadere, *Tetrahedron Asymmetry* 1993, *4*, 1711–1754.d)U.Koert, *Synthesis* 1995, 115–132.e) K.Miura, A. Hosomi, *Synlett* 2003, 143–155.
6. H-S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron* 2000, *56*, 7051–7091.
7. J. M. Schomaker, V. R. Pulgam, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 13600–13601.
8. P. Li, T. Wang, T. Emge, K. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 7391–7392.
9. C. A. Broka, W. J. Lee, T. Shen, *J. Org. Chem.* 1988, *53*, 1336–1338.
10. Li P, J. Yang, K. Zhao, *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 2259–2263.
11. M. Makosza, M. Judka, *Chem. Eur. J.* 2002, *8*, 4234–4240.
12. I. Shibata, H. Yamasaki, A. Baba, H. Matsuda, *J. Org. Chem.* 1992, *57*, 6909–6914.
13. J. S. Panek, R. M. Garbaccio, N. F. Jain, *Tetrahedron Lett.* 1994, *35*, 6453–6456.
14. a) K. Chibale, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1995, 2411–2418. b) L. Djakovitch, J. Eames, D. J. Fox, F. H. Sansbury, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1999, 2771–2782. c) D. House, F. Kerr, S. Warren, *Chem. Commun.* 2000, 1783–1784. d) D. House, F. Kerr, S. Warren, *Chem. Commun.* 2000, 1779–1780. e) L. Caggiano, D. J. Fox, D. House, Z. A. Jones, F. Kerr, S. Warren, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2002, 2634–2645. f) J. Carlisle, D. J. Fox, S. Warren, *Chem. Commun.* 2003, 2696–2697.
15. M. Gruttadauria, P. L. Meo, R. Noto, *Tetrahedron* 1999, *55*, 4769–4782.
16. L. Arista, M. Gruttadauria, E. J. Thomas, *Synlett.* 1997, 627–628.
17. T. Fukuyama, B. Vranesic, D. P. Negri, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* 1978, *19*, 2741–2744.
18. A. Bhaumik, T. Tatsumi, *Chem. Commun.* 1998, 463–464.
19. S. M. Glueck, W. M. F. Fabian, K. Faber, S. F. Mayer, *Chem. Eur. J.* 2004, *10*, 3467–3478.
20. N. Kojima, N. Maezaki, H. Tominaga, M. Yanai, D. Urabe, T. Tanaka,, *Chem. Eur. J.* 2004, *10*, 672–680.

21. a) T. R. Hoye, Z. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 1801–1802. b) T. Motoyama, H. Yabunaka, H. Miyoshi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, *12*, 2089–2092.
22. a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1976, 734–736. b) J. M. Coxon, K. Morokuma, A. J. Thorpe, D. Whalen, *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 3875–3883.
23. M. Karikomi, S. Watanabe, Y. Kimura, T. Uyehara, *Tetrahedron Lett.* 2002, *43*, 1495–1498.
24. R. S. Narayan, M. Sivakumar, E. Bouhleb, B. Borhan, *Org. Lett.* 2001, *3*, 2489–2492.
25. a) R. J. Capon, R. A. Barrow, *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 75–83. b) F. E. McDonald, F. Bravo, X. Wang, X. Wei, M. Toganoh, J. R. Rodriguez, B. Do, W. A. Neiwert, K. I. Hardcastle, *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 2515–2523.
26. V. S. Kumar, P. E. Floreancig, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, *123*, 3842–3843.
27. V. S. Kumar, D. L. Aubele, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* 2002, *4*, 2489–2492.
28. J. A. Marshall, H. R. Chobanian, *Org. Lett.* 2003, *5*, 1931–1933.
29. D. B. Collum, J. H. McDonald III, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, *102*, 2118–2120.
30. K. Oh, D. Cheshire, P. J. Parsons, *Synlett.* 2005, 1630–1632.
31. K. Horita, I. Noda, K. Tanaka, T. Miura, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* 1993, *49*, 5979–5996.
32. a) S. R. Angle, G. P. Wei, Y. K. Ko, K. Kubo, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 8041–8042. b) S. R. Angle, D. S. Bernier, K. Chann, D. E. Jones, M. Kim, M. L. Neitzel, S. L. White, *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 8195–8198. c) S. R. Angle, D. S. Bernier, N. A. El-Said, D. E. Jones, S. Z. Shaw, *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 3919–3922.
33. a) S. R. Angle, S. L. White, *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 8059–8062. b) S. R. Angle, K. Chann, *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 1819–1822.
34. a) S. R. Angle, S. Z. Shaw, *Tetrahedron* 2001, *57*, 5227–5232. b) S. R. Angle, M. L. Neitzel, *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 8754–8757.
35. P. Langer, E. Holtz, I. Karime, N. N. R. Saleh, *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 6057–6063.
36. a) P. Langer, I. Freifeld, *Chem. Eur. J.* 2001, *7*, 565–572. b) P. Langer, I. Freifeld, E. Holtz, *Synlett.* 2000, 501–503. c) M. Nakada, Y. Iwata, M. Takano, *Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 9077–9080.
37. a) T. A. Bryson, *J. Org. Chem.* 1973, *38*, 3428–3429. b) B. Lygo, N. O'Connor, P. R. Wilson, *Tetrahedron* 1988, *44*, 6881–6888.
38. a) P. Langer, T. Eckardt, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, *39*, 4343–4346. b) P. Langer, H. Armbrust, T. Eckardt, J. Magull, *Chem. Eur. J.* 2002, *8*, 1443–1455.

39. a) H. Frauenrath, J. Runsink, *J. Org. Chem.* 1987, *52*, 2707–2712. b) R. J. Linderman, A. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.* 1988, *110*, 6249–6251. c) D. Hoppe, T. Kramer, C. F. Erdbrugger, E. Egert, *Tetrahedron Lett.* 1989, *30*, 1233–1236.
40. a) T-P. Loh, Q-Y. Hu, K-T. Tan, H-S. Cheng, *Org. Lett.* 2001, *3*, 2669–2672. b) S. Unaldi, M. Ozlugedik, R. Frohlich, D. Hoppe, *Adv. Synth. Catal.* 2005, *347*, 1621–1626.
41. L. E. Overman, L. D. Pennington, *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 7143–7157.
42. N. Hanaki, J. T. Link, D. W. C. MacMillan, L. E. Overman, W. G. Trankle, J. A. Wurster, *Org. Lett.* 2000, *2*, 223–226.
43. N. A. Petasis, S-P. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, *117*, 6394–6395.
44. a) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *Synlett.* 1993, 785–787. b) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 1032–1033.
45. C. Chen, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 3252–3254.
46. T. K. Sarkar, S. A. Haque, A. Basak, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, *43*, 1417–1419.
47. a) Y. Yamamoto, J. Yamada, I. Kadota, *Tetrahedron Lett.* 1991, *32*, 7069–7072. b) I. Kadota, M. Kawada, V. Gevorgyan, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 7439–7446.
48. J-Y. Park, I. Kadota, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 4901–4908.
49. a) S. M. Miles, S. P. Marsden, R. J. Leatherbarrow, W. J. Coates, *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 6874–6882. b) S. M. Miles, S. P. Marsden, R. J. Leatherbarrow, W. J. Coates, *Chem. Commun.* 2004, 2292–2293. c) J. H. Cassidy, S. P. Marsden, G. Stemp, *Synlett.* 1997, 1411–1413.
50. C. Meyer, J. Cossy, *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 7861–7864.
51. T. Akindele, S. P. Marsden, J. G. Cumming, *Org. Lett.* 2005, *7*, 3685–3688.
52. a) S. Garcia-Munoz, L. Jimenez-Gonzalez, M. Alvarez-Corral, M. Munoz-Dorado, I. Rodriguez-Garcia, *Synlett.* 2005, 3011–3013. b) L. Jimenez-Gonzalez, M. Alvarez-Corral, M. Munoz-Dorado, I. Rodriguez-Garcia, *Chem. Commun.* 2005, 2689–2691.
53. X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadere, *Chem. Commun.* 2002, 160–161.
54. D. S. Brown, M. Bruno, R. J. Davenport, S. V. Ley, *Tetrahedron* 1989, *45*, 4293–4308.
55. a) G. Jalce, M. Seck, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadere, *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 3240–3241. b) R. A Pilli, V. B. Riatto, I. Vencato, *Org. Lett.* 2000, *2*, 53–56.
56. a) M. H. D. Postema, *Tetrahedron* 1992, *48*, 8545–8599. b) R. R. Schmidt, *Synthesis of Glycosides*, B. M. Trost, E. Winterfeld (Eds.), *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 6, Pergamon Press, Oxford, 1991, 33–64.
57. A. Schmitt, H-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 3893–3901.

58. A. Schmitt, H-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 1169–1174.
59. a) C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, *121*, 12208–12209. b) D. M. Smith, M. B. Tran, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 14149–14152. c) C. H. Larsen, B. H. Ridgway, J. T. Shaw, D. M. Smith, K. A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 10879–10884.
60. J. T. Shaw, K. A. Woerpel, *Tetrahedron* 1999, *55*, 8747–8756.
61. a) M. C. Carreno, R. Des Mazery, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladie, *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 7779–7787. b) M. C. Carreno, G. Hernandez-Torres, A. Urbano, F. Colobert, *Org. Lett.* 2005, *7*, 5517–5520. c) M. C. Carreno, R. Des Mazery, A. Urbano, F. Colobert, G. Solladie, *Org. Lett.* 2005, *7*, 2039–2042.
62. a) G. A. Molander, S. Swallow, *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 7148–7151. b) G. A. Molander, J. Haas, *Tetrahedron* 1999, *55*, 617–624. c) G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115*, 830–846. d) G. A. Molander, K. O. Cameron, *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 5931–5943.
63. a) R. Huisgen, P. de March, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, *104*, 4953–4954. b) M. Alt, G. Maas, *Tetrahedron* 1994, *50*, 7435–7444. c) V. Nair, S. Mathai, R. L. Varma, *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 1413–1414. d) C-D. Lu, Z-Y. Chen, H. Liu, W-H. Hu, A-Q. Mi, M. P. Doyle, *J. Org. Chem.* 2004, *69*, 4856–4859. e) A. J. Skaggs, E. Y. Lin, T. F. Jamison, *Org. Lett.* 2002, *4*, 2277–2280.
64. a) A. Padwa, S. F. Hornbuckle, *Chem. Rev.* 1991, *91*, 263–309. b) A. Padwa, *J. Organomet. Chem.* 2005, *690*, 5533–5540.
65. a) D. M. Hodgson, F. LeStrat, *Chem. Commun.* 2004, 822–823. b) D. M. Hodgson, T. D. Avery, A. C. Donohue, *Org. Lett.* 2002, *4*, 1809–1811. c) A. Padwa, G. E. Fryxell, L. Zhi, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, *112*, 3100–3109.
66. A. Padwa, S. F. Hornbuckle, G. E. Fryxell, P. D. Stull, *J. Org. Chem.* 1989, *54*, 817–824.
67. a) D. M. Hodgson, A. H. Labande, F. Y. T. M. Pierard, M. A. Exposito Castro, *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 6153–6159. b) D. M. Hodgson, P. A. Stupple, F. Y. T. M. Pierard, A. H. Labande, C. Johnstone, *Chem. Eur. J.* 2001, *7*, 4465–4476.
68. a) M. Hojo, H. Aihara, H. Ito, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 9241–9244. b) M. Hojo, H. Aihara, Y. Suginoara, K. Sakata, S-y. Nakamura, C. Murakami, A. Hosomi, *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 8610–8611.
69. M. Hojo, H. Aihara, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, *118*, 3533–3534.
70. K. Takai, H. Kaihara, K-i. Higashiura, N. Ikeda, *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 8612–8613.
71. J-G. Shim, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 3067–3071.

72. a) B. M. Trost, C. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, *123*, 12907–12908. b) B. M. Trost, C. Jiang, *Org. Lett.* 2003, *5*, 1563–1565.
73. a) A. Gansauer, B. Rinker, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Muck-Lichtenfeld, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, *42*, 3687–3690. b) B. M. Trost, H. C. Shen, J-P. Surivet, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 12565–12579. c) A. Gansauer, B. Rinker, N. Ndene-Schiffer, M. Pierobon, S. Grimme, M. Gerenkamp, C. Muck-Lichtenfeld, *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2337–2351.
74. a) G. Hilt, P. Bolze, I. Kieltsch, *Chem. Commun.* 2005, 1996–1998. b) C. Huo, X. Jia, W. Zhang, L. Yang, J. Lu, Z-L. Liu, *Synlett* 2004, 251–254. c) K. S. Feldman, T. E. Fisher, *Tetrahedron* 1989, *45*, 2969–2977.
75. a) P. D. Pohlhaus, J. S. Johnson, *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 1057–1059. b) S. D. R. Christie, R. J. Davoile, M. R. J. Elsegood, R. Fryatt, R. C. F. Jones, G. J. Pritchard, *Chem. Commun.* 2004, 2474–2475. c) Z. Han, S. Uehira, T. Tsuritani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron* 2001, *57*, 987–995. d) C. Brueckner, H. U. Reissig, *J. Org. Chem.* 1988, *53*, 2440–2450.
76. J. S. Panek, M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 9868–9870.
77. C. E. Masse, J. S. Panek, *Chem. Rev.* 1995, *95*, 1293–1316.
78. Z-H. Peng, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* 2002, *4*, 2945–2948.
79. a) E. Mertz, J. M. Tinsley, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* 2005, *70*, 8035–8046. b) J. M. Tinsley, E. Mertz, P. Y. Chong, R-AF. Rarig, W. R. Roush, *Org. Lett.* 2005, *7*, 4245–4248. c) J. M. Tinsley, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 10818–10819. d) G. C. Micalizio, W. R. Roush, *Org. Lett.* 2001, *3*, 1949–1952. e) G. C. Micalizio, W. R. Roush, *Org. Lett.* 2000, *2*, 461–464.
80. Y. Sugita, Y. Kimura, I. Yokoe, *Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 5877–5880.
81. S. R. Angle, N. A. El-Said, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, *124*, 3608–3613.
82. H. Sugimura, *Tetrahedron Lett.* 1990, *31*, 5909–5912.
83. V. Banuls, J-M. Escudier, *Tetrahedron* 1999, *55*, 5831–5838.
84. a) D. F. Taber, Y. Song, *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 2587–2590. b) D. F. Taber, Y. Song, *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 6706–6712.
85. D. F. Taber, Y. Song, *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 6603–6607.
86. D. F. Taber, Y. Song, *J. Org. Chem.* 1996, *61*, 7508–7512.
87. a) A. Padwa, S. F. Hornbuckle, *Chem. Rev.* 1991, *91*, 263–309. b) T. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* 1994, *94*, 1091–1160.

88. a) J. S. Clark, *Tetrahedron Lett.* 1992, *33*, 6193–6196. b) M. C. Pirrung, J. A. Werner, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, *108*, 6060–6062. c) E. J. Roskamp, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, *108*, 6062–6063. d) F. P. Marmsater, J. A. Vanecko, F. G. West, *Org. Lett.* 2004, *6*, 1657–1660.
89. a) J. S. Clark, M. Fretwell, G. A. Whitlock, C. J. Burns, D. N. A. Fox, *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 97–100. b) D. M. Hodgson, M. Petroligi, *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, *12*, 877–881.
90. H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 1966, *7*, 5239–5244.
91. a) K. Ito, T. Katsuki, *Chem. Lett.* 1994, 1857–1860. b) K. Ito, M. Yoshitake, T. Katsuki, *Heterocycles* 1996, *42*, 305–317. c) M. M-C. Lo, G. C. Fu, *Tetrahedron* 2001, *57*, 2621–2634.
92. G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4101–4111.
93. J. L. Duffy, J. A. Kurth, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* 1993, *34*, 1259–1260.
94. a) J-P. Dulcere, E. Dumez, *Chem. Commun.* 1997, 971–972. b) T. Yakura, T. Tsuda, Y. Matsumura, S. Yamada, M. Ikeda, *Synlett* 1996, 985–986.
95. a) A-C. Durand, E. Dumez, J. Rodriguez, J-P. Dulcere, *Chem. Commun.* 1999, 2437–2438. b) U. Jahn U, D. Rudakov, *Synlett* 2004, 1207–1210.
96. P-Y. Roger, A-C. Durand, J. Rodriguez, J-P. Dulcere, *Org. Lett.* 2004, *6*, 2027–2029.
97. B. W. Greatrex, M. C. Kimber, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink, *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 4239–4246.
98. E. Dumez, R. Faure, J-P. Dulcere, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2577–2588.
99. a) X. Marat, N. Monteiro, G. Balme, *Synlett* 1997, 845–847. b) N. Monteiro, G. Balme, *J. Org. Chem.* 2000, *65*, 3223–3226.
100. G. Balme, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Pure Appl. Chem.* 2006, *78*, 231–239.
101. M. Nakamura, C. Liang, E. Nakamura, *Org. Lett.* 2004, *6*, 2015–2017.
102. a) M. Cavicchioli, E. Sixdenier, A. Derrey, D. Bouyssi, G. Balme, *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 1763–1766. b) M. Bottex, M. Cavicchioli, B. Hartmann, N. Monteiro, G. Balme, *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 175–179.
103. G. Liu, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 467–470.
104. M. Sekido, K. Aoyagi, H. Nakamura, C. Kabuto, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 2001, *66*, 7142–7147.
105. E. Klein, W. Rojahn, *Tetrahedron* 1965, *21*, 2353–2358.
106. P. G. Tsoungas, A. I. Diplas, *Heteroatom Chem.* 2003, *14*, 642–670.

107. a) T. J. Donohoe, S. Butterworth, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, *42*, 948–951. b) V. Piccialli, T. Caserta, *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 303–308. c) V. Piccialli, N. Cavallo, *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 4695–4699. d) M. de Champdore, M. Lasalvia, V. Piccialli, *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 9781–9784. e) P. H. J. Carlsen, T. Katsuki, V. S. Martin, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 1981, *46*, 3936–3938.
108. a) T. Caserta, V. Piccialli, L. Gomez-Paloma, G. Bifulco, *Tetrahedron* 2005, *61*, 927–939. b) R. C. D. Brown, C. J. Bataille, R. M. Hughes, A. Kenney, T. J. Luker, *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 8079–8085. c) S-K. Tian, Z-M. Wang, J-K. Jiang, M. Shi, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, *10*, 2551–2562.
109. B. Travis, B. Borhan, *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 7741–7745.
110. a) F. E. McDonald, T. B. Towne, *J. Org. Chem.* 1995, *60*, 5750–5751. b) T. B. Towne, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, *119*, 6022–6028.
111. A. Lattanzi, G. Della Sala, M. Russo, A. Scettri, *Synlett* 2001, 1479–1481.
112. T. G. Waddell, A. D. Carter, T. J. Miller, R. M. Pagni, *J. Org. Chem.* 1992, *57*, 381–383.
113. J. P. Michael, P. C. Ting, P. A. Bartlett, *J. Org. Chem.* 1985, *50*, 2416–2423.
114. a) T. Fukuyama, B. Vranesic, D. P. Negri, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.* 1978, *19*, 2741–2744. b) M. Hashimoto, T. Kan, M. Yanagiya, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* 1987, *28*, 5665–5668. c) J. Hartung, S. Drees, M. Greb, P. Schmidt, I. Svoboda, H. Fuess, A. Murso, D. Stalke, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 2388–2408.
115. a) A. Sutterer, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 5636–5637. b) S. Duan, K. D. Moeller, *Org. Lett.* 2001, *3*, 2685–2688. c) J. Mihelcic, K. D. Moeller, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, *125*, 36–37.
116. S. L. Schreiber, R. E. Claus, J. Reagan, *Tetrahedron Lett.* 1982, *23*, 3867–3870.
117. L. Jiang, J. R. Martinelli, S. D. Burke, *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 1150–1153.
118. T. Hosokawa, M. Hirata, S-I. Murahashi, A. Sonoda, *Tetrahedron Lett.* 1976, *17*, 1821–1824.
119. a) R. M. Trend, Y. K. Ramtohl, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, *42*, 2892–2895. b) R. M. Trend, Y. K. Ramtohl, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 17778–17788. c) T. Hayashi, K. Yamasaki, M. Mimura, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, *126*, 3036–3037.
120. a) R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* 1993, *58*, 5298–5300. b) M. Ronn, J-E. Backvall, P. G. Andersson, *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 7749–7752.

121. a) T. Hosokawa, C. Okuda, S-I. Murahashi, *J. Org. Chem.* 1985, *50*, 1282–1287. b) Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 1620–1625.
122. a) K. C. Majumdar, P. K. Basu, P. P. Mukhopadhyay, *Tetrahedron* 2005, *61*, 10603–10642. b) J. Hartung, T. Gottwald, K. Spehar, *Synthesis* 2002, 1469–1498. c) J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 619–632.
123. J. Hartung, F. Gallou, *J. Org. Chem.* 1995, *60*, 6706–6716.
124. J. Hartung, R. Kneuer, S. Laug, P. Schmidt, K. Spehar, I. Svoboda, H. Fuess, *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4033–4052.
125. M. Yokota, M. Toyota, M. Ihara, *Chem. Commun.* 2003, 422–423.
126. K. Miura, A. Hosomi, *Synlett* 2003, 143–155.
127. a) K. Miura, T. Hondo, S. Okajima, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* 1996, *37*, 487–490. b) K. Miura, S. Okajima, T. Hondo, T. Nakagawa, T. Takahashi, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 11348–11357.
128. a) T. Akiyama, Y. Ishida, *Synlett* 1998, 1150–1152. b) G. Adiwidjaja, H. Floerke, A. Kirschning, E. Schaumann, *Liebigs Ann.* 1995, 501–507.
129. H. Fujioka, Y. Ohba, H. Hirose, K. Murai, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, *44*, 734–737.
130. F. Martins da Silva, J. Jr. Jones, M. C. S. de Matos, *Curr. Org. Synth.* 2005, *2*, 393–414.
131. a) M. Tiecco, *Top. Curr. Chem.* 2000, *208*, 7–54. b) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, *39*, 3740–3749.
132. S. S. Khokhar, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, *43*, 631–633.
133. F. Bravo, S. Castillon, *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 507–516.
134. M. Gruttadauria, P. L. Meo, R. Noto, *Tetrahedron* 2001, *57*, 1819–1826.
135. T. Wirth, *Tetrahedron* 1999, *55*, 1–28.
136. a) Y. Nishibayashi, S. K. Srivastava, H. Takada, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 2321–2322. b) H. Takada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1999, 1511–1516.
137. a) R. Deziel, E. Malenfant, *J. Org. Chem.* 1995, *60*, 4660–4662. b) R. Deziel, E. Malenfant, C. Thibault, S. Frechette, M. Gravel, *Tetrahedron Lett.* 1997, *38*, 4753–4756.
138. a) L. Uehlin, G. Fragale, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* 2002, *8*, 1125–1133. b) M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, S. Sternativo, L. Bagnoli, C. Santi, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry* 2001, *12*, 1493–1502.

139. T. G. Back, B. P. Dyck, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1996, 2567–2568.
140. a) K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1995, 1641–1642. b) K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron* 1997, 53, 2029–2048.
141. a) S. H. Kang, S. B. Lee, C. M. Park, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 15748–15749. b) S. H. Kang, C. M. Park, S. B. Lee, M. Kim, *Synlett* 2004, 1279–1281.
142. S. H. Kang, M. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4684–4685.
143. D. L. Clauman, W. H. H. Gunter (Eds.), *Organic Selenium Compound: Their Chemistry and Biology*, Wiley, New York, 1973.
144. C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, vol. 4, J. E. Baldwin (Ed.), Wiley, New York, 1987.
145. S. Patai (Ed.), *Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, vol. 2, Wiley, New York, 1987.
146. a) K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, *Selenium in Natural Product Synthesis*, CIS, Philadelphia, 1984. b) D. Lioatta, R. Monahan, *Selenium in Organic Synthesis*, Science, 1986, 231(4376), 356–361.
147. D. C. Liotta (Ed.), *Organoselenium Chemistry*, Wiley, New York, 1987.
148. P. L. Beaulien, R. Deziel, *Organoselenium chemistry: A practical Approach*, T. G. Back (Ed.), Oxford University Press, Oxford, 1999, 35–66.
149. M. Tiecco, *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry Modern Developments in Organic Synthesis Electrophilic Selenium, Selenocyclization*, T. Wirth (Ed.), Springer, Heidelberg, 2000.
150. K. C. Nicolaou, *Tetrahedron* 1981, 37, 4097–4109.
151. M. Tiecco, M. Tingoli, L. Testafferi, *Pure Appl. Chem.* 1993, 65, 715–722.
152. G. Rousseau, F. Homsy, *Chem. Soc. Rev.* 1997, 26, 453–461.
153. T. G. Back, B. P. Dyck, M. Parvez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 515–516.
154. T. G. Back, B. P. Dyck, M. Parvez, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 703–710.
155. Z. M. Bugarčić, B. M. Mojsilović, *Ciklizacije alkohola*, Prirodno-matematički fakultet, Kragujevac, 2006.
156. a) Z. M. Bugarčić, B. M. Mojsilović, *Heteroatom Chem.* 2004, 2, 146–149. b) Z. M. Bugarčić, B. M. Mojsilović, V. M. Divac, *J. Mol. Cat. A: Chem.* 2007, 170, 267–269. c) V. M. Divac, Z. M. Bugarčić, *Synthesis* 2009, 21, 3684–3688.
157. Z. M. Bugarčić, B. V. Petrović, M. D. Rvović, *J. Mol. Cat. A: Chem.* 2008, 287, 171–175.

158. V. M. Divac, M. D. Rvović, Z. M. Bugarčić, *React. Kinet. Mech. Catal.* 2013, *110*, 309–316.
159. M. D. Rvović, V. M. Divac, R. Puchta, Z. M. Bugarčić, *J. Mol. Mod.* 2011, *17*, 1251–1257.
160. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Jr. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.1.* Gaussian Inc, Wallingford, CT, 2009.
161. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* 1988, *37*, 785–789.
162. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 1993, *98*, 5648–5652.
163. Y. Zhao, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* 2008, *41*, 157–167.
164. Y. Zhao, G. D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* 2008, *120*, 215–241.
165. J. E. Carpenter, F. Weinhold, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 1988, *169*, 41–62.
166. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, F. Weinhold, *NBO 5.9.* Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, 2009.
167. A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 1988, *88*, 899–926.
168. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* 2005, *105*, 2999–3093.

Извод

Супституисани тетраhydroфурани налазе се као структурни фрагменти у широком спектру природних производа и других биолошки активних молекула. На пример, ацетогенини су велика породица природних производа који имају у својој структури тетраhydroфурански прстен. Због значаја ових молекула, значајан напор је усмерен ка развоју нових метода за синтезу тетраhydroфурана. Веома важна метода за добијање тетраhydroфуранских деривата је реакција фенилселеноетерификације олефина.

Циклофункционализација олефина који садрже и нуклеофилни кисеоник са селенским реагенсима позната је као фенилселеноетерификација. Ово је све више проучавана циклизациона реакција која је нашла примену у разним гранама хемије, а нарочито се користи у тоталним синтезама. Велика предност ове реакције је та што се изводи при благим реакционим условима. Ово нас је навело да вршимо експериментално и теоријско испитивање фенилселеноетерификације терпенских алкохола (линалол, неролидол и α -терпинеол).

Резултати добијени у детаљном испитивању механизма фенилселеноетерификације терпенских алкохола у присуству киселих и базних катализатора биће представљени следећим редоследом:

1. Интрамолекулска циклизација терпенских алкохола са органоселенским реагенсима (PhSeCl и PhSeBr) испитивана је у присуству еквимоларних количина Lewis-ових база и киселина као адитива. Присуство адитива обезбеђује брзу и ефикасну реакцију циклизације. Такође, спречава и појаву споредних производа. Циклични етар тетраhydroфуранског типа добијен је у квантитативним приносима у реакцији линалола и неролидола. Тетраhydroпирански производ добијен је у квантитативним приносима у реакцији α -терпинеола.

2. Кинетика фенилселеноетерификације линалола и неролидола са PhSeCl и PhSeBr у присуству Lewis-ових база праћена је UV-Vis спектрофотометријски у тетраhydroфурану. Све реакције су праћене као реакције *pseudo*-првог реда. Вредности за константе брзине циклизације показују линеарну зависност у функцији од базности употребљеног адитива.

Најбржа реакција је у присуству пиперидина који је и најбазнији адитив. Реакције са PhSeCl су брже него оне са PhSeBr.

3. Механизам фенилселеноетерификације линалола и неролидола је испитан на молекулском нивоу. Примећено је да је утицај контра јона на механизам фенилселеноетерификације веома изражен. Уколико се контра јон изостави из квантно-хемијских израчунавања (а тако је рађено све до ове докторске дисертације) добија се лажна слика о механизму реакције, тј. да је *syn* пут повољнији од *anti* пута. Ова грешка је последица погрешно израчунате енергије солватације, која у случају позитивно наелектрисаних пререакционих комплекса има нереално велике вредности. Када се контра јон укључи у квантно-хемијска израчунавања (што је по први пут учињено у овој докторској дисертацији) произилази да је први корак реакције (адиција фенилселенил групе на двоструку везу терпенског алкохола) ендергони процес који се одвија преко прелазног стања. Настали контра јони врше утицај на позитивно наелектрисани део реакционог система тако што подижу енергије активације у другом реакционом кораку (циклизација). Закључује се да је у присуству контра јона *anti* циклизациони пут фаворизован, јер захтева нижу енергију активације за корак који одређује брзину реакције, тј. за циклизациони корак.

Summary

The substituted tetrahydrofurans are as structural fragments in a wide range of natural products and other biologically active molecules. For example, acetogenins are a large family of natural products that have tetrahydrofuran ring in their structure. Because of the importance of these molecules, significant effort has been directed toward the development of new methods for the synthesis of tetrahydrofuran. A very important method for obtaining tetrahydrofurans derivatives is a reaction of olefins by phenylselenoetherification.

Cyclofunctionalization of the olefins that have nucleophilic oxygen with a selenium reagents is known as reaction of phenylselenoetherification. A reaction of cyclization is increasingly studied which has been found application in various branches of chemistry, especially used in a total synthesis. This reaction is performed under mild reaction conditions and this is a great advantage. This leads us to perform an experimental and theoretical investigations of phenylselenoetherification of terpenic alcohols (linalool, nerolidol and α -terpineol).

The results obtained in a detailed examination of the mechanism of phenylselenoetherification of terpenic alcohols in the presence of acid and base catalysts will be presented in the following order:

1. The intramolecular cyclization of the terpenic alcohol with organoselenium reagents (PhSeCl and PhSeBr) was investigated in the presence of equimolar amounts of a Lewis bases and the acids as an additives. The presence of additives provides quick and efficient cyclization reaction. Also, it prevents the occurrence of side products. Cyclic ether of the tetrahydrofuran type was prepared in quantitative yields in the reaction of linalool and nerolidol. Product of tetrahydropyran was obtained in quantitative yields by reaction of α -terpineol.
2. Kinetics of phenylselenoetherification of linalool and nerolidol with PhSeCl and PhSeBr in the presence of a Lewis bases is monitored by UV-Vis spectrophotometry in tetrahydrofuran. All reactions were monitored as a *pseudo*-first order reaction. The values of the rate constants of cyclization show a linear dependence as a function of the alkalinity of used additives.

The reaction in the presence of piperidine, which is the most alkaline additive is the fastest. Reactions with PhSeCl are faster than PhSeBr.

3. Mechanism of phenylselenoetherification of linalool and nerolidol was examined at the molecular level. It was noted that the impact of counter-ions on the mechanism of phenylselenoetherification is very pronounced. If the counter ion is omitted from quantum-chemical calculations (this is done until the end of this doctoral thesis) gives a false picture of the reaction mechanism, ie. a *syn* way is more favorable way than a *anti*. This error is due to incorrectly calculate the solvation energy, which in the case of positively charged in reaction complex has unrealistically high values. When the counter ion involved in the quantum-chemical calculations (which was first done in this doctoral thesis) leads that the first step of the reaction (addition phenylselenyl groups on the double bond of the terpene alcohol) is endergonic process that takes place over a transitional state. The resulting counter-ions influence the positively charged part of the reaction system by raising the activation energy in the second reaction step (cyclization). It is concluded that the presence of counter-ions favored *anti* cyclization pathway, because it requires a lower activation energy for the rate determining step of the reaction, ie. for a cyclization step.

Биографија

Ненад Јанковић је рођен 31.10.1985. године у Крагујевцу. Основну школу завршио је у Горњој Трнави код Тополе. Средњу техничку школу завршио је 2003. године у Тополи као ђак генерације и носилац Вукове дипломе. Високу технолошку школу струковних студија у Аранђеловцу, смер Технологија воде, уписује 2005. године, а дипломира 2008. године. Академске 2008/2009. године уписује се на Основне академске студије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, група Хемија, смер Истраживање и развој, а дипломира 2011. године са просечном оценом 8,89. Академске 2011/2012. године уписује Мастер академске студије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, група Хемија, смер Истраживање и развој, а дипломира 2012. године са просечном оценом 10,00. У априлу 2013. године добио је признање Природно-математичког факултета као један од најбољих студената Мастер академских студија у академској 2011/2012. години. Докторске академске студије из области органске хемије уписао је академске 2012/2013. године под менторством проф. др Зорице Бугарчић.

Током 2013. године постаје стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије у трајању од три месеца. Исте године бива ангажован на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом: „*Испитивање механизма реакција комплекса јона прелазних метала са биолошки значајним молекулима*“ (ОИ 172011), чији је руководиоца проф. др Живадин Бугарчић.

Осим проучавања механизма органских реакција, бави се синтезом нових биолошки активних 2-оксо и тиоксо-1,2,3,4-тетрахидропиримидина, као и синтезом нових аналога барбитурне и Мелдрумове киселине. Такође, проучава нове „зелене“ синтетичке *one-pot* путеве у мултикомпонентној Биђинелијевој реакцији. Ненад Јанковић до сада има пет објављених научних радова у научним часописима међународног значаја, једну монографску студију и неколико саопштења на научним скуповима националног и међународног карактера.

Срећно је ожењен, отац једног детета.

Списак публикованих научних радова

1. M. D. Rvović, V. M. Divac, N. Ž. Janković, Z. M. Bugarčić, *Cyclization of some terpenic alcohols by phenylselenoetherification reaction*, Monatch. Chem. 2013, 144(8), 1227–1231.
M22; IF = 1,629; ISSN: 0026-9247
2. N. Janković, S. Marković, Z. Bugarčić, *DFT study of the mechanism of the phenylselenoetherification reaction of linalool*, Monatch. Chem. 2014, 145, 1287–1296.
M22; IF = 1,629; ISSN: 0026-9247
3. Z. M. Bugarčić, V. M. Divac, M. D. Kostić, N. Ž. Janković, Frank W. Heinemann, N. S. Radulović, Z. Z. Stojanović-Radić, *Synthesis, crystal and solution structures and antimicrobial screening of palladium(II) complexes with 2-(phenylselanylmethyl)oxolane and 2-(phenylselanylmethyl)oxane as ligands*, J. Inorg. Biochem. 2015, 143, 9–19.
M21; IF = 3,274; ISSN: 0162-0134
4. S. Marković, N. Janković, Z. Bugarčić, *Influence of the counteranion on the phenylselenoetherification reaction of nerolidol*, Monatch. Chem. 2015, 146, 275–282.
M22; IF = 1,629; ISSN: 0026-9247
5. N. Janković, Z. Bugarčić, S. Marković, *Double catalytic effect of (PhNH₃)₂CuCl₄ in a novel, highly efficient synthesis of 2-oxo and thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidines*, J. Serb. Chem. Soc. 2015, 80, 1–13.
M23; IF = 0,889; ISSN: 1820-7421

Монографска студија

1. Н. Јанковић, *Експериментално и DFT испитивање циклоетерификације линалола*, Библиотека INITIUM, Задужбина Андрејевић, Београд, 2013 (ISBN: 978-86-525-0139-7).

У докторску дисертацију ушли су резултати научних радова под бројем 1, 2 и 4.

ПРИЛОГ

Табела III. Израчунате вредности хемијских померања у ppm у хлороформу за *trans* (**1a**) и *cis* (**1b**) (видети Слику 4.1.) изомере 5-Етенил-5-метил-2-[6-метил-2-(фенилселено)] тетраhydroфурана (**2a**, видети Експериментални део)

С атом	1a	1b
CH ₃ CSe	17,42	17,28
(CH ₃) ₂ C=	18,43	17,97
(CH ₃) ₂ C=	27,14	26,98
CH ₂ CH=	27,90	27,76
CH ₃ CO	28,35	24,13
CH ₂ CHO	29,95	30,97
CH ₂ CO	40,19	41,60
CH ₂ CSe	41,32	41,26
CSe	69,93	69,93
CO	84,95	83,32
CHO	89,54	89,48
CH ₂ =	105,03	106,72
CH=C(CH ₃) ₂	123,46	124,10
CH _{Ar}	125,61	125,59
CH _{Ar}	126,06	126,08
=C(CH ₃) ₂	133,88	133,52
CH _{Ar}	135,70	135,94
=CSe	139,08	138,98
CH=CH ₂	145,58	143,93

График III. Релативне енергије: слободна енергија (лево) и енталпија (десно), за реакцију неролидола са PhSe^+ у присуству пиридина; плава и зелена линија приказују *anti* циклизационе путеве у којим настају изомери **1a** и **1b**, а црна и црвена линија приказују *syn* циклизационе путеве у којим настају изомери **1c** и **1d**

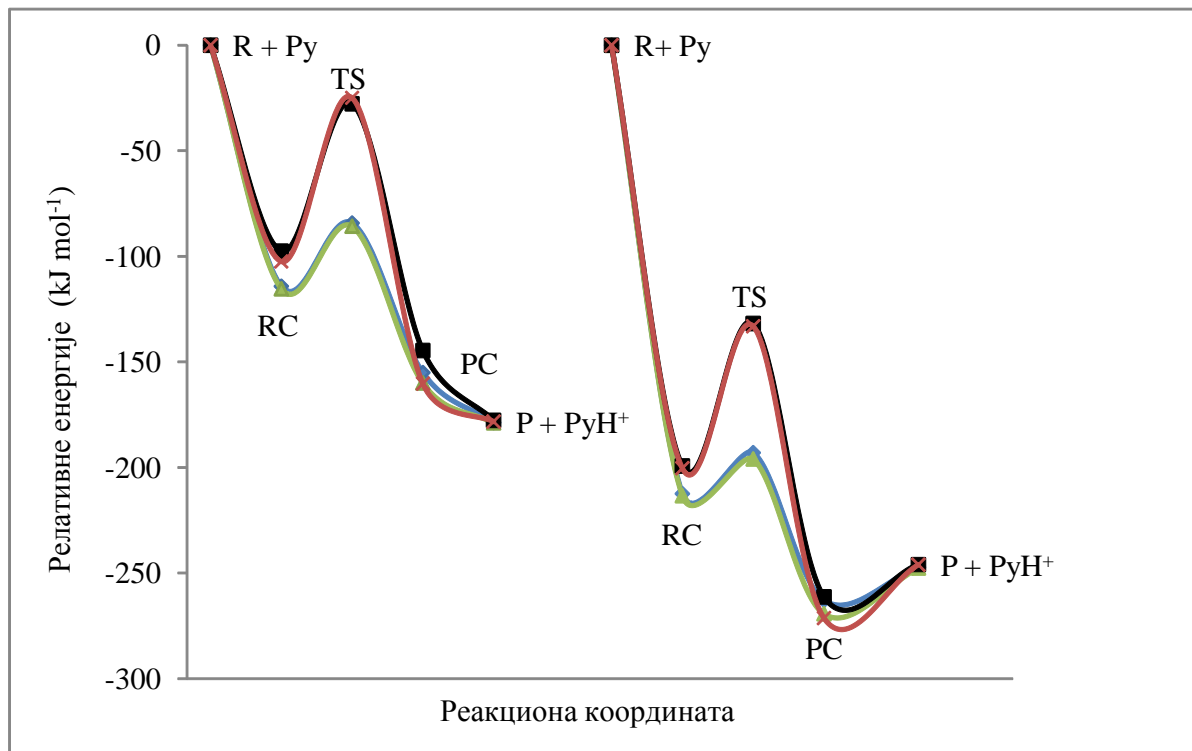


График П2. Релативне енергије: слободна енергија (лево) и енталпија (десно), за реакцију неролидола са PhSeCl у присуству пиридина; плава и зелена линија приказују *anti* циклизационе путеве у којим настају изомери **1a** и **1b**, а црна линија приказује *syn* циклизациони пут у којим настаје изомер **1c**

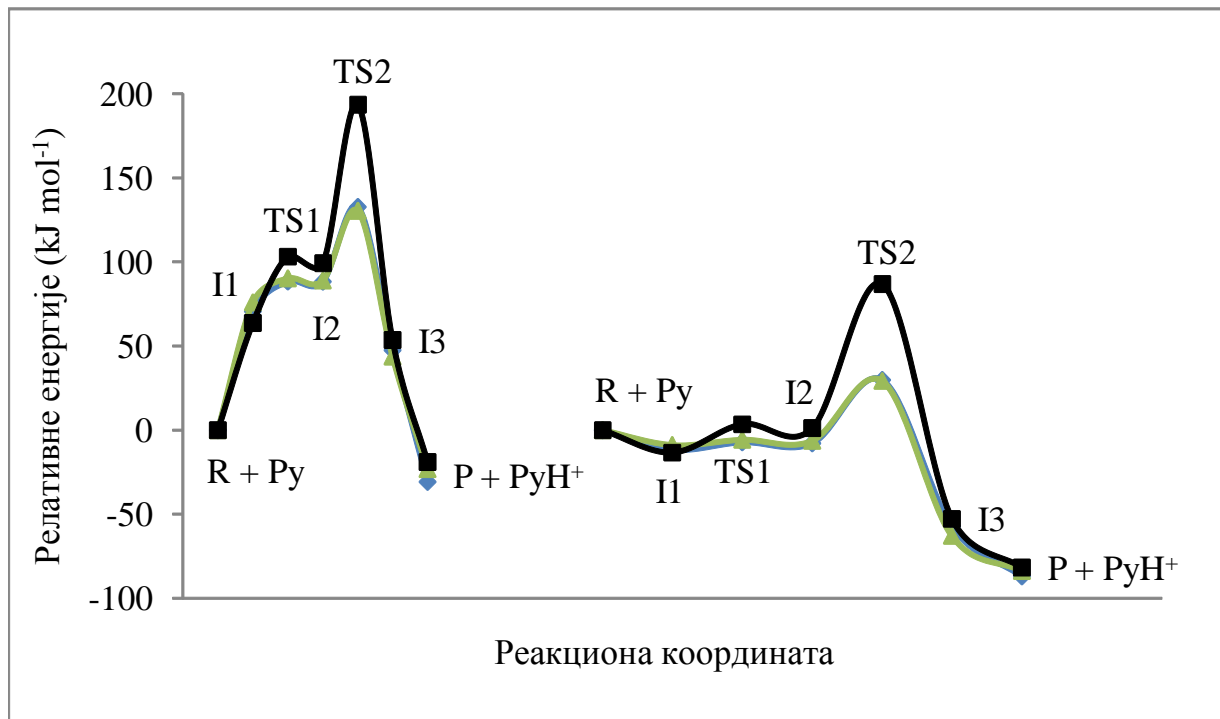


График ПЗ. Енергетски профил за *anti* циклизациони пут (настаје *trans* изомер) за реакцију линалола са PhSeCl у присуству адитива амонијака добијен на B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију

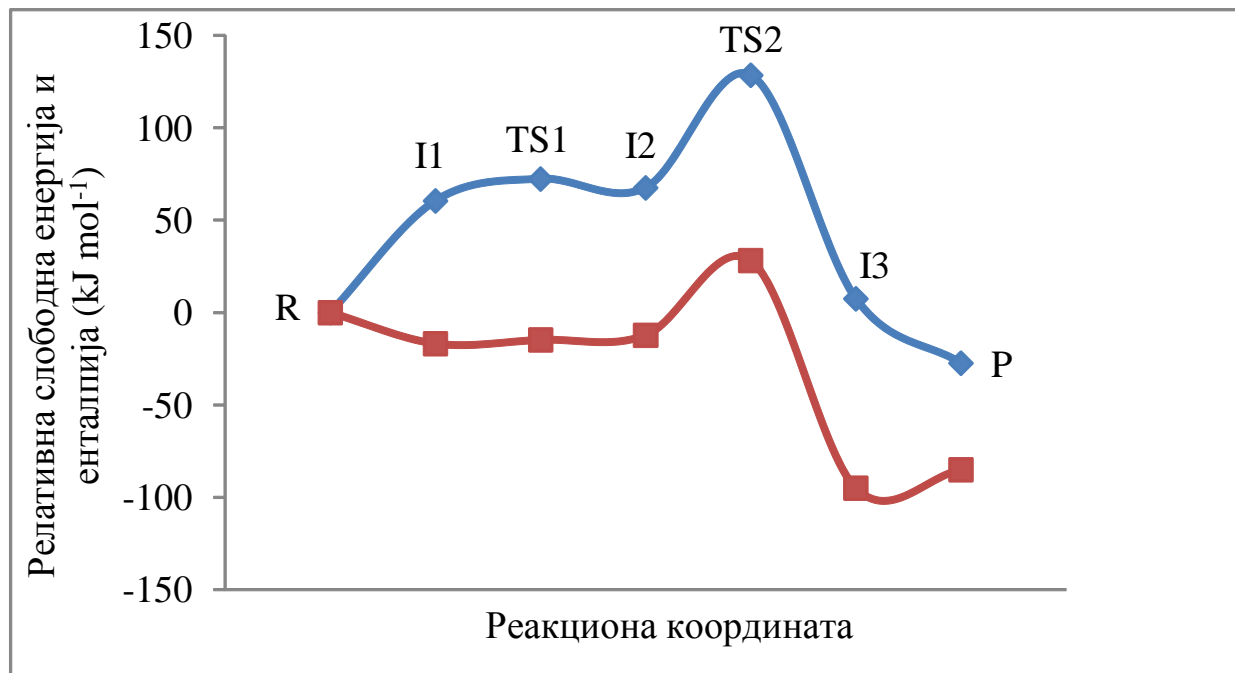


График П4. Енергетски профил за *anti* циклизациони пут (настаје *cis* изомер) за реакцију линалола са PhSeCl у присуству адитива амонијака добијен на B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције

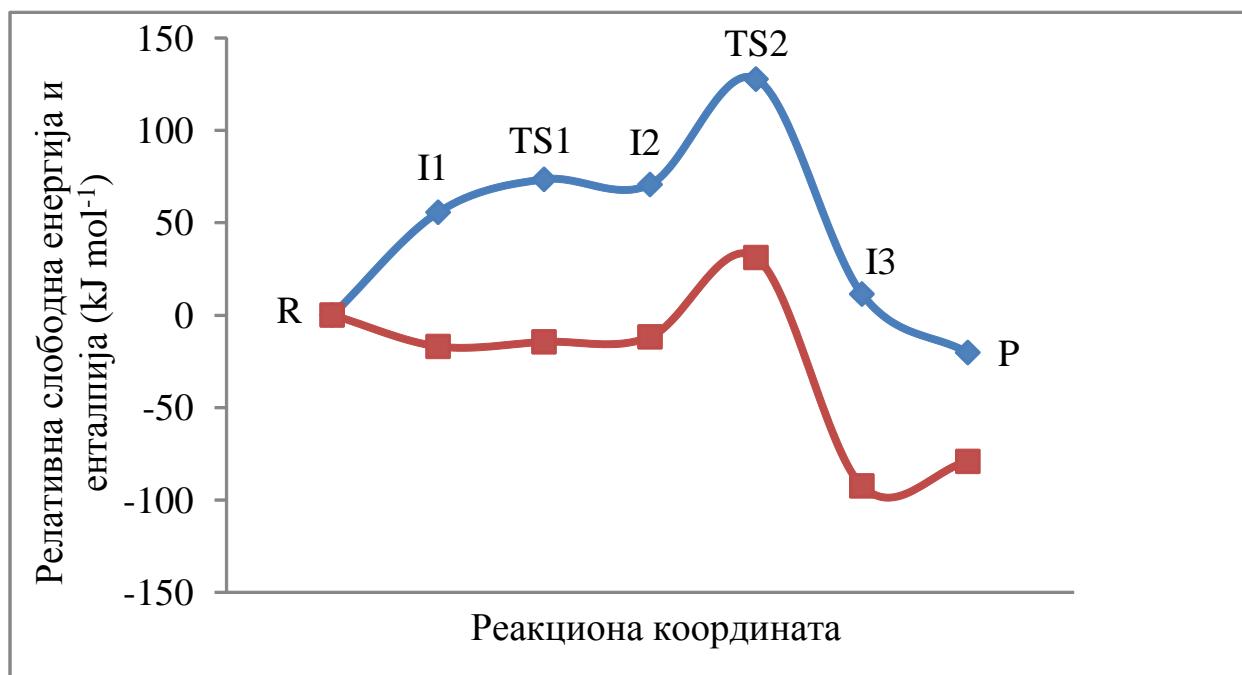


График П5. Енергетски профил за *syn* циклизациони пут (настаје *trans* изомер) за реакцију линалола са PhSeCl у присуству адитива амонијака добијен на B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције

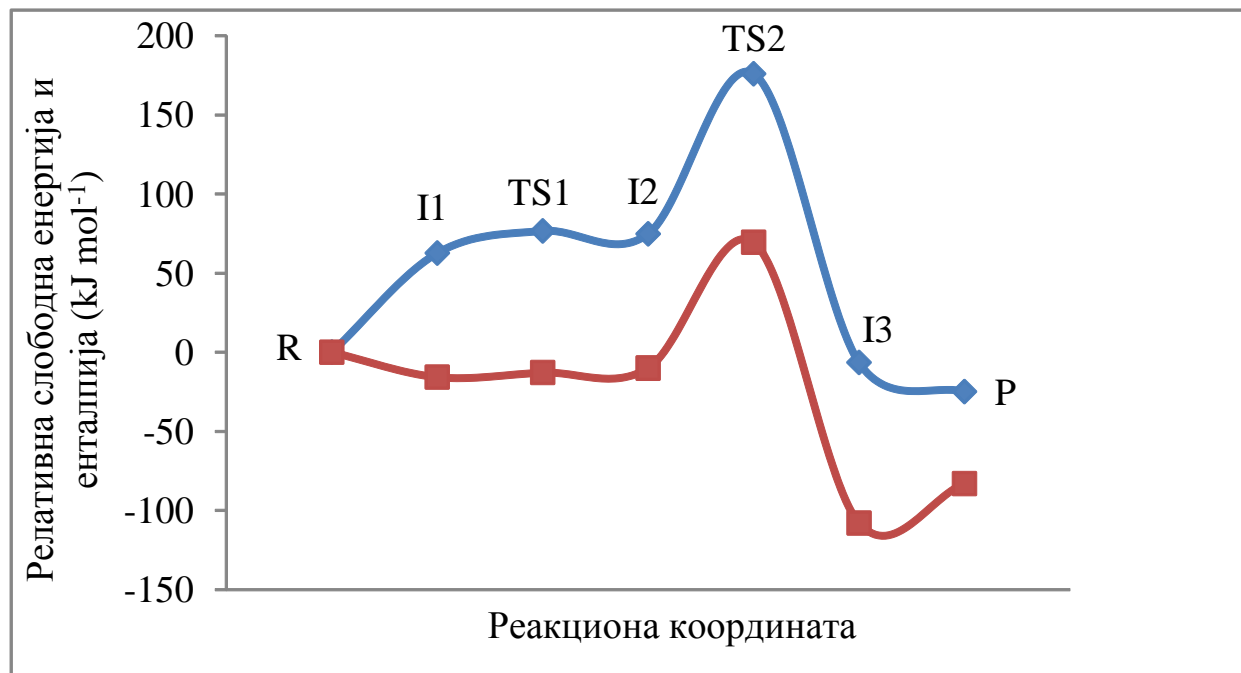


График Пб. Енергетски профил за *syn* циклизациони пут (настаје *cis* изомер) за реакцију линалола са PhSeCl у присуству адитива амонијака добијен на B3LYP/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције

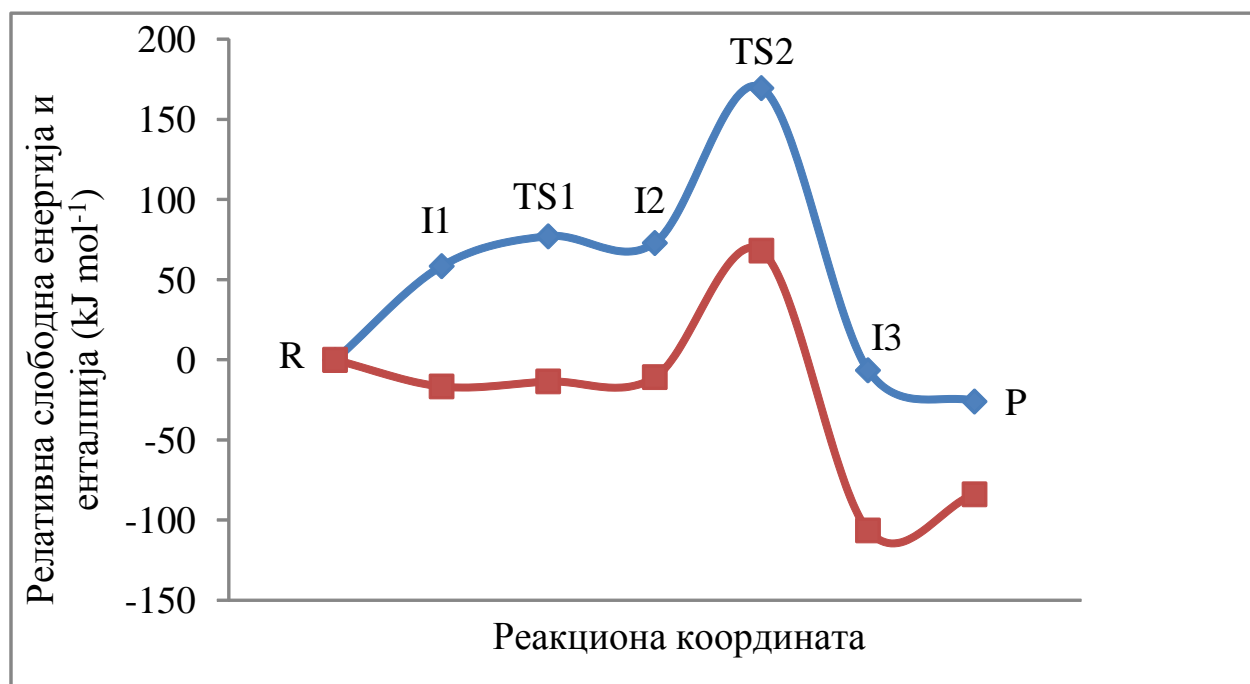


График П7. Енергетски профил за *anti* циклизациони пут (настаје *trans* изомер) за реакцију линалола са PhSeCl у присуству адитива амонијака добијен на M062X/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију

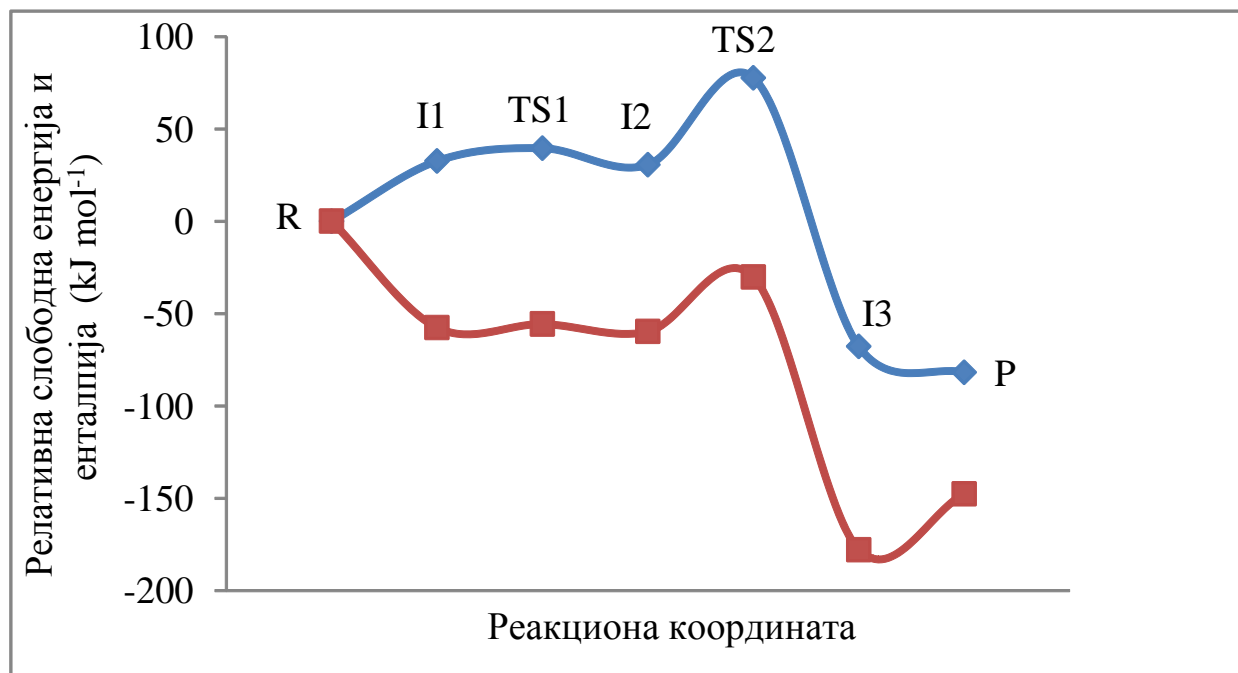


График П8. Енергетски профил за *anti* циклизациони пут (настаје *cis* изомер) за реакцију линалола са PhSeCl у присуству адитива амонијака добијен на M062X/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције

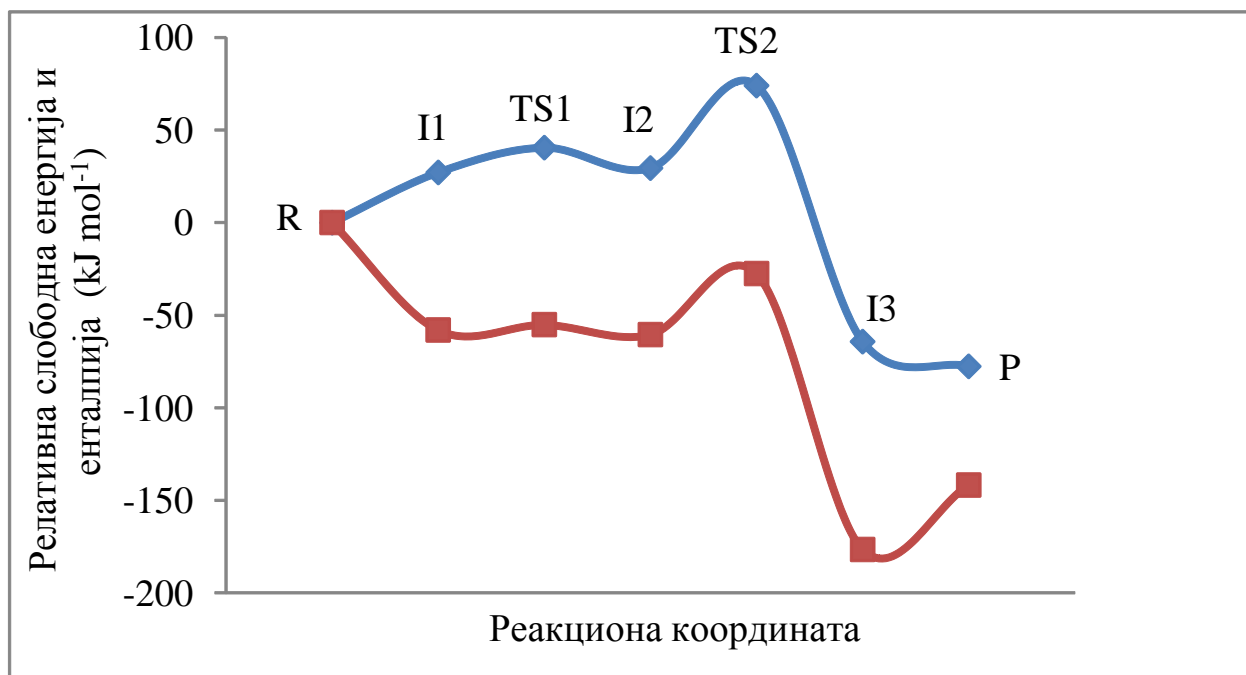


График П9. Енергетски профил за *syn* циклизациони пут (настаје *trans* изомер) за реакцију линалола са PhSeCl у присуству адитива амонијака добијен на M062X/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције

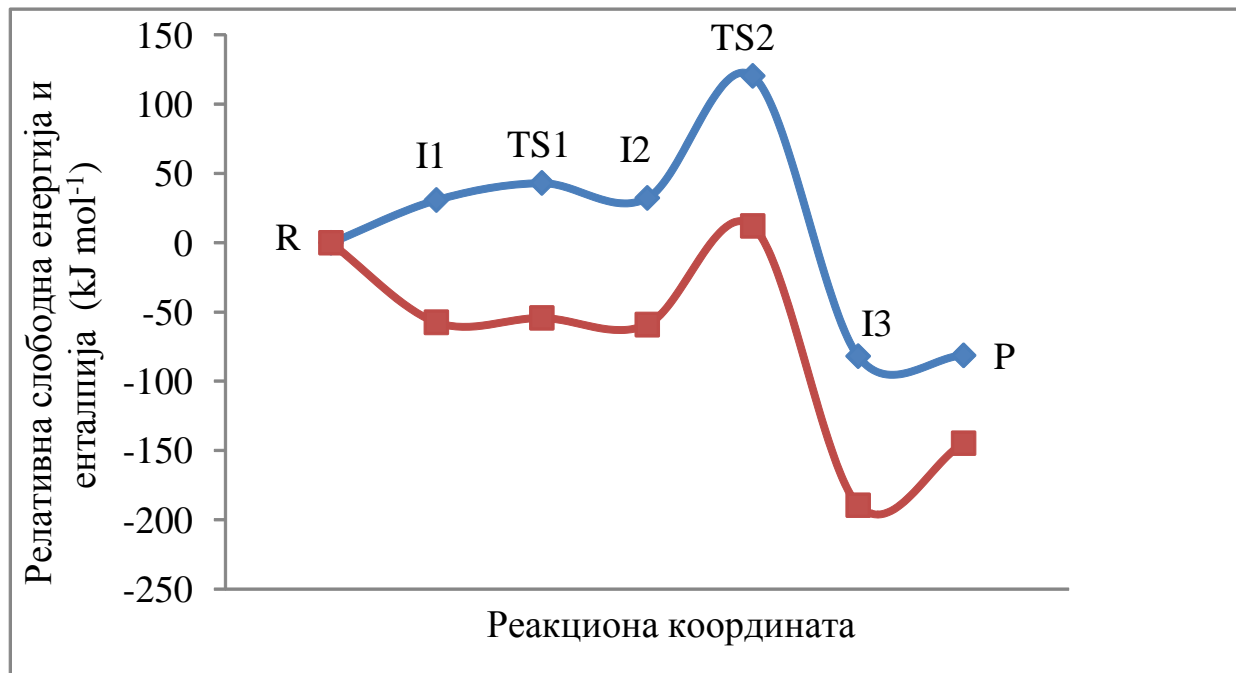


График П10. Енергетски профил за *syn* циклизациони пут (настаје *cis* изомер) за реакцију линалола са PhSeCl у присуству адитива амонијака добијен на M062X/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције

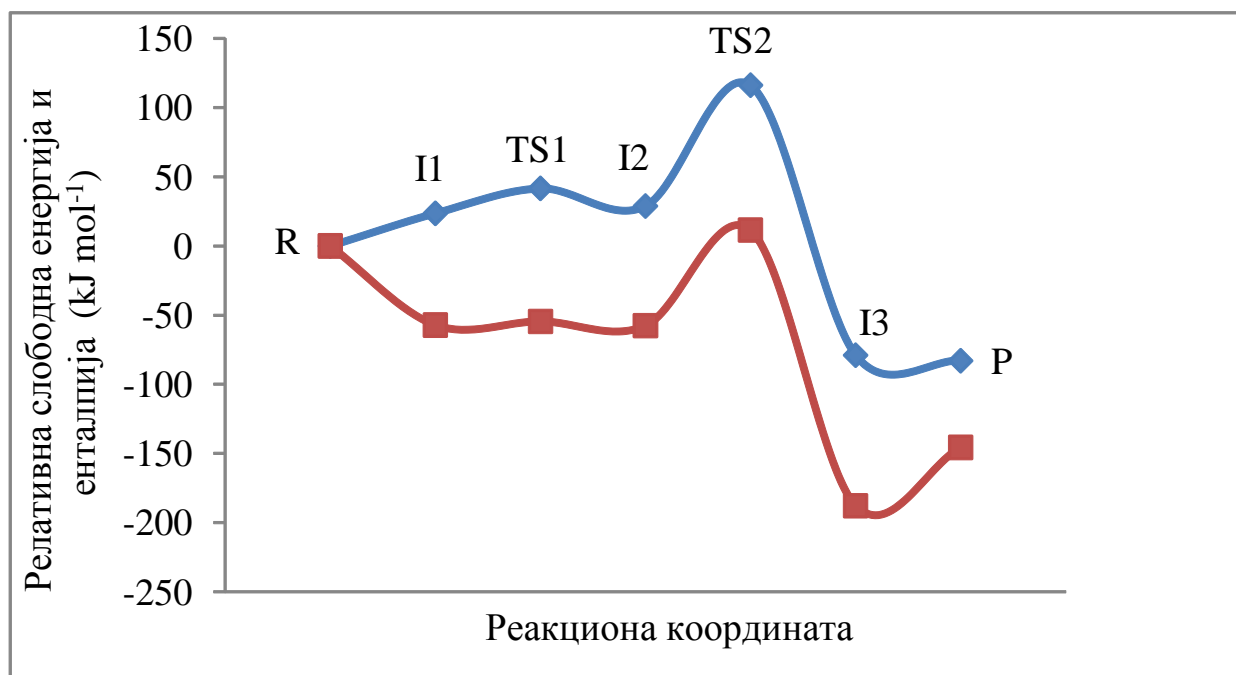


График П11. Енергетски профил за *anti* циклизациони пут (настаје *trans* изомер) за реакцију линалола са PhSeBr у присуству адитива амонијака добијен на M062X/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију

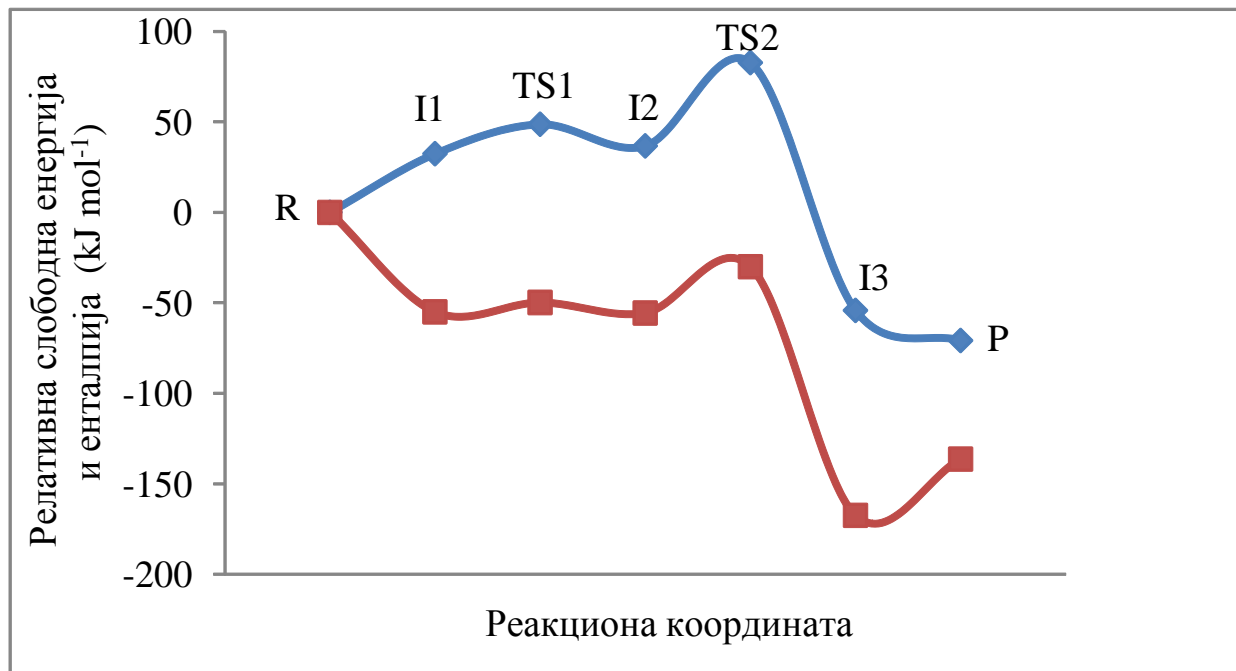


График П12. Енергетски профил за *anti* циклизациони пут (настаје *cis* изомер) за реакцију линалола са PhSeBr у присуству адитива амонијака добијен на M062X/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције

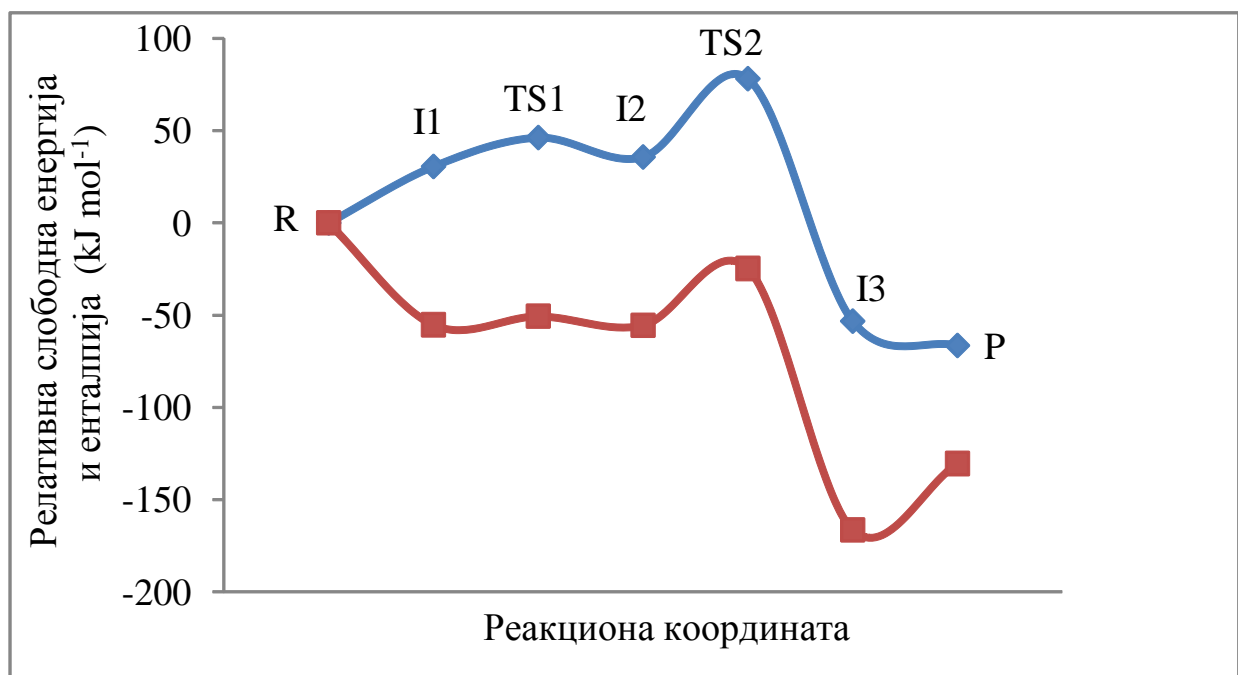


График П13. Енергетски профил за *syn* циклизациони пут (настаје *trans* изомер) за реакцију линалола са PhSeBr у присуству адитива амонијака добијен на M062X/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције

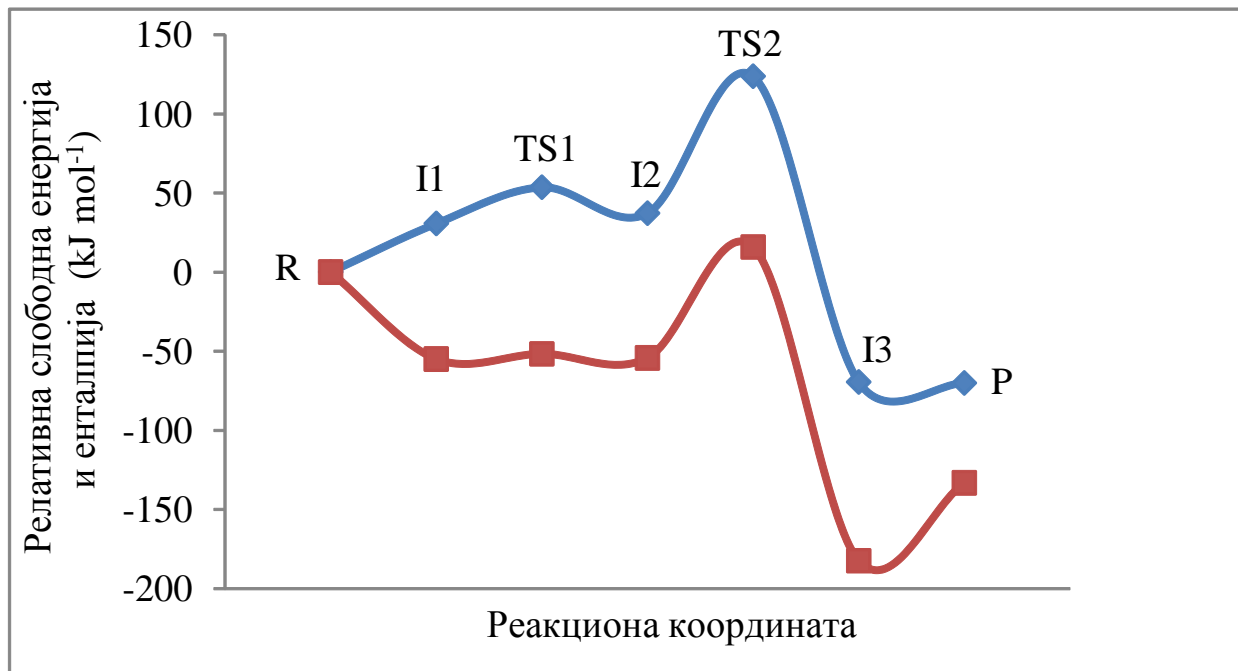
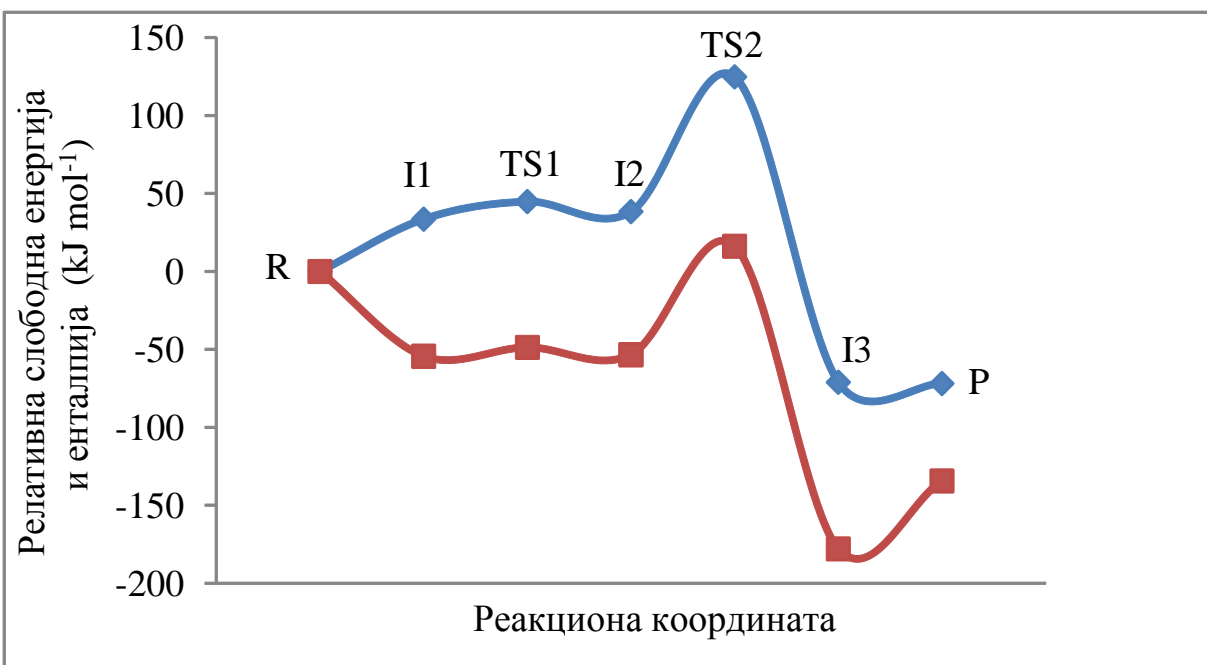


График П14. Енергетски профил за *syn* циклизациони пут (настаје *cis* изомер) за реакцију линалола са PhSeBr у присуству адитива амонијака добијен на M062X/6-311+G(d,p) нивоу теорије; плава и браон линија приказују релативну слободну енергију и енталпију реакције



Cyclization of some terpenic alcohols by phenylselenoetherification reaction

Marina D. Rvović, Vera M. Divac, Nenad Ž. Janković & Zorica M. Bugarčić

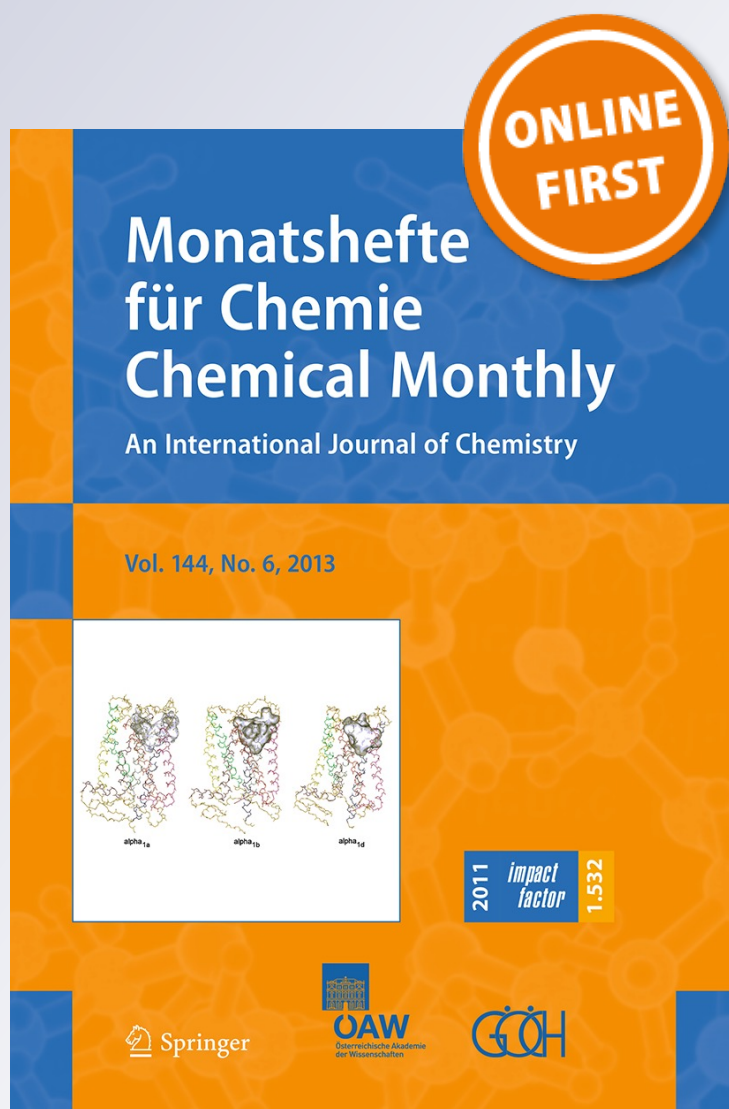
Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly

An International Journal of Chemistry

ISSN 0026-9247

Monatsh Chem

DOI 10.1007/s00706-013-1006-7



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Cyclization of some terpenic alcohols by phenylselenoetherification reaction

Marina D. Rvović · Vera M. Divac ·
Nenad Ž. Janković · Zorica M. Bugarčić

Received: 9 May 2012 / Accepted: 26 April 2013
© Springer-Verlag Wien 2013

Abstract Highly substituted tetrahydrofuran (THF)- and tetrahydropyran (THP)-type rings are formed through an acid- or base-catalyzed 5-*exo* and/or 6-*endo* cyclization of some natural terpenic alcohols (e.g., linalool, nerolidol, and α -terpineol) by an electrophile-mediated cyclization with PhSeCl and PhSeBr. The side chains of these cyclic ether products can be further transformed easily into a wide range of substrates owing to the versatile functionality of the double bond. Certain regioselectivity was noticed in these reactions. Nerolidol behaves like linalool in the reaction with PhSeX and affords predominantly THF derivatives, whereas α -terpineol affords THPs. Some Lewis bases (triethylamine, pyridine, 2,2'-bipyridine, and quinoline) and Lewis acids (SnCl₂ and CoCl₂) were used as additives, the presence of which increases the yields from 5–40 % to almost quantitative.

Keywords Alcohol · Cyclization · Lewis acids · Lewis bases

Introduction

Applications of selenium reagents in organic chemistry have developed rapidly over the past few decades. Perhaps the most important usage of electrophilic selenium reagents is in selenocyclization reactions. Selenocyclizations constitute a subset of the class of reactions termed

cyclofunctionalizations [1], in which electrophilic addition to a double bond triggers capture of the resulting intermediate by a pendant nucleophilic group to generate a cyclic product. The first example of a selenocyclization was reported in 1960 [2] and involved the formation of a selenolactone from an unsaturated carboxylic acid. These reactions were extensively developed in the 1970s [3–6] and became useful tools in organic synthesis because of the further elaboration of the resulting selenides to alkenes (via oxidation and elimination) or to addition products (via radical chemistry) [7, 8]. The versatility of these reactions is enhanced by the wide range of pendant nucleophiles that can be utilized in these reactions. For example, carboxylic acids, alcohols, amines, amides, enol ethers, and vinylstannanes have all been employed as nucleophiles in selenocyclization reactions [9–11]. This represented the first useful application of selenium derivatives in organic synthesis and led to the development of new methods and reagents that are now used routinely in synthetic organic chemistry. Not surprisingly, these reactions have also found widespread use in natural product synthesis [12]. In particular, selenoetherification reactions have been used in the preparation of prostaglandin analogues [13, 14]. Substituted tetrahydrofuran (THF) and tetrahydropyran (THP) ring systems are common structural units found in many bioactive natural products [15]. Consequently, the development of strategies for the stereocontrolled synthesis of substituted THFs and THPs is an area of considerable ongoing interest [16]. For some time we have been involved in the development and exploration of new methods for cyclofunctionalization of unsaturated alcohols [17–19]. Herein, we report the cyclization of linalool (**1**), nerolidol (**2**), and α -terpineol (**3**) by the action of phenylselenenyl chloride and bromide in dichloromethane. These alcohols are naturally occurring terpenic alcohols

M. D. Rvović · V. M. Divac · N. Ž. Janković ·
Z. M. Bugarčić (✉)
Department of Chemistry, Faculty of Science, University
of Kragujevac, Radoja Domanovića 12, P.O. Box 60,
34 000 Kragujevac, Serbia
e-mail: zoricab@kg.ac.rs

found in the volatile oils obtained from various flowers, fruits, grasses, leaves, roots, seeds, and woods. Some research has been published on their antiviral, antibacterial, antimicrobial, and potential antitumor and anticancer effects [20–23]. On the other hand, some cyclization products of these alcohols (like cineol which is made from α -terpineol) also have some effects on human health.

Results and discussion

The starting point for this investigation was to prepare the selenoether products derived from some terpenic alcohols and to establish the proper reaction conditions required for their preparation using benzeneselenenyl chloride and benzeneselenenyl bromide as a reagent. The side chains of these cyclic ether products can be further transformed easily into a wide range of substrates owing to the versatile functionality of the double bond. As a part of our continuing interest to develop new concepts of catalysis for cyclization reactions of unsaturated alcohols we investigated the use of Lewis acids and bases. Some aliphatic and aromatic amines were used as Lewis base additives [triethylamine (Et₃N), pyridine (Py), 2,2'-bipyridine (BiPy), and quinoline (Qui)] and some salts as Lewis acid additives (CoCl₂, SnCl₂). The presence of additives increases the yields from 5–40 % to almost quantitative. Also, the additive caused a dramatic increase in the reaction rate. All reactions were finished within a few minutes (without additives the reaction time 0.5 h to several hours).

The results of our investigation are summarized in Tables 1 and 2 and Schemes 1 and 2. All reactions proceeded in high yields with the formation of an oxygen heterocycle bearing the phenylseleno moiety. The presence of additives increases the yields of cyclic ether products to almost quantitative in the case of all three alkenols, whereas the side reaction, addition of PhSeX to the double bond of the starting material, is reduced to a minimum. In the absence of additive, this direct addition of the reagent to the double bond is the main reaction.

The results in Tables 1 and 2 indicate certain regioselectivity in these reactions. In the reaction with PhSeX (X = Cl, Br) nerolidol behaves like linalool and affords predominantly THF derivatives, whereas α -terpineol affords only THPs. The cyclization of α -terpineol is regioselective and produces only six-membered ring systems. Nerolidol gives only five-membered ring systems in all reactions except with 2,2'-bipyridine as an additive with both reagents and quinoline with PhSeBr as a reagent. The lowest regioselectivity was in the cyclization of linalool. In all cases the THF-type ring forms in high excess, but there is also a six-membered ring present. The lowest selectivity was with triethylamine/PhSeCl and quinoline/PhSeBr

systems, whereas the pyridine/PhSeBr system gives only one THF-type ring.

The distribution of cyclic ethers depends on the specific additive used. The role of Lewis acids in these reactions is to increase the electrophilicity of the reagent (PhSeX) and to decrease the possibility of addition of halides by removing the anion from the reagent and in that way improving yields of the desired products. The possible role of Lewis bases is to enhance the nucleophilicity of the oxygen in the hydroxyl group of the alkenol by formation of a hydrogen bond, and to remove the proton facilitating the formation of the final product.

On the basis of the results from this research it can be concluded that the cyclizations of linalool and nerolidol are under kinetic control, whereas the cyclization of α -terpineol is under thermodynamic control, probably because of the rigidity of its cyclic system.

Although the cyclizations of linalool and nerolidol show very high regioselectivity, this is not the case with stereoselectivity. The distributions of *cis* and *trans* isomers of the THF products **1a** and **2a** are shown in Table 3. With linalool the ratio of *cis/trans* products in **1a** varies with the additive used regardless of which Lewis acid or base additive is used. The *cis/trans* ratio in the nerolidol-derived product **2a** is shifted in favor of the *cis* isomer.

These developments in base- and acid-catalyzed cyclo-selenoetherification clearly demonstrate that these strategies can be used to facilitate the functionalization of different substrates for construction of O-heterocycles. Accompanied by other merits, such as the mildness of the reaction conditions and the simplicity of the experimental procedure, our procedure is the most attractive one for the conversion of alkenols into oxacyclic compounds. Moreover, we are confident that this procedure will be of general use for the facile synthesis of various heterocycles.

Experimental

GC analysis were obtained with an Agilent Technologies instrument (model 6890 N) with HP-5NS columns (5 % phenyl-, 95 % methylpolysiloxane). ¹H and ¹³C NMR spectra were run in CDCl₃ on a 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 & Kolbe and found to be in good agreement with the calculated values [24]. 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. Terpenic alcohols used as starting materials are commercially available. Reagents

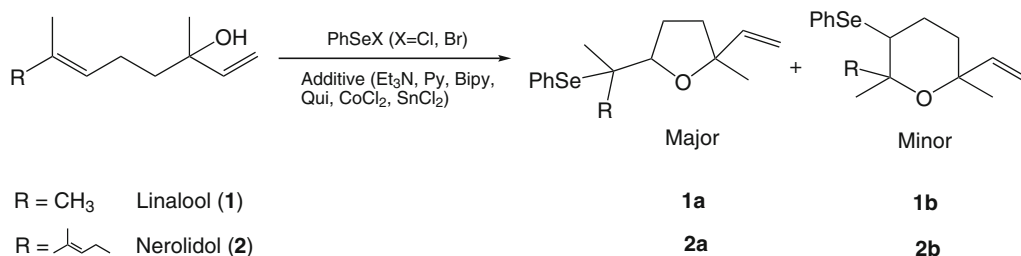
Table 1 Phenylselenoetherification of some Δ^4 -terpenic alkenols with PhSeCl in the presence of equimolar amounts of Lewis acids and bases

Substrate	Products	Yields and ratio (a:b) of cyclic products/%					
		Et ₃ N	Py	Qui	Bipy	SnCl ₂	CoCl ₂
1	1a, 1b	100 (81:19)	93 (93:7)	96 (97:3)	94 (96:4)	86 (94:6)	75 (95:5)
2	2a, 2b	100 (100:0)	100 (100:0)	99 (100:0)	98 (94:6)	100 (100:0)	100 (100:0)
3	3a, 3b	100 (0:100)	99 (0:100)	100 (0:100)	100 (0:100)	100 (0:100)	91 (0:100)

Table 2 Phenylselenoetherification of some Δ^4 -terpenic alkenols with PhSeBr in the presence of equimolar amounts of Lewis acids and bases

Substrate	Products	Yields and ratio (a:b) of cyclic products/%					
		Et ₃ N	Py	Qui	Bipy	SnCl ₂	CoCl ₂
1	1a, 1b	67 (94:6)	87 (100:0)	81 (63:37)	96 (95:5)	92 (96:4)	72 (95:5)
2	2a, 2b	98 (100:0)	100 (100:0)	100 (97:3)	99 (92:8)	100 (100:0)	100 (100:0)
3	3a, 3b	100 (0:100)	100 (0:100)	95 (0:100)	100 (0:100)	100 (0:100)	100 (0:100)

Scheme 1



Scheme 2

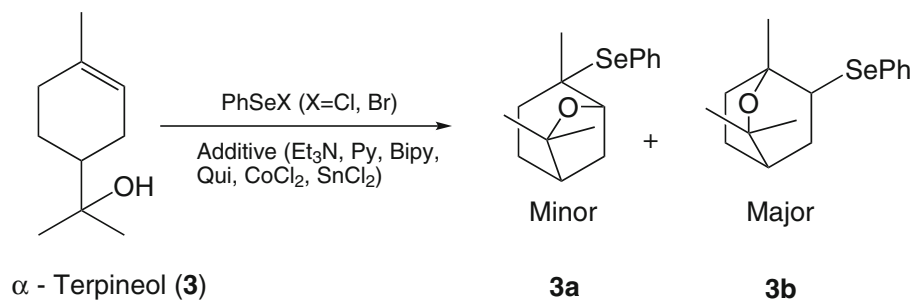


Table 3 Ratio of *cis* and *trans* isomers in products **1a** and **2a**

Ether	Reagent	Ratio (<i>cis:trans</i>) of cyclic products/%					
		Et ₃ N	Py	Qui	BiPy	SnCl ₂	CoCl ₂
1a	PhSeCl	26:74	51:49	39:61	52:48	36:64	60:40
	PhSeBr	36:64	59:41	61:39	54:46	40:60	13:87
2a	PhSeCl	80:20	65:35	73:27	88:12	70:30	88:12
	PhSeBr	77:23	85:15	68:32	71:29	78:22	81:19

(PhSeCl and PhSeBr) were used as supplied by Aldrich. Dichloromethane was distilled from calcium hydride.

General experimental procedure

All reactions were carried out on a 1-mmol scale. To a magnetically stirred solution of 1 mmol of alkenol (0.154 g of α -terpineol and linalool or 0.222 g of nerolidol) and 0.101 g Et₃N or 0.19 g SnCl₂ or 0.156 g BiPy or 0.079 g Py or 0.129 g quinoline or 0.065 g CoCl₂ (0.5 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. The resulting pale yellow solution was washed with 2 M HCl (only in the case with bases as additives), then saturated NaHCO₃ aqueous solution, and brine. The organic layer was dried (Na₂SO₄), concentrated, and chromatographed. TLC and GC 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 column with dichloromethane.

cis- and *trans*-5-Ethenyl-5-methyl-2-[2-(phenylseleno)-prop-2-yl]tetrahydrofuran (**1a**, C₁₆H₂₂OSe)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.31 (s, 3H, CH₃-6), 1.33 and 1.36 (2 s, 2 \times 3H, C(CH₃)₂), 1.55–2.12 (m, 4H, H-3 and H-4), 3.94 (m, 1H, H-2), 4.98 (dd, 1H, $J_{\text{H}_z-8, \text{H}-7} \approx 9$ Hz, $J_{\text{H}_z-8, \text{H}_e-8} \approx 1$ Hz, H_z-8), 5.18 (dd, 1H, $J_{\text{H}_e-8, \text{H}-7} \approx 12.6$ Hz, $J_{\text{H}_e-8, \text{H}_z-8} \approx 1$ Hz, H_e-8), 5.86 (dd, 1H, $J_{\text{H}-7, \text{H}_e-8} \approx 12.6$ Hz, $J_{\text{H}-7, \text{H}_z-8} \approx 9$ Hz, H-7), 7.25 (m, 3H, H_{Ph}), 7.67 (m, 2H, H_{Ph}) ppm; ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ = 25.61 (CH₃, C-6), 25.8 and 26.31 (CH₃, C-10), 26.53 and 26.67 (CH₃, C-9), 27.71 and 27.84 (CH₂, C-3), 37.13 and 37.76 (CH₂, C-4), 49.49 and 49.68 (C, C-11), 82.72 and 83.01 (C, C-5), 85.26 and 85.55 (CH, C-2), 111.12 and 111.15 (CH₂, C-8), 127.23 and 127.26 (C, C-12), 128.25 and 128.29 (CH, C-14), 128.35 and 128.41 (CH, C-15), 138.37 (CH, C-13), 143.59 and 144.01 (CH, C-7) ppm.

cis- and *trans*-5-Ethenyl-5-methyl-2-[6-methyl-2-(phenylseleno)hept-5-en-2-yl]tetrahydrofuran (**2a**, C₂₁H₃₀OSe)

cis-**2a**: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (s, CH₃Se), 1.28 (s, CH₃CO), 1.62 and 1.68 (2 s, (CH₃)₂C=), 1.65–1.71 (m, CH₂CO), 1.71–2.05 (m, CH₂CSe, CH₂CHO), 2.08–2.33 (m, CH₂CH=), 3.99 (t, J = 7.3 Hz, CHO), 4.98 (dd, J = 1.5 Hz, 10.8 Hz, CH=CH), 5.08 (tq, J = 1.4 Hz, 7.1 Hz, CH=C(CH₃)₂), 5.22 (dd, J = 1.5 Hz, 17.4 Hz, CH=CH), 6.0 (dd, J = 6.7 Hz, 10.8 Hz, CH=CH₂), 7.18–7.32 (m, *o*-, *p*-CH), 7.6–7.71 (m, *m*-CH) ppm; ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ = 17.71 and 22.95 ((CH₃)₂C=), 24.02 (CH₂CHO), 25.68 (CH₃CSe), 26.82

(CH₃CO), 27.74 (CH₂CH=), 37.87 (CH₂CO), 38.71 (CH₂CSe), 54.75 (CSe), 82.54 (CO), 84.31 (CHO), 111.32 (CH₂=), 124.35 (CH=C(CH₃)₂), 127.68 (=CSe), 128.41 (*p*-CH), 129.13 (*m*-CH), 131.45 (=C(CH₃)₂), 138.49 (*o*-CH), 144.15 (CH=CH₂) ppm.

trans-**2a**: ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (s, CH₃Se), 1.33 (s, CH₃CO), 1.62 and 1.68 (2 s (CH₃)₂C=), 1.65–1.71 (m, CH₂CO), 1.71–2.05 (m, CH₂CSe, CH₂CHO), 2.08–2.33 (m, CH₂CH=), 3.97 (t, J = 10.9 Hz, CHO), 4.97 (dd, J = 1.5 Hz, 10.8 Hz, CH=CH), 5.08 (tq, J = 1.4 Hz, 7.1 Hz, CH=C(CH₃)₂), 5.13 (dd, J = 1.5 Hz, 17.4 Hz, CH=CH), 5.86 (dd, J = 6.7 Hz, 10.8 Hz, CH=CH₂), 7.18–7.32 (m, *o*-, *p*-CH), 7.6–7.71 (m, *m*-CH) ppm; ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ = 17.71 and 22.95 ((CH₃)₂C=), 24.02 (CH₂CHO), 25.58 (CH₃CSe), 27.74 (CH₂CH=), 28.02 (CH₃CO), 37.09 (CH₂CO), 38.98 (CH₂CSe), 55.02 (CSe), 82.99 (CO), 84.50 (CHO), 111.14 (CH₂=), 124.35 (CH=C(CH₃)₂), 127.55 (=CSe), 128.21 (*p*-CH), 128.26 (*m*-CH), 131.45 (=C(CH₃)₂), 138.43 (*o*-CH), 143.80 (CH=CH₂) ppm.

6-(Phenylseleno)-1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octane (**3b**, C₁₆H₂₂OSe)

IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 2,967, 2,927, 1,633, 1,577, 1,475, 1,378, 982 cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 3H, CH₃CO), 1.23 and 1.25 (2 s, 2 \times 3H, (CH₃)₂CO), 1.42–1.80 (m, 4H, H-5, H-8), 1.90–2.14 (m, 2H, H-7), 2.62 (tt, 1H, J = 3.3 Hz, 7.7 Hz, H-4), 3.52 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, 5.9 Hz, H-6), 7.20–7.29 (m, 3H, H_{Ph}), 7.51–7.59 (m, 2H, H_{Ph}) ppm; ¹³C NMR (50.32 MHz, CDCl₃): δ = 22.21 (CH₂CHC), 26.84 (CH₃CO), 27.73 (CH₂CHSe), 28.48 and 28.90 ((CH₃)₂CO), 33.98 (CH₂CO), 34.38 (CHC), 45.61 (CHSe), 73.74 (CCH₃CO), 73.91 (C(CH₃)₂CO), 127.12 (*p*-CH), 128.96 (*m*-CH), 130.59 (=CSe), 133.78 (*o*-CH) ppm; MS (70 eV): m/z = 310 [M]⁺, 184, 153, 109, 77, 43.

Acknowledgments This work was funded by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (Grant 172011).

References

- Clive DJL, Chittattu G, Curtis NJ, Kiel WA, Wong CK (1977) J Chem Soc Chem Commun 725
- Campos MM, Petragnani N (1960) Chem Ber 93:317
- Clive DJL, Russell CG, Chittattu G, Singh A (1980) Tetrahedron 36:1399
- Clive DJL, Chittattu G (1977) J Chem Soc Chem Commun 484
- Nicolaou KC, Seitz SP, Sipio WJ, Blount JF (1979) J Am Chem Soc 101:3884
- Nicolaou KC, Lysenko Z (1977) J Am Chem Soc 99:3185
- Paulmier C (1986) Selenium reagents and intermediates in organic synthesis. Pergamon, Oxford
- Liotta D (1986) Organoselenium chemistry. Wiley, New York

9. Ranganathan S, Muraleedharan KM, Vaish NK, Jayaraman N (2004) *Tetrahedron* 60:5273
10. Petraghani N, Stefani HA, Valduga CJ (2001) *Tetrahedron* 57:1411
11. Tiecco M (2000) Electrophilic selenium, selenocyclization. In: Wirth T (ed) *Topics in current chemistry: organoselenium chemistry*, vol 208. Springer, Heidelberg, p 7–54
12. Nicolaou KC, Petasis NA (1984) *Selenium in natural product synthesis*. CIS, Philadelphia
13. Nicolaou KC, Barnette WE, Magolda RL (1981) *J Am Chem Soc* 103:3480
14. Corey EJ, Keck GE, Szekely I, Ishiguro M (1978) *Tetrahedron Lett* 19:1023
15. Yasumoto T, Murata M (1993) *Chem Rev* 93:1897
16. Wirth T (2000) *Angew Chem Int Ed* 39:3740
17. Bugarčić ZM, Divac VM, Gavrilovic MP (2007) *Monatsh Chem* 138:985
18. Bugarčić ZM, Mojsilović BM, Divac VM (2007) *J Mol Catal A Chem* 272:288
19. Divac VM, Bugarčić ZM (2009) *Synthesis* 21:3684
20. Sylvestre M, Longtin APA, Legault J (2007) *Nat Prod Commun* 2:273
21. Yu JQ, Lei JC, Zhang XQ, Yu HD, Tian DZ, Liao ZX, Zou GL (2011) *Food Chem* 126:1593
22. Nibret E, Wink M (2010) *Phytomedicine* 17:911
23. Serbetci T, Demirci B, Guzel CB, Kultur S, Erguven M, Baser KHC (2010) *Nat Prod Commun* 5:1369
24. Konstantinović S, Bugarčić Z, Milosavljević S, Schroth G, Mihailović LM (1992) *Liebigs Ann Chem* 261

DFT study of the mechanism of the phenylselenoetherification reaction of linalool

Nenad Janković, Svetlana Marković & Zorica Bugarčić

Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly

An International Journal of Chemistry

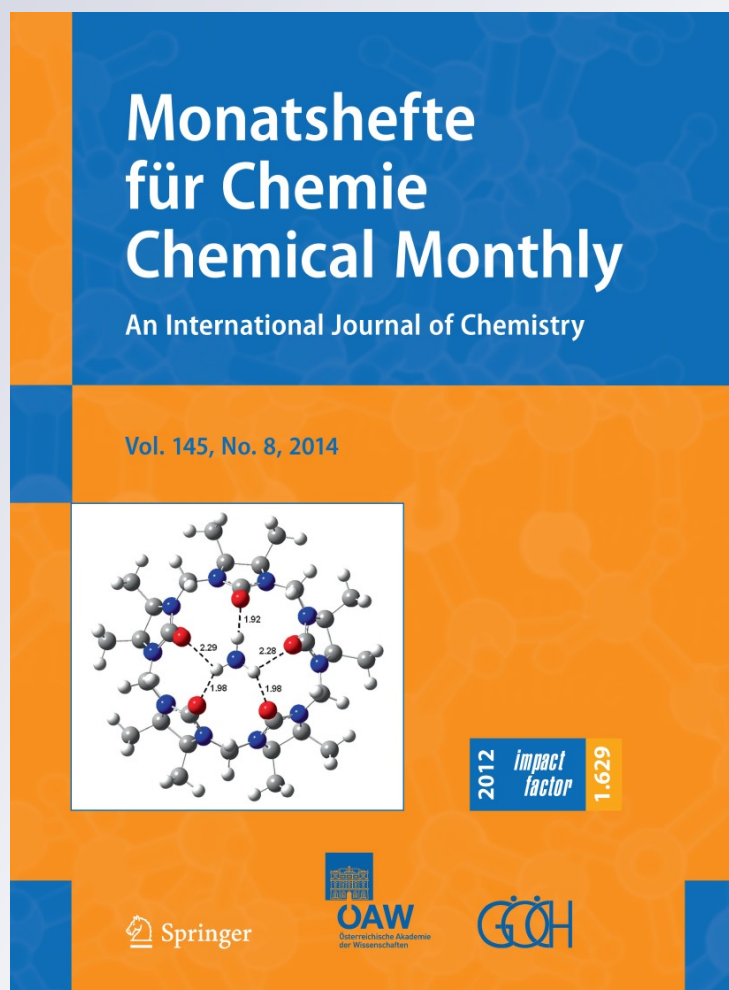
ISSN 0026-9247

Volume 145

Number 8

Monatsh Chem (2014) 145:1287-1296

DOI 10.1007/s00706-014-1226-5



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

DFT study of the mechanism of the phenylselenoetherification reaction of linalool

Nenad Janković · Svetlana Marković ·
Zorica Bugarčić

Received: 25 December 2013 / Accepted: 6 April 2014 / Published online: 24 May 2014
© Springer-Verlag Wien 2014

Abstract A systematic study of the mechanism of phenylselenoetherification of a naturally occurring alcohol linalool with PhSe^+ was performed at the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory, in conjunction with the CPCM solvation model. The *syn* and *anti* reaction pathways were examined in the absence and presence of some Lewis bases (quinoline, piperidine, pyridine, and triethylamine) as catalysts. It was found that the reaction occurs via the phenylseleniranium intermediate, which further suffers a nucleophilic attack of the oxygen to two olefinic carbon atoms. This intramolecular cyclization yields 5-ethenyl-5-methyl-2-[2-(phenylseleno)-prop-2-yl]tetrahydrofuran as the major product and 6-ethenyl-2,2,6-trimethyl-3-phenylselenotetrahydropyran as the minor product. Lewis bases facilitate the reaction by strong hydrogen bonds between the alcoholic hydrogen and nitrogen of an additive moiety, and they stabilize the product complexes. Since the formation of the tetrahydrofuran derivative requires higher activation energy, but is thermodynamically more stable than the tetrahydropyran, it was concluded that the phenylselenoetherification reaction of linalool is thermodynamically controlled.

Keywords Alcohol · Cyclization · Reaction mechanism · Catalyst

Introduction

Substituted tetrahydrofuran and tetrahydropyran rings are common in many natural products and play an important role as building blocks for the synthesis of various biologically active organic target molecules [1]. Stereoselective synthesis of substituted cyclic ethers [2, 3] is important and requires considerable attention since cyclic ether units are frequently found in polyether antibiotics [4–6], C-glycosides [7–10], and polyene mycotoxins [11–15].

Cyclization of unsaturated alcohols leading to cyclic ethers is well documented in the literature as a convenient pathway in the synthesis of natural products and related compounds [16]. Different electrophilic selenium reagents and a variety of reaction conditions have been employed, and recent reviews highlight the broad scope of this general procedure [17–20]. In recent years, we have studied intramolecular cyclizations of some Δ^4 - and Δ^5 -alkenols by means of phenylselenyl halides [21–29]. The outcome of these reactions is influenced by the nature of the selenium reagent used. The use of phenylselenyl halides in these reactions can lead to some side reactions, such as the addition of PhSeX to the double bond of the alkenol.

Although procedures for these cyclizations have been well established, the interactions between the selenium electrophile, counterion, solvent, and substrate have not been fully understood. In a recent article [29], density functional theory was used to simulate phenylselenoetherification of pent-4-en-1-ol. It was shown that the cyclization occurs via an $\text{S}_{\text{N}}2$ -like transition state, leading to the generation of a THF-type phenylseleno ether. When an additive is not present in the reaction system, the process is endothermic, whereas in the presence of pyridine the reaction is exothermic. In addition, quantum-chemical

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00706-014-1226-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

N. Janković · S. Marković (✉) · Z. Bugarčić
Department of Chemistry, Faculty of Science, University of
Kragujevac, Radoja Domanovića 12, P.O. Box 60,
34 000 Kragujevac, Serbia
e-mail: mark@kg.ac.rs

calculations showed that the cyclization of (*Z*)-hex-4-en-1-ol leading to a tetrahydrofuranoid five-membered ring is kinetically controlled, while the cyclization of (*E*)-hex-4-en-1-ol yielding the tetrahydropyranoid six-membered ring is thermodynamically controlled [28]. In reference [28], the influence of different bases was estimated by including a molecule of ammonia into the reaction system.

As an extension of our investigations of the mechanism of phenylselenoetherification, we initiated a study of the cyclization reaction of linalool. This compound is a naturally occurring terpenic alcohol found in the volatile oils obtained from various flowers, fruits, grasses, leaves, roots, seeds, and woods. Its antiviral, antibacterial, antimicrobial, and potential antitumor and anticancer effects have been reported [30–33]. In a recent work, some amines were used as Lewis base additives [quinoline (Qui), piperidine (Pip), pyridine (Py), and triethylamine (Et₃N)] in the phenylselenoetherification reactions of linalool with PhSeX (X = Cl, Br) [34]. Since linalool is a Δ⁴-alkenol, it can undergo 5-*exo*-trig and 6-*endo*-trig processes yielding 5-ethenyl-5-methyl-2-[2-(phenylseleno)-prop-2-yl]tetrahydrofuran (**1**) and 6-ethenyl-2,2,6-trimethyl-3-phenylselenotetrahydropyran (**2**) (Scheme 1). It was shown that the addition of Lewis bases in the reaction mixture leads to a very high regio-selectivity with anti-Markovnikov orientation (only five-membered rings are formed), while the yields of cyclic ethers are almost quantitative [34]. The rate constant values, determined by using a conventional kinetic method, showed that the Lewis bases increase the nucleophilicity of oxygen from the hydroxyl group and facilitate the formation of the final products. In addition, the side reaction, addition of PhSeX to the double bond of linalool, is reduced to a minimum [35].

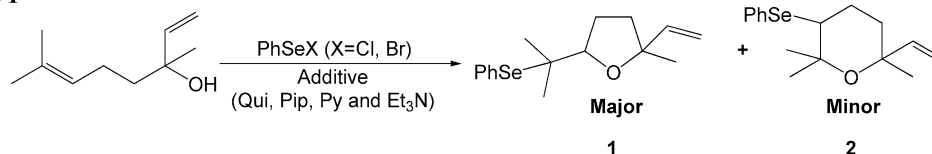
The goal of the present work is to elucidate the mechanism of cyclization of linalool with the phenylselenenyl cation (PhSe⁺) in the absence and presence of different Lewis bases. Our ultimate aim is to explain the predominant formation of **1** and the role of Lewis bases in acceleration of the phenylselenoetherification reactions. For this purpose, we applied density functional theory in conjunction with the solvation model and examined the mechanism at the molecular level.

Results and discussion

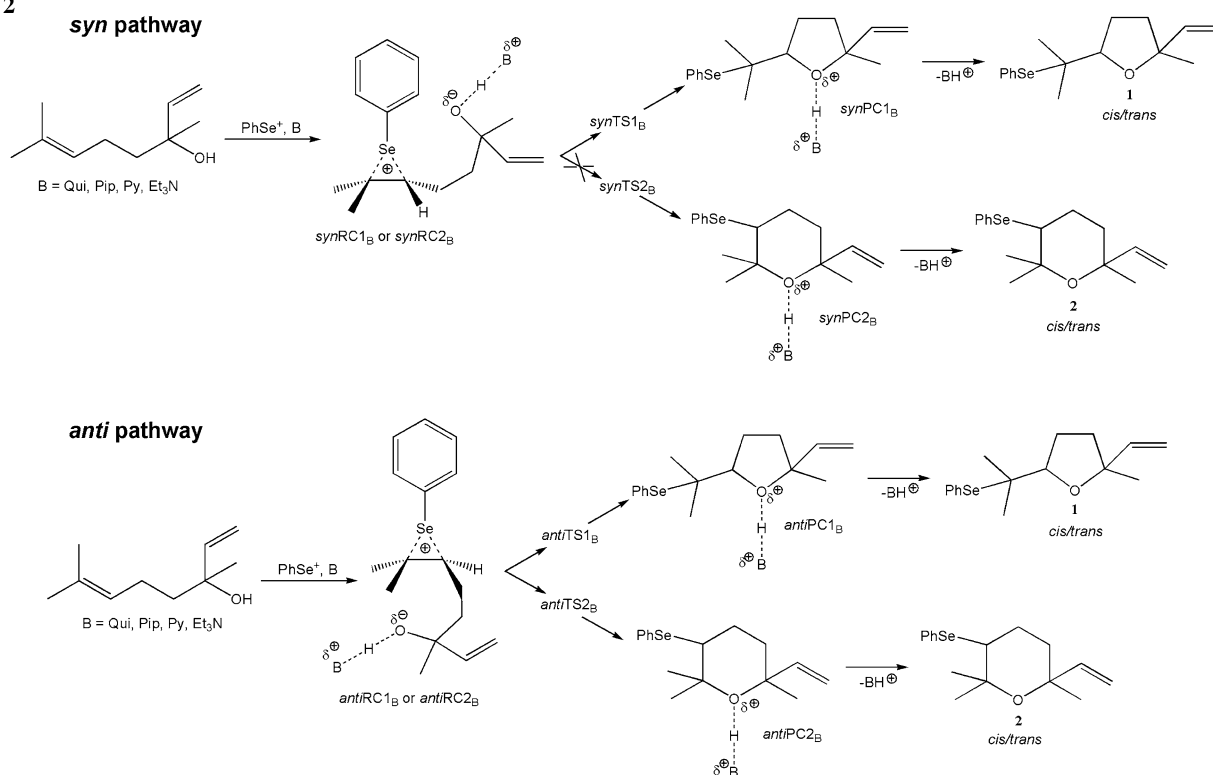
The proposed two-step mechanism for the reaction of linalool with the phenylselenenyl cation, catalyzed with some Lewis bases, is presented in Scheme 2. This mechanism is supported by our previous experimental [21–29] and theoretical [28, 29] findings, as well as by the results of our current investigation. The first step involves an electrophilic attack of PhSe⁺ to the double bond of linalool and leads to the formation of the phenylseleniranium intermediate. This minimum on the potential energy surface is actually a reactant complex (RC_{1B} or RC_{2B}) for further intramolecular cyclization. This reaction step proceeds via the S_N2-like transition states TS_{1B} or TS_{2B} to yield the product complexes PC_{1B} or PC_{2B}. Finally, elimination of the protonated base liberates the reaction products **1** (major) and **2** (minor). Theoretically, each cyclization pathway can proceed through the *anti* and *syn* attacks of the nucleophilic oxygen. In addition, each attack can yield both *trans* and *cis* isomers of the respective product. The corresponding mechanism for a hypothetical uncatalyzed reaction of linalool with the phenylselenenyl cation is depicted in Scheme S1 (Supplementary Material). A significant difference from the mechanism of the catalyzed reaction (Scheme 2) is that the product complexes (protonated ethers) do not release the proton, implying that the final products **1** and **2** are not built in the uncatalyzed reaction.

To elucidate the predominant formation of **1**, different cyclization reactions of the phenylseleniranium intermediate were investigated: *syn* and *anti* pathways for the formation of *cis/trans* **1** and *cis/trans* **2**. To explain the role of Lewis bases in acceleration of the reactions, the mechanism that is obeyed in the presence of the additives (Qui, Pip, Py, and Et₃N, Scheme 1) was compared to that of the hypothetical reaction in the absence of any additive (Scheme S2). All reaction paths for the formation of **1** and *anti* pathways for the formation of **2** were revealed, implying that in total 30 cyclization reactions were examined. Our numerous attempts to model the *syn* reaction paths for the formation of **2** were unsuccessful, which can be ascribed to the pronounced steric hindrance in the hypothetical transition states. It turns out that the examined

Scheme 1



Scheme 2



cyclization reactions can yield the following products: two conformers of *trans* **1**, two conformers of *cis* **1**, *trans* **2**, and *cis* **2** (Fig. 1).

Our investigations showed that the energy profiles for the pathways leading to the *cis* and *trans* isomers of each product are mutually very similar. This result is not surprising because the routes that give the *cis* and *trans* products only differ in the orientation of the small methyl and vinyl groups. As an illustration, the energy profiles for the *syn* cyclization yielding *trans* **1** (Table 1) and *cis* **1** (Table S1) are given for comparison. Since the *trans* isomer is more stable, in the text that follows, only the cyclization reactions yielding the *trans* isomers will be presented. The results of our investigations will be considered through the cyclization reactions of the phenylselenenium ion without any additives and in the presence of Qui (Figs. 2, 3, 4; S1). The results for the reactions catalyzed with other bases are given in the Supplementary Material (Fig. S2–S4).

Our investigations showed that the addition of the PhSe^+ cation to the double bond of linalool, i.e. the formation of the reactant complexes, is a highly exothermic process independently of the presence or absence of a base (Table 1). Figures 2, 3, 4 and S2–S4 show that there are strong hydrogen bonds between the alcoholic hydrogen and nitrogen of the additive moiety. Se builds weak chemical

bonds with both C5 and C6 in all reactant complexes. The NBO analysis revealed that the occupancies in both σ Se–C molecular orbitals are relatively low (around 1.9) due to donation of density from each σ bonding Se–C orbital to the adjacent σ^* antibonding Se–C orbital. Since three-membered rings are susceptible to ring-opening reactions, it is reasonable to expect that a nucleophilic attack of the alcoholic oxygen at either C5 or C6 will occur. Reaction pathways for the *syn* and *anti* attacks at C5 and for the *anti* attack at C6 were revealed. In the following text the prefixes *syn* and *anti* will be used only when necessary.

These intramolecular cyclizations occur via the transition states TS1_0 (TS1_B) and TS2_0 (TS2_B) (Figs. 2, 3, 4; S2–S4). In TS1_0 and TS1_B the O–C5 bond is being formed; the Se–C5 and O–H bonds are being cleaved, whereas the Se–C6 bond is becoming shorter. Similarly, in TS2_0 and TS2_B the simultaneous formation of the O–C6 bond, cleavage of the Se–C6 and O–H bonds, and shortening of the Se–C5 bond occur. In TS1_B and TS2_B , the formation of the N–H bond also takes place. The product complexes are characterized by completely formed O–C5 and Se–C6 bonds in PC1_0 and PC1_B , respectively O–C6 and Se–C5 in PC2_0 and PC2_B . PC1_0 and PC2_0 are unstable protonated ethers. In the absence of Lewis bases, they do not release the proton, implying that the final products are not yielded. This finding is in accord with our experiments [34], which

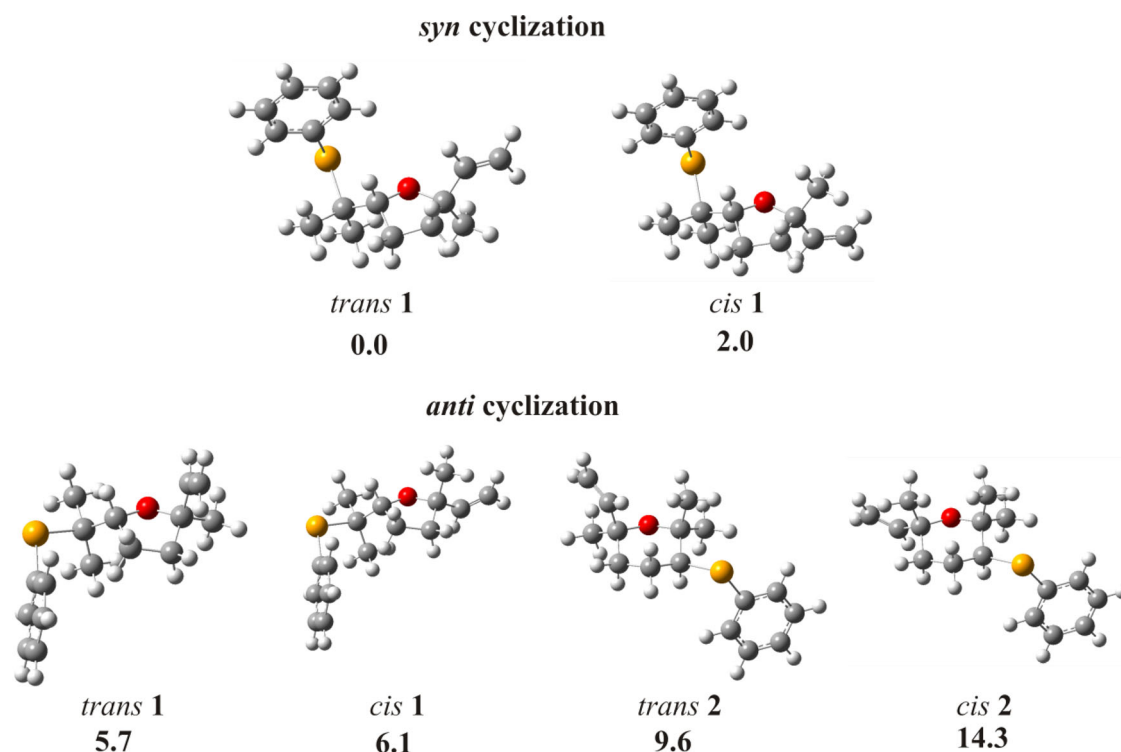


Fig. 1 Optimized geometries of possible reaction products in the *syn* and *anti* cyclization pathways of the phenylseleniranium ion. The free energy values (kJ mol^{-1}) were calculated relative to that of *trans 1* obtained in the *syn* pathway

Table 1 Left: relative free energies for the overall reactions where two conformers of *trans 1* are yielded in the *syn* and *anti* pathways; right: ΔG_r , ΔG_a^\ddagger , and k_{calc} denote reaction energies, activation energies, and calculated rate constants, respectively, for the cyclization reaction steps

B	RC1 _B	TS1 _B	PC1 _B	1 + BH ⁺	ΔG_r	ΔG_a^\ddagger	k_{calc}	k_{exp}	
								PhSeCl	PhSeBr
<i>Syn</i> cyclization									
0	-125.9	-43.3	-104.9	–	21.0	82.6	0.02 (1.8×10^{-6})	–	–
Qui	-104.0	-24.9	-162.7	-186.1	-58.7	79.1	0.09 (1.8×10^{-5})	0.64	0.19
Pip	-102.9	-26.9	-195.0	-211.0	-92.1	76.1	0.29 (2.6×10^{-5})	1.76	0.69
Py	-104.0	-29.9	-167.3	-181.9	-63.3	74.1	0.65 (5.4×10^{-5})	0.96	0.32
Et ₃ N	-86.7	-3.3	-182.6	-218.1	-95.9	83.4	0.02 (1.9×10^{-5})	1.40	0.56
<i>Anti</i> cyclization									
0	-125.1	-81.3	-86.1	–	39.0	43.8	1.3×10^5 (7.6×10^4)		
Qui	-104.3	-77.5	-151.2	-180.4	-46.8	26.9	1.2×10^8 (7.6×10^8)		
Pip	-107.0	-80.2	-169.7	-205.3	-62.8	26.7	1.3×10^8 (8.9×10^8)		
Py	-110.9	-81.9	-157.0	-176.3	-46.2	29.0	5.1×10^7 (1.3×10^8)		
Et ₃ N	-95.7	-54.0	-159.2	-212.5	-63.5	41.7	3.1×10^5 (8.5×10^7)		

The rate constants calculated at the MP2(fc)/6-311+G(d,p)/B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory are given in brackets. k_{exp} stands for the experimental rate constants [35]. The energies and rate constants are given in kJ mol^{-1} and $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$

showed that the phenylselenoetherification reaction does not take place in the absence of additives. On the other hand, in PC1_B and PC2_B, the O–H bond is entirely broken, the hydrogen is bonded to the nitrogen of the additive moiety, and the N–H···O hydrogen bond is formed.

Elimination of the protonated bases from PCs leads to the facile liberation of the products, followed by energetic stabilization.

The energetics of the examined reactions are presented in Tables 1 and 2 and illustrated in Fig. 5. The left-hand

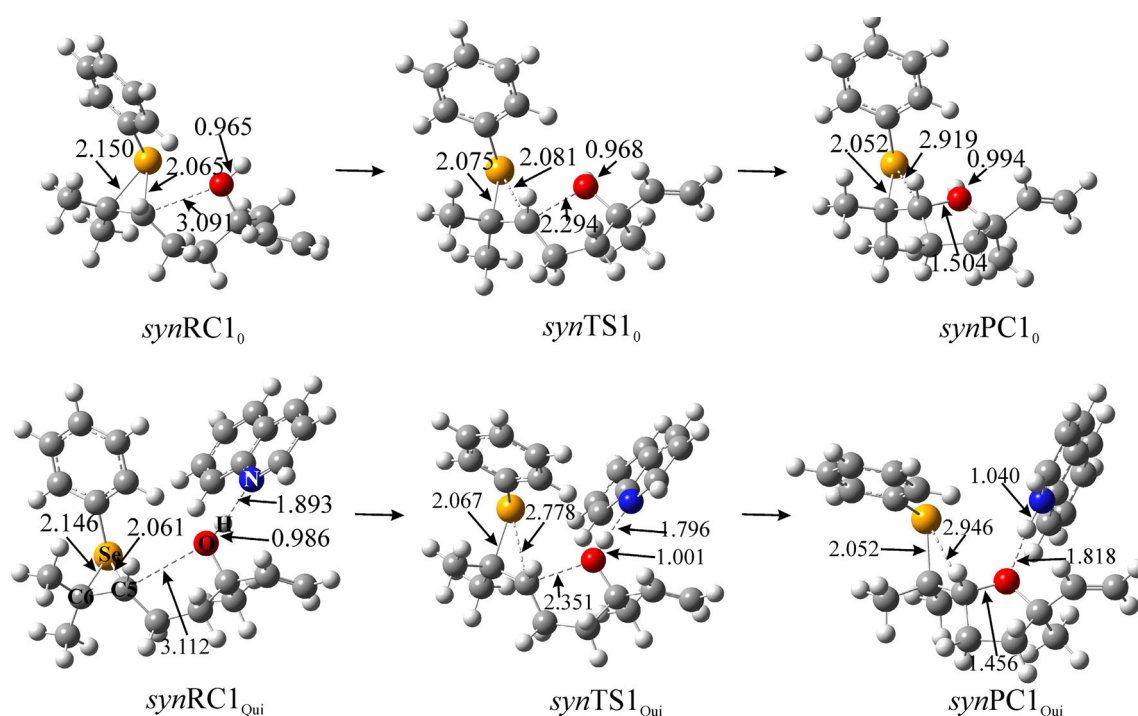


Fig. 2 *Syn* pathway for the formation of the five-membered ring in the absence of any additive (*top*) and in the presence of Qui (*bottom*). The crucial bond distances are given in Å. RC1 and RC2, TS1 and TS2, and PC1 and PC2 stand for the reactant complexes, transition

states, and product complexes for the formation of **1** and **2**, respectively. The prefixes *syn* and *anti* refer to the structures that occur in the *syn* and *anti* pathways. The index denotes the applied base (0: absence of base)

sides of the tables refer to the overall reactions, implying that they present the free energy values calculated relative to the sums of free energies of the corresponding separate reactants [PhSe⁺ + linalool + base (if any)]. The data in the right-hand sides of the tables refer to the major elementary step, i.e. cyclization of the reactant complexes. The crucial partial charges in the reaction participants are presented in Tables 3 and S2.

The rate constants for all examined pathways were calculated at the B3LYP/6-311+G(d,p) and MP2(fc)/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) levels of theory (Tables 1, 2). Apparently, the rate constants calculated at the two levels of theory exhibit similar trends: the values for the *syn* cyclization leading to **1** are significantly lower than those for the *anti* cyclizations leading to **1** and **2**. The two approaches yielded mutually very different values, which is a consequence of the single point energy calculations. This finding is not surprising, because similar differences in activation energies resulting from the B3LYP/6-311+G(d,p) and MP2(fc)/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) + ZPE(B3LYP/6-311+G(d,p)) calculations were obtained in the investigation of the *anti* cyclization of pent-4-en-1-ol in the gas-phase [29]. The present MP2(fc)/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) rate constants significantly deviate from the experimental values. On the other hand, there is satisfactory agreement

between the experimental rate constants and those calculated for the *syn* cyclization using the B3LYP/6-311+G(d,p) model. This finding indicates the predominant reaction pathway and proves the applicability of the B3LYP/6-311+G(d,p) calculations in THF to the present problem. For this reason, all further discussion will be based on the B3LYP/6-311+G(d,p) calculations in THF. The rate constants for the *syn* cyclization are slightly underestimated, particularly in the case of the reaction with Et₃N. In this case, the pronounced steric hindrance between the voluminous PhSe and Et₃N groups results in the large ΔG_a^\ddagger value.

Although two corresponding *anti* paths lead to different products, their activation energies are mutually similar. This coincidence is a consequence of two opposite effects. Due to the positive inductive effect of the methyl groups, C6 is more electrophilic than C5 in all RCs (Tables 3; S2). On the other hand, these methyl groups hinder the approach of the nucleophilic oxygen, and the C6–O distance is longer than that of C5–O in the structures along the *anti* pathways (Figs. 2, 4; S2–S4). In addition, the formation of the *syn* transition states requires higher activation energies in comparison to the formation of the *anti* transition states. In the *syn* transition states there is steric hindrance induced by the unfavorable position of the PhSe group, which is reflected in the longer C5–O distances (Fig. 2; S2–S4). In

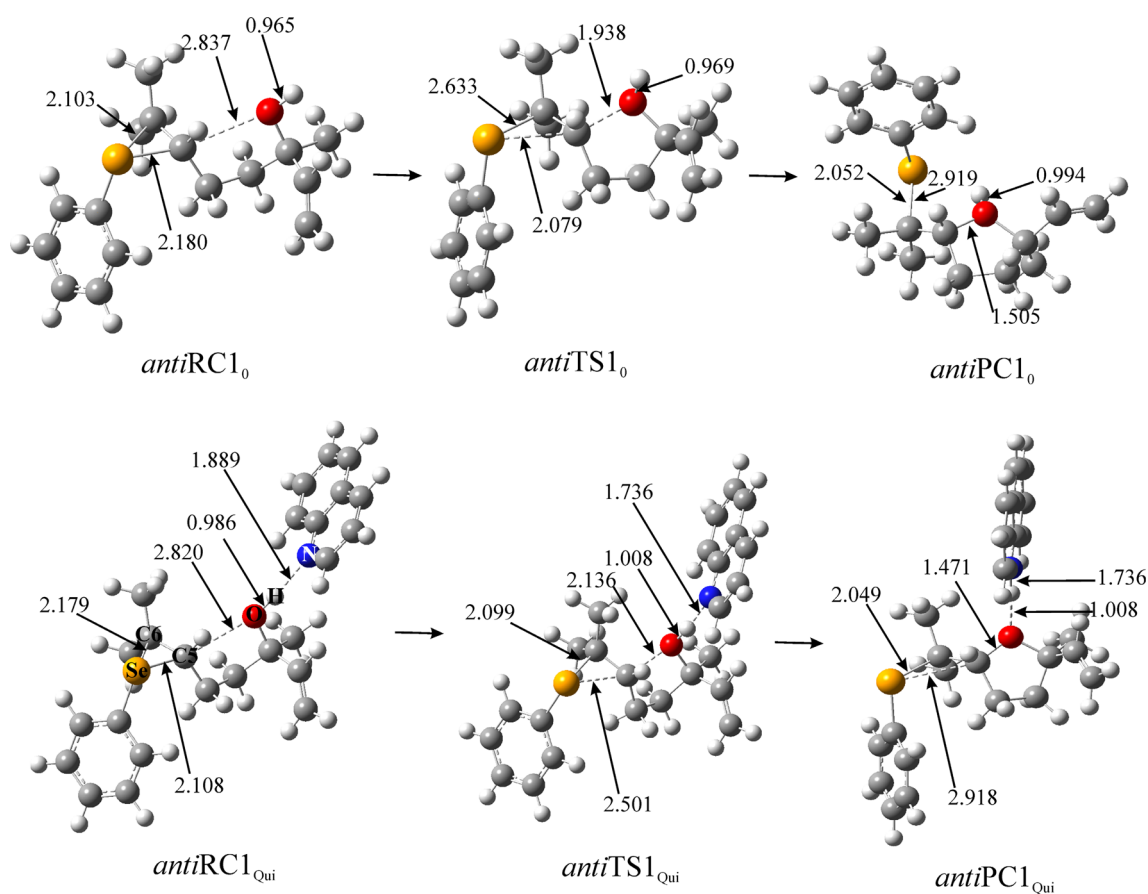


Fig. 3 *Anti* pathway for the formation of the five-membered ring in the absence of any additive (*top*) and in the presence of Qui (*bottom*). The crucial bond distances are given in Å

all *anti* transition states the PhSe group takes a more favorable position, implying that the corresponding C–O distances are shorter (Figs. 2, 3; S2–S4). On the other hand, *syn*PC1₀ and *syn*PC1_B are thermodynamically more stable than other corresponding PCs. The same holds for the final products: due to the negligible repulsion among the hydrogens of the methyl and methylene groups, the products of the *syn* pathway are significantly more stable than all other possible products (Fig. 1).

Tables 1, 2, and S1 show that the activation energies of the reactions in the absence of any additive are higher than those in the presence of the Lewis bases. One can observe, by inspecting partial charges of the oxygen and hydrogen in Tables 3 and S2, that the Lewis bases enhance the nucleophilicity of the oxygen and acidity of the hydrogen. As a consequence, the removal of the proton is facilitated, which is reflected through lower activation energies. If only the major reaction step is considered, the reactions without any additive are endothermic, whereas all other reactions are exothermic (Tables 1, 2; S1; Fig. 5). This fact points out another important role of the Lewis bases—they stabilize the intermediate product complexes.

Further inspection of Tables 1, 2, and S1 and Fig. 5 shows that the free energy of each transition state lies below that of the respective separate reactants. On the basis of this fact one can conclude that the product distribution is not affected by the energy barrier heights. The cyclization reactions predominantly occur via the *syn* pathway, yielding the most stable products—*trans* **1** and *cis* **1** (Fig. 1). In other words, the examined cyclizations of linalool are thermodynamically controlled. In accord with this conclusion is our experimental finding that both geometrical isomers of **1** were identified as reaction products, where the *trans* form prevails [34].

An option that the cyclization reaction might occur via an *anti* transition state, followed by an isomerization reaction, was also considered. Our experimental investigation showed that the isomerization of **2** into **1** does not take place in basic environments. In agreement with this finding is the notably high ΔG_a^\ddagger value (193.4 kJ mol⁻¹) required for the formation of the transition state for the isomerization of **2** into **1** (TS_{iso} in Fig. S5). In TS_{iso}, major changes in chemical bonding occur: simultaneous formation of the O–C5 and Se–C6 bonds and cleavage of the O–

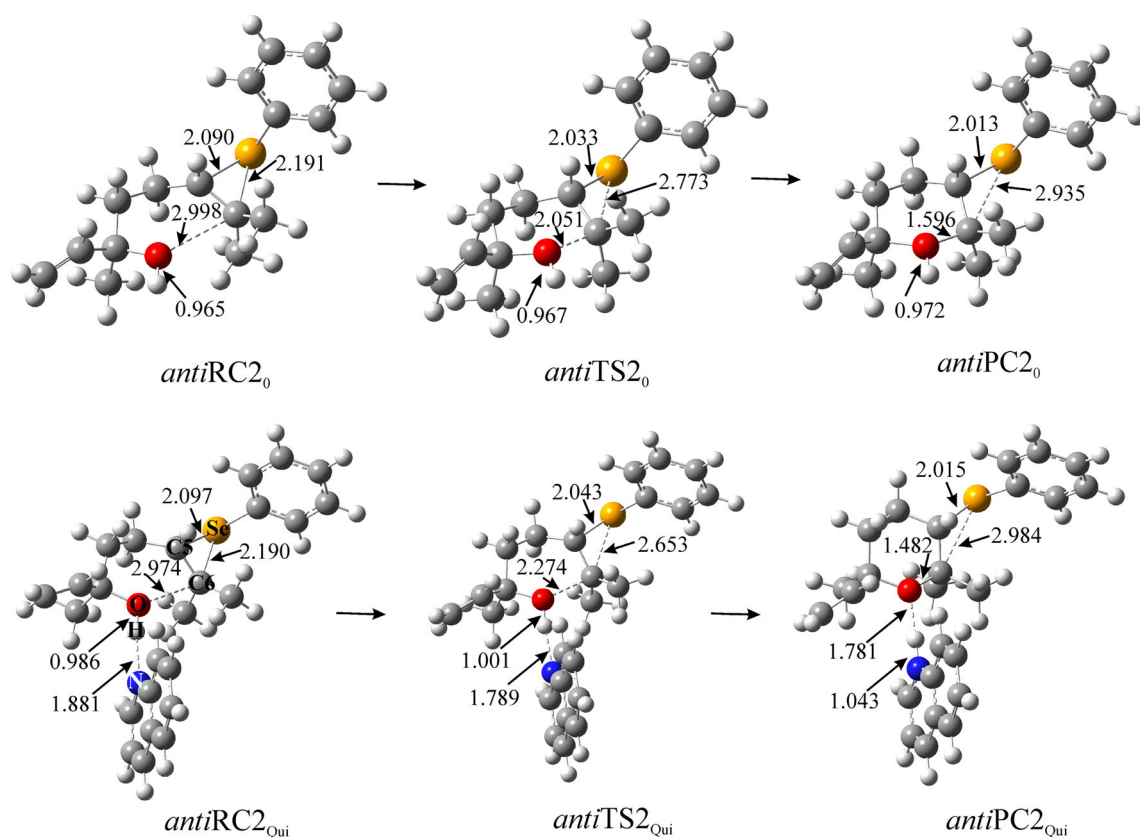


Fig. 4 *Anti* pathway for the formation of the six-membered ring in the absence of any additive (*top*) and in the presence of Qui (*bottom*). The crucial bond distances are given in Å

Table 2 Left: relative free energies for the overall reactions where *trans* **2** is yielded in the *anti* pathways, right: ΔG_r , ΔG_a^\ddagger , and k_{calc} ($\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$) denote reaction energies, activation energies, and calculated rate constants, respectively, for the cyclization reaction steps

B	RC2 _B	TS2 _B	PC2 _B	2 + BH ⁺	ΔG_r	ΔG_a^\ddagger	k_{calc}
0	-129.4	-93.0	-95.6	-	33.7	36.4	2.6×10^6 (2.1×10^4)
Qui	-107.7	-83.8	-151.2	-176.4	-43.4	24.0	3.9×10^8 (6.7×10^6)
Pip	-107.1	-82.6	-176.7	-201.4	-69.6	24.5	3.2×10^8 (2.9×10^6)
Py	-111.0	-86.2	-153.5	-172.3	-42.5	24.8	2.9×10^8 (2.3×10^6)
Et ₃ N	-89.6	-51.1	-152.2	-208.5	-62.5	38.5	1.1×10^6 (3.1×10^4)

The rate constants calculated at the MP2(fc)/6-311+G(d,p)/B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory are given in brackets. All energies are given in kJ mol^{-1}

C6 and Se–C5 bonds. On the other hand, the conformational interconversion of *trans* **1** yielded in the *anti* pathway into the more stable *trans* **1** yielded in the *syn* pathway occurs via the transition state TS_{rot} (Fig. S5). This single C5–C6 bond rotation requires the rotational barrier that is of the order of magnitude of the *syn* transition states (33.0 kJ mol^{-1}). One can conclude, on the basis of these activation barriers, that the *anti* cyclization leading to **1** also occurs since the favorable conformation of the product

can be smoothly achieved. Thus, the measured rate constants relate to a combination of two pathways: *syn* (slower) and *anti* (faster) cyclizations, both yielding **1**. This finding explains the fact that the rate constants calculated for the predominant *syn* cyclizations are smaller than the experimental values (Table 1). This particularly refers to the reaction with Et₃N where the steric hindrance between the voluminous groups in *anti*TS1_{Et3N} is significantly reduced in comparison to *syn*TS1_{Et3N}.

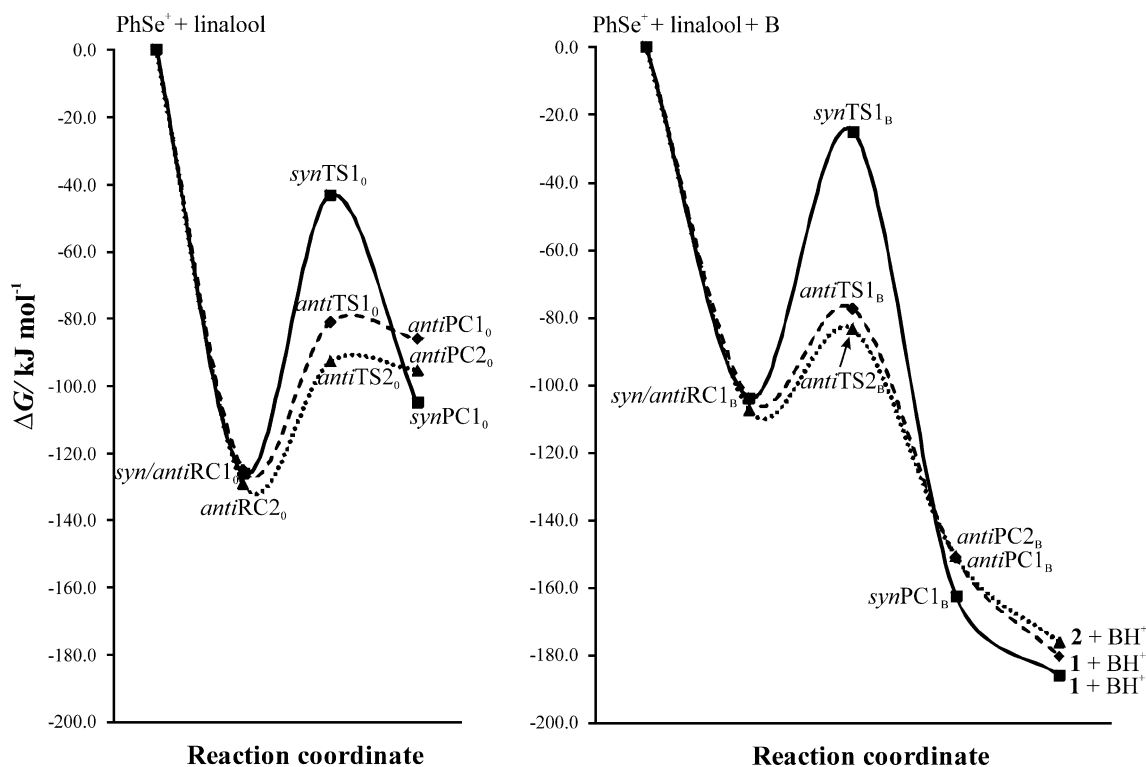


Fig. 5 Energy profiles for the overall reactions of linalool with PhSe^+ in the absence of any base (*left*) and in the presence of Qui (*right*). Solid, dashed, and dotted lines represent *syn* pathway for the

formation of **1**, *anti* pathway for the formation of **1**, and *anti* pathway for the formation of **2**, respectively

Methods

All calculations were carried out with the Gaussian 09 program package [36] using the B3LYP functional [37, 38] and 6-311+G(d,p) basis set. This triple split valence basis set adds the diffuse functions to the heavy atoms and polarization functions to all atoms. Geometry optimizations for all investigated species were achieved without any constraints. The geometries of all investigated species were optimized in THF, without any constraints. The influence of the solvent (dielectric constant = 7.4257) was estimated by the CPCM solvation model (polarizable conductor calculation model) [39].

Transition states (TSs) were revealed for all investigated reactions. The intrinsic reaction coordinates (IRC), from the transition states down to the two lower energy structures, were traced using the IRC routine in Gaussian to verify that each TS is connected with the corresponding minima: the reactant complex (RC) and product complex (PC). The structure of RC for each reaction was attained in the following manner: the geometry that first results from the progression backward along the reaction coordinate starting from the TS was selected and then fully optimized without any movement restrictions.

Similarly, the structure of PC for each reaction was determined by selecting the geometry that first results from the progression forward along the reaction coordinate and then reoptimizing the selected geometry. The obtained geometries were verified by vibrational analysis to be minima (no imaginary frequencies) or maxima on the potential energy surface (one imaginary frequency). Natural bond orbital (NBO) [40–42] analysis was performed for all species.

Relative free energies were calculated at $T = 298$ K. Rate constants were calculated using 1 M standard state as follows:

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta G_a^\ddagger}{RT}\right) \quad (1)$$

where k_B , h , and R stand for the Boltzmann, Planck, and gas constants, and ΔG_a^\ddagger is the free activation energy. The rate constants in THF were also calculated at the MP2(fc)/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory, where the thermal correction to free energy values was taken from the B3LYP results. A comparable theoretical model [MP2(fc)/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-

Table 3 Crucial partial charges in the participants in the cyclization reactions of the seleniranium cation in the absence of any additive and in the presence of Qui

	No additive (B = 0)						B = Qui					
	Se	C5	C6	O	H		Se	C5	C6	O	H	N
<i>SynRC1₀</i>	0.189	0.199	0.555	-0.871	0.307	<i>SynRC1_B</i>	0.186	0.203	0.553	-1.111	0.632	-0.602
<i>SynTS1₀</i>	0.161	1.094	-0.238	-0.962	0.318	<i>SynTS1_B</i>	0.136	1.143	-0.212	-1.218	0.707	-0.631
<i>SynPC1₀</i>	-0.038	0.478	0.274	-1.162	0.575	<i>SynPC1_B</i>	-0.061	0.532	0.325	-1.204	0.647	-0.439
<i>AntiRC1₀</i>	0.133	0.248	0.572	-0.855	0.304	<i>AntiRC1_B</i>	0.116	0.285	0.562	-1.133	0.669	-0.623
<i>AntiTS1₀</i>	0.020	1.291	0.016	-1.257	0.324	<i>AntiTS1_B</i>	-0.022	1.286	0.069	-1.524	0.827	-0.676
<i>AntiPC1₀</i>	0.048	0.809	0.175	-1.149	0.375	<i>AntiPC1_B</i>	-0.017	0.602	0.284	-1.287	0.694	-0.493
<i>AntiRC2₀</i>	0.100	0.275	0.651	-0.872	0.305	<i>AntiRC2_B</i>	0.068	0.318	0.659	-1.135	0.653	-0.614
<i>AntiTS2₀</i>	0.115	-0.221	1.547	-1.248	0.281	<i>AntiTS2_B</i>	0.058	-0.199	1.512	-1.451	0.737	-0.656
<i>AntiPC2₀</i>	0.076	0.036	1.006	-1.232	0.336	<i>AntiPC2_B</i>	-0.028	0.160	0.728	-1.335	0.681	-0.485

311+G(d,p) + ZPE(B3LYP/6-311+G(d,p)] has been used in some similar investigations of the reactions in the gas state [28, 29].

Acknowledgments This work was funded by the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia (Grants 172011 and 172016).

References

- Nicolaou KC (2003) *Tetrahedron* 59:6683
- Angle SR, White SL (2000) *Tetrahedron Lett* 41:8059
- Harmange JC, Figadere B (1993) *Tetrahedron Asymmetry* 4:1711
- Wesley JW (ed) (1982) *Polyether antibiotics naturally occurring ionophores*, vol I, II. Marcel Dekker, New York
- Huczyński A, Janczak J, Stefańska J, Antoszczak M, Brzezinski B (2012) *Bioorg Med Chem Lett* 22:4697
- Huczyński A, Rutkowski J, Borowicz I, Wietrzyk J, Maj E, Brzezinski B (2013) *Bioorg Med Chem Lett* 23:5053
- Miura K, Okajima S, Hondo T, Nakagawa T, Takahashi T, Hosomi A (2000) *J Am Chem Soc* 122:11348
- Postema MHD (1992) *Tetrahedron* 48:8545
- Paramathevar N, Namakkal GR (2010) *Tetrahedron* 66:599
- Gálvez E, Sau M, Romea P, Urpí F, Font-Bardia M (2013) *Tetrahedron Lett* 54:1467
- Sakabe N, Goto T, Hirata Y (1977) *Tetrahedron* 33:3077
- Niwa M, Endo T, Ogiso S, Furukawa H, Yamamura S (1981) *Chem Lett* 10:1285
- Rebuffat S, Davoust D, Molho L, Molho D (1980) *Phytochemistry* 19:427
- Mulheim LJ, Beechey RB, Leworthy DP, Osselton MD (1974) *J Chem Soc Chem Commun* 21:874
- Kruger GJ, Steyn PS, Vleffar R, Rabie CJ (1979) *J Chem Soc Chem Commun* 10:441
- Mugesh G, Du Mont WW, Sies H (2001) *Chem Rev* 101:2125
- Tiecco M (2000) Electrophilic selenium, selenocyclization. In: Wirth T (ed) *Topics in current chemistry: organoselenium chemistry*, vol 208. Springer, Heidelberg, p 7
- Petragnani N, Stefani HA, Valduga CJ (2001) *Tetrahedron* 57:1411
- Ranganathan S, Muraleedharan KM, Vaish NK, Jayaraman N (2004) *Tetrahedron* 60:5273
- Wirth T (ed) (2011) *Electrophilic selenium reagents in organoselenium chemistry*. Wiley-VCH, Weinheim, p 1
- Konstantinović S, Bugarčić Z, Milosavljević S, Schroth G, Mihailović MLJ (1995) *Liebigs Ann Chem* 34:354
- Mojsilović BM, Bugarčić ZM (2001) *Heteroatom Chem* 12:475
- Bugarčić ZM, Dunkić JD, Mojsilović BM (2004) *Heteroatom Chem* 15:468
- Bugarčić ZM, Mojsilović BM (2004) *Heteroatom Chem* 15:146
- Bugarčić ZM, Mojsilović BM, Divac VM (2007) *J Mol Cat A Chem* 272:288
- Divac VM, Rvović MD, Bugarčić ZM (2008) *Monatsh Chem* 139:1373
- Bugarčić ZM, Petrović BV, Rvović MD (2008) *J Mol Cat A Chem* 287:171
- Divac VM, Puchta R, Bugarčić ZM (2012) *J Phys Chem A* 116:7783
- Rvović MD, Divac VM, Puchta R, Bugarčić ZM (2011) *J Mol Mod* 17:1251
- Sylvestre M, Longtin APA, Legault J (2007) *Nat Prod Commun* 2:273
- Yu JQ, Lei JC, Zhang XQ, Yu HD, Tian DZ, Liao ZX, Zou GL (2011) *Food Chem* 126:1593
- Nibret E, Wink M (2010) *Phytomedicine* 17:911
- Serbetci T, Demirci B, Guzel CB, Kultur S, Erguven M, Baser KHC (2010) *Nat Prod Commun* 5:1369
- Rvović MD, Divac VM, Janković NŽ, Bugarčić ZM (2013) *Monatsh Chem* 144:1227
- Divac VM, Rvović MD, Bugarčić ZM (2013) *React Kinet Mech Catal* 110:309
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery JA Jr, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski J, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) *GAUSSIAN 09*. Gaussian Inc, Wallingford
- Lee C, Yang W, Parr RG (1988) *Phys Rev B* 37:785

38. Becke AD (1993) *J Chem Phys* 98:5648
39. Tomasi J, Mennucci B, Cammi R (2005) *Chem Rev* 105:2999
40. Carpenter JE, Weinhold F (1988) *J Mol Struct (Theochem)* 169:41
41. Glendening ED, Badenhop JK, Reed AE, Carpenter JE, Bohmann JA, Morales CM, Weinhold F (2009) NBO 5.9. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison
42. Reed AE, Curtiss LA, Weinhold F (1988) *Chem Rev* 88:899

Influence of the counteranion on the phenylselenoetherification reaction of nerolidol

Svetlana Marković, Nenad Janković & Zorica Bugarčić

Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly

An International Journal of Chemistry

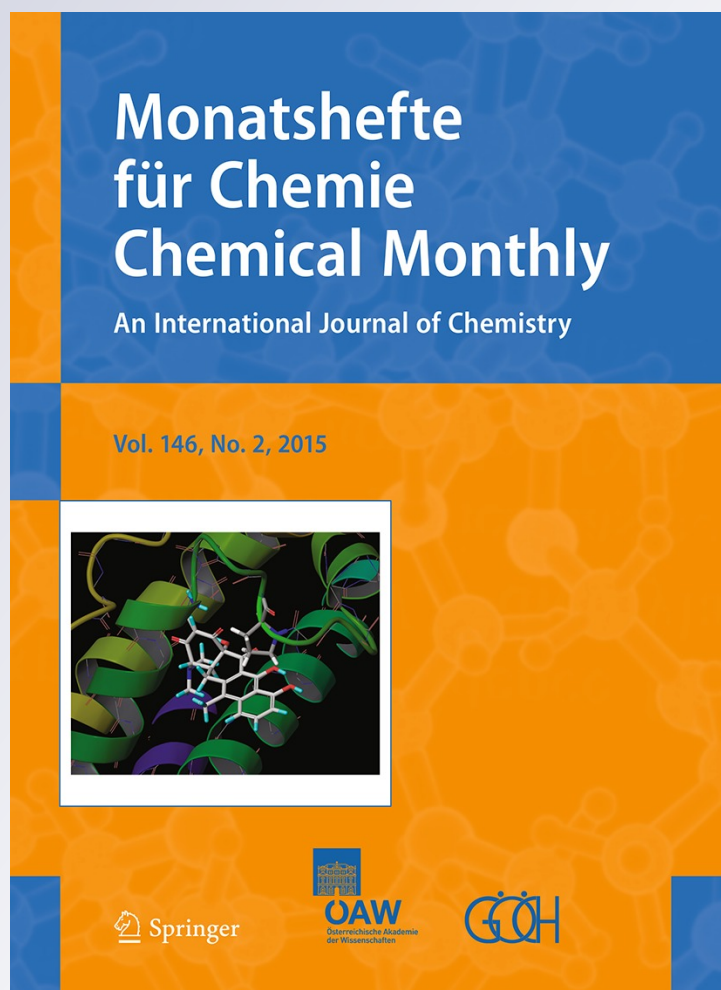
ISSN 0026-9247

Volume 146

Number 2

Monatsh Chem (2015) 146:275-282

DOI 10.1007/s00706-014-1361-z



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Influence of the counteranion on the phenylselenoetherification reaction of nerolidol

Svetlana Marković · Nenad Janković ·
Zorica Bugarčić

Received: 8 September 2014 / Accepted: 19 November 2014 / Published online: 20 December 2014
© Springer-Verlag Wien 2014

Abstract The pyridine-mediated reactions of nerolidol with both PhSe^+ and PhSeCl were investigated using two DFT methods. Comparison of the obtained results provides a description of the counterion influence for the first time. As a consequence of very low solvation free energy of the neutral reactants, addition of the phenylselenyl group to the double bond of nerolidol is an endergonic process, and occurs via a transition state to yield an intermediate that undergoes cyclisation. Due to the influence of the counteranion on the positively charged moiety of the reaction system, the activation free energies in the reaction with PhSeCl are significantly larger than those in the reaction with PhSe^+ . Thus, only the *anti* pathway is favoured. The lower activation energy required for the formation of less stable *cis*-5-ethenyl-5-methyl-2-[6-methyl-2-(phenylseleno)hept-5-en-2-yl]tetrahydrofuran confirms that the examined reaction is kinetically controlled.

Keywords Alcohol · Cyclisation · Reaction mechanism · Catalyst

Introduction

The substituted tetrahydrofuran (THF) rings are structural fragments found in numerous biologically active, naturally

occurring molecules such as polyether antibiotics [1, 2], C-glycosides [3–6], and polyene mycotoxins [7, 8]. A number of different synthetic methods have been developed to construct this ring. Some synthetic strategies include carbonyl ylide dipolar cycloaddition [9], Prins pinacol reaction [10], and Oshima-Utimoto reaction [11, 12]. Also, tetrahydrofuran ring can be constructed via a catalysed inter- [13] or intramolecular [14–17] cyclisation. Very important reaction for the THF ring construction is cyclofunctionalization of unsaturated alcohols. Some alkenols can be found in nature in the form of essential oils which showed different biological activities [18–22]. One of the components of the essential oils is a natural sesquiterpene nerolidol, also known as peruvicol.

Phenylselenoetherification is a reaction for the production of cyclic ethers with tetrahydrofuran and tetrahydropyran rings, which has been attracting attention of our research group for more than a decade [23–33]. Although phenylselenoetherification of unsaturated alcohols has been the subject of some theoretical investigations [29, 30, 33], the reaction mechanism has not been fully elucidated. It was revealed that the cyclisations of pent-4-en-1-ol [29], (*Z*)-hex-4-en-1-ol, (*E*)-hex-4-en-1-ol [30], and linalool [33] take place via the $\text{S}_{\text{N}}2$ -like transition states. The reaction major products are the THF-type phenylseleno ethers, whereas the ethers containing the tetrahydropyranoid ring are formed at negligible amounts. It was demonstrated that Lewis bases lower activation energies and stabilise reaction products [29, 33]. It was concluded, by using an ammonia molecule to estimate the influence of different additives to the cyclisation of (*Z*)-hex-4-en-1-ol, that the reaction is kinetically controlled [30]. The mechanism of phenylselenoetherification of linalool was systematically studied, implying that all *syn* and *anti* routes, catalysed with quinoline, piperidine, pyridine,

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00706-014-1361-z) contains supplementary material, which is available to authorized users.

S. Marković (✉) · N. Janković · Z. Bugarčić
Department of Chemistry, Faculty of Science, University of
Kragujevac, Radoja Domanovića 12, P. O. Box 60, 34 000
Kragujevac, Serbia
e-mail: mark@kg.ac.rs

and triethylamine, were investigated [33]. It was put forward that this reaction is thermodynamically controlled. It is worth pointing out that all these computational works considered the reactions with the phenylselenyl cation (PhSe^+), but not with phenylselenyl halides.

Some recent experimental works [31, 32] showed that nerolidol exhibits similar behaviour as linalool in the reaction with phenylselenyl halides, denoting that the THF-type ethers are predominantly yielded. A significant difference between these two alcohols is that in the reaction with linalool, the *trans* isomer of the major product prevails; whereas the reaction of nerolidol favours the *cis* isomer. A natural extension of our theoretical investigations of the phenylselenoetherification mechanism is to model the reaction of nerolidol. In the present paper, we focus on the formation of the major product 5-ethenyl-5-methyl-2-[6-methyl-2-(phenylseleno)hept-5-en-2-yl]tetrahydrofuran (**1**) in the presence of pyridine (Py).

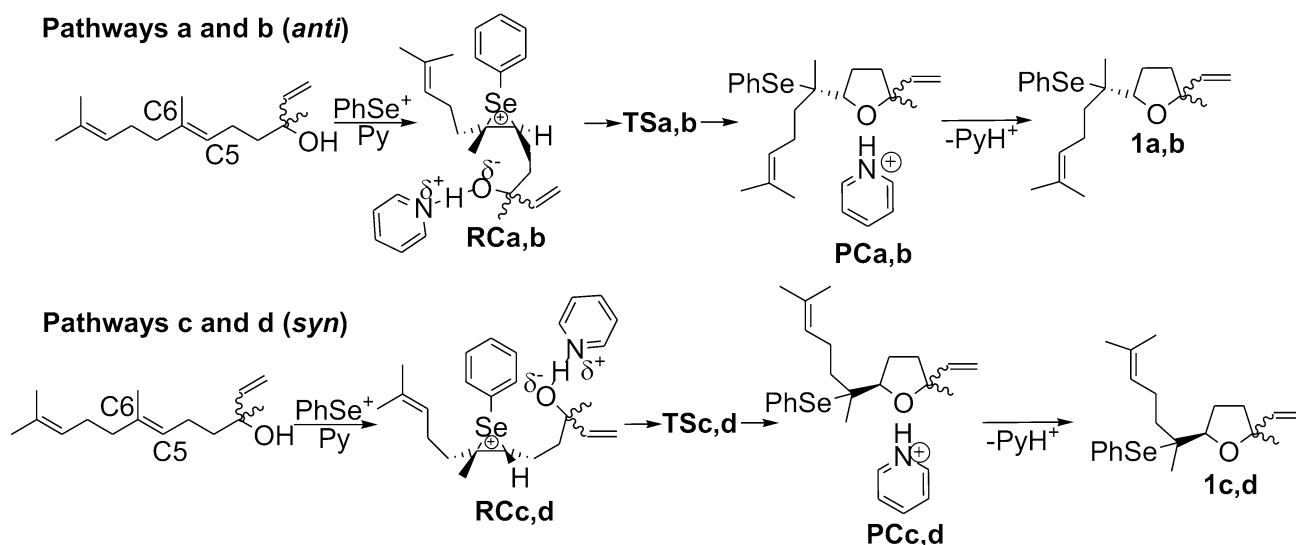
Results and discussion

Except when otherwise indicated, it will be regarded that the results were obtained at the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory. Bearing in mind similar chemical behaviour of linalool and nerolidol [31, 32], we first examined earlier proposed two-step mechanism [29, 30, 33] presented in Scheme 1. In this scheme, the notation is similar to that used in reference 33, meaning that **RC**, **TS**, and **PC** denote reactant complexes, transition states, and product

complexes, respectively. The suffixes **a**, **b**, **c**, and **d** refer to the pathways yielding the isomers **1a**, **1b**, **1c**, and **1d**. This mechanism neglects the halide anions, and implies that nerolidol and PhSe^+ spontaneously build reactant complexes. Theoretically, these reactant complexes are suitable for both *anti* and *syn* attacks of the nucleophilic oxygen at C5 or C6. Since nucleophilic attack at C6 occurs at very low rate [31, 32], we focused our attention on the formation of the major product **1**. The reaction was modelled in the presence of Py as an additive. Four pathways were revealed (Fig. S1): **a** and **b** (*anti* attack), and **c** and **d** (*syn* attack). Reactant complexes **RCa**, **RCb**, **RCc**, and **RCd** undergo intramolecular cyclisations via the $\text{S}_{\text{N}}2$ -like transition states **TSa-TSd**, to yield the corresponding product complexes **PCa-PCd**. The protonated Py is further eliminated, and the final product **1** is liberated. Figure 1 shows that the forms obtained in the *syn* cyclisation are less stable than those obtained in the *anti* cyclisation (due to unfavourable position of the phenylselenyl group), and that the *cis* isomers are less stable than the corresponding *trans* isomers (due to steric repulsion between the vinyl group and methyl group bonded to the chiral C atom).

The simulated ^{13}C NMR spectra of **1a** and **1b** match the experimental spectra satisfactorily (Fig. 2 and Table S1). The correlation coefficients for **1a** and **1b** are relatively high: 0.993 and 0.994. A significant deviation from the experimental ^{13}C NMR chemical shifts was observed for the C atoms bonded to selenium, and that of the neighbouring methyl group (Table S1). This occurrence may be attributed to a facile rotation of the phenylselenyl group

Scheme 1



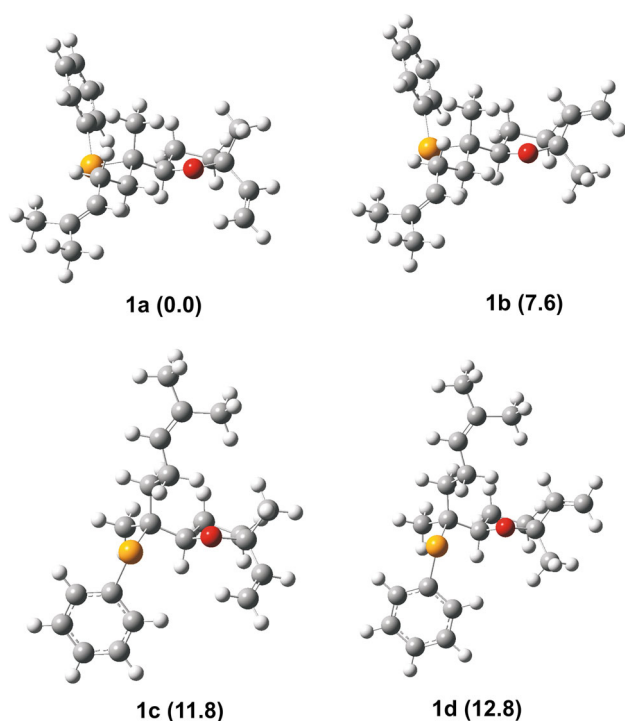


Fig. 1 Optimised geometries of possible isomers of the reaction product 5-ethenyl-5-methyl-2-[6-methyl-2-(phenylseleno)hept-5-en-2-yl]tetrahydrofuran (**1**), with relative free energies (kJ/mol) indicated. **1a** and **1b** denote the *trans* and *cis* isomers obtained in the *anti* route, whereas **1c** and **1d** stand for the *trans* and *cis* isomers yielded in the *syn* route

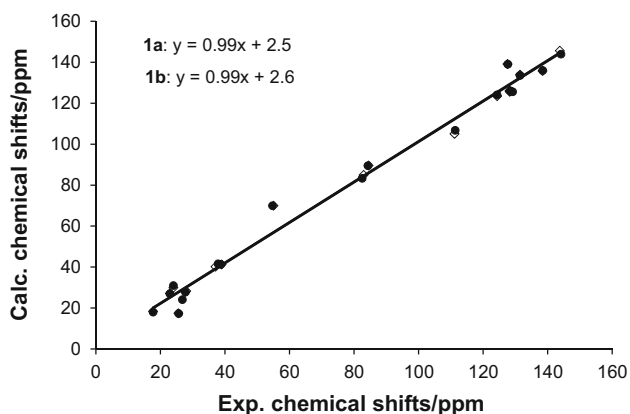


Fig. 2 Correlation between the simulated and experimental ^{13}C NMR spectra [32] for **1a** (black circles) and **1b** (white squares). In the equations for the fitting lines y and x denote experimental and calculated chemical shifts

around the C-Se bond. Satisfactory agreement between the experimental and calculated chemical shifts confirms the predicted structure of the *trans* and *cis* isomers of **1**.

It turns out that **1a** (*trans*) is the most stable product isomer (Fig. 1). The fact that the less stable isomer **1b** is

obtained at the higher yield demonstrates that the phenylselenoetherification reaction of nerolidol is kinetically controlled. However, further insight into the reaction energetics provided in Table 1 and Fig. S3 contradicts this finding.

The results in Table 1, obtained by means of the B3LYP functional, indicate that the reactants spontaneously build a reactant complex with significant energetic stabilisation. All overall reactions are notably exergonic and exothermic. *Anti* attacks require lower activation energies and yield

Table 1 Left—relative free energies (ΔG), enthalpies (ΔH), and entropy terms ($-T\Delta S$) for the overall reaction pathways. The energies were calculated relative to the sum of the corresponding energies of the separate reactants (nerolidol + PhSe⁺ + Py⁺). Right—activation parameters: free energies (ΔG_a^\ddagger), enthalpies (ΔH_a^\ddagger), and entropy terms ($-T\Delta S_a^\ddagger$) for the cyclisation reaction steps

	RC	TS	PC	Products	Activation parameters TS
Pathway a (<i>anti</i>)					
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	-116.2	-86.5	-156.0	-185.7	29.8
	-203.1	-177.8	-266.9	-279.1	25.2
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-214.3	-195.1	-264.2	-246.8	19.3
	-310.7	-284.3	-377.1	-343.0	26.4
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	98.1	108.6	108.2	61.1	10.5
	107.6	106.5	110.2	63.9	-1.2
Pathway b (<i>anti</i>)					
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	-115.2	-85.8	-159.2	-178.1	29.5
	-200.0	-174.7	-267.6	-275.1	25.3
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-212.7	-195.4	-267.9	-243.7	17.3
	-306.7	-286.3	-379.3	-342.7	23.6
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	97.5	109.7	108.7	65.7	12.2
	106.7	108.4	111.7	67.6	1.7
Pathway c (<i>syn</i>)					
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	-99.4	-30.7	-146.4	-173.9	68.8
	-191.2	-107.5	-272.8	-281.4	83.8
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-201.3	-133.8	-263.0	-241.5	67.4
	-303.1	-219.5	-387.9	-342.6	83.6
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	101.8	103.2	116.7	67.6	1.3
	111.8	112.0	115.0	61.2	0.2
Pathway d (<i>syn</i>)					
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	-102.1	-24.7	-159.2	-172.9	77.3
	-190.6	-111.0	-282.7	-275.4	79.6
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-199.6	-132.3	-270.3	-238.9	67.3
	-298.0	-217.2	-393.5	-340.1	80.8
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	97.5	107.6	111.1	66.0	10.0
	107.4	106.2	110.8	64.7	-1.2

The results obtained at the M062X/6-311+G(d,p) level of theory are given in italics. All energies are given in kJ mol⁻¹

Pathways **a** and **c** lead to the formation of the *trans* isomers, whereas the *cis* isomers are built in pathways **b** and **d**

more stable isomers of **1** in comparison to the *syn* attacks. The difference in ΔG_a^\ddagger for the formation of **1a** and **1b** is too small (can be a result of a computational error). The fact that the energy barriers are practically the same does not suggest that the phenylselenoetherification reaction of nerolidol is kinetically controlled. In addition, the energies of all transition states are lower than the sum of energies of the separate reactants (Fig. S3), implying that the ΔG_a^\ddagger values do not control the reaction. Thus, one can expect that the formation of **1a** would be favoured, which is not in accord with the experimental results [31, 32]. To verify the validity of the B3LYP energies, the same reaction pathways were examined using the M062X method, and the results are listed in Table 1. In comparison to B3LYP, the M062X functional predicts that the formation of **RC** is even more exergonic and exothermic, so that all relative free energies and enthalpies are systematically lower, whereas the B3LYP and M062X values for the entropy term ($-T\Delta S$) do not show significant deviation from each other. Generally, the results of the two levels of theory are consistent, implying that the mechanism presented in Scheme 1 does not explain the experimental results on the phenylselenoetherification reaction of nerolidol.

In our further efforts to explain the predominant formation of the *cis* isomer of **1**, we took into account the fact that the *cis/trans* product ratio of the phenylselenoetherification of nerolidol is highly dependent on the used halide [32]. Thus, we decided to examine the reaction of nerolidol with PhSeCl. The proposed mechanism is presented in Scheme 2, where **I1**, **I2**, and **I3** denote the intermediates, **TS1** and **TS2** stand for the transition states; whereas the suffixes **a**, **b**, and **c** refer to the pathways yielding the isomers **1a**, **1b**, and **1c**. A striking feature of Scheme 2 is that there is no pathway **d**. Pathways **a**, **b**, and **c** are

presented in Fig. S4; whereas the structures of the revealed transition states are delineated in Fig. 3.

Our examination of the structure of PhSeCl in THF showed that there is a polar Se–Cl covalent bond, which means that the PhSe⁺ cations are not spontaneously formed in the reaction medium. Indeed, when nerolidol, PhSeCl, and Py were optimised together, they formed the intermediates **I1**, with the distinguished Se–Cl bond, double C–C bond, and O–H...N hydrogen bond (Fig. S4). Se bears large positive charge (around 1.2), and performs an electrophilic attack to the double bond of nerolidol. This reaction step is realised via transition state **TS1** where the Se–Cl bond is being cleaved, whereas the C5–Se and C6–Se bonds are being formed (Fig. 3). The electrophilic attack can be *anti* (pathways **a** and **b**) and *syn* (pathway **c**). It should be emphasised that our numerous attempts to optimise **TS1d** were unsuccessful, i.e. pathway **d** was not revealed, which can be explained by the fact that vinyl group is larger than methyl group and prevents an approach of the voluminous PhSeCl molecule to the double bond. The finding that **1d** is not formed at all leads to an important conclusion: the prevailing *cis* **1** is not obtained in the *syn* route of the phenylselenoetherification reaction of nerolidol.

The so-formed intermediate **I2** (Scheme 2) is analogous to **RC** (Scheme 1), as they both undergo intramolecular cyclisation. A comparison between **I2b** and **RCb** will be presented as an illustration (Fig. S6 and Table S2). The negative charge on chlorine and long Se–Cl distance in **I2b** prove that chlorine is an anion which, as a counterion, exerts influence to the positively charged moiety of the intermediate. As selenium is drawn to Cl[−], the C–Se bonds are much weaker in comparison to those in **RCb**, and, consequently, the C–C bond in **I2b** is of partial double

Scheme 2

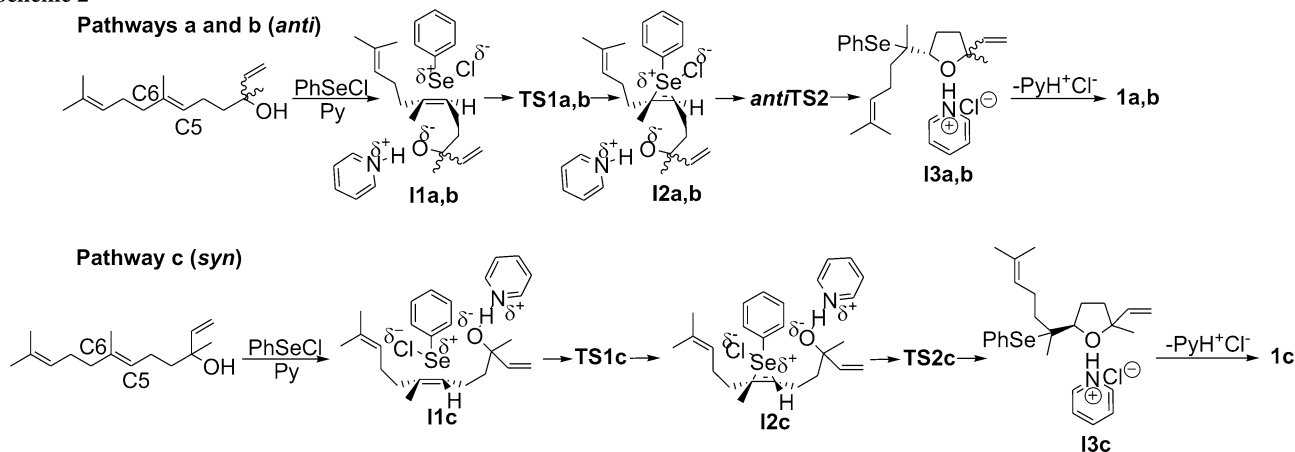
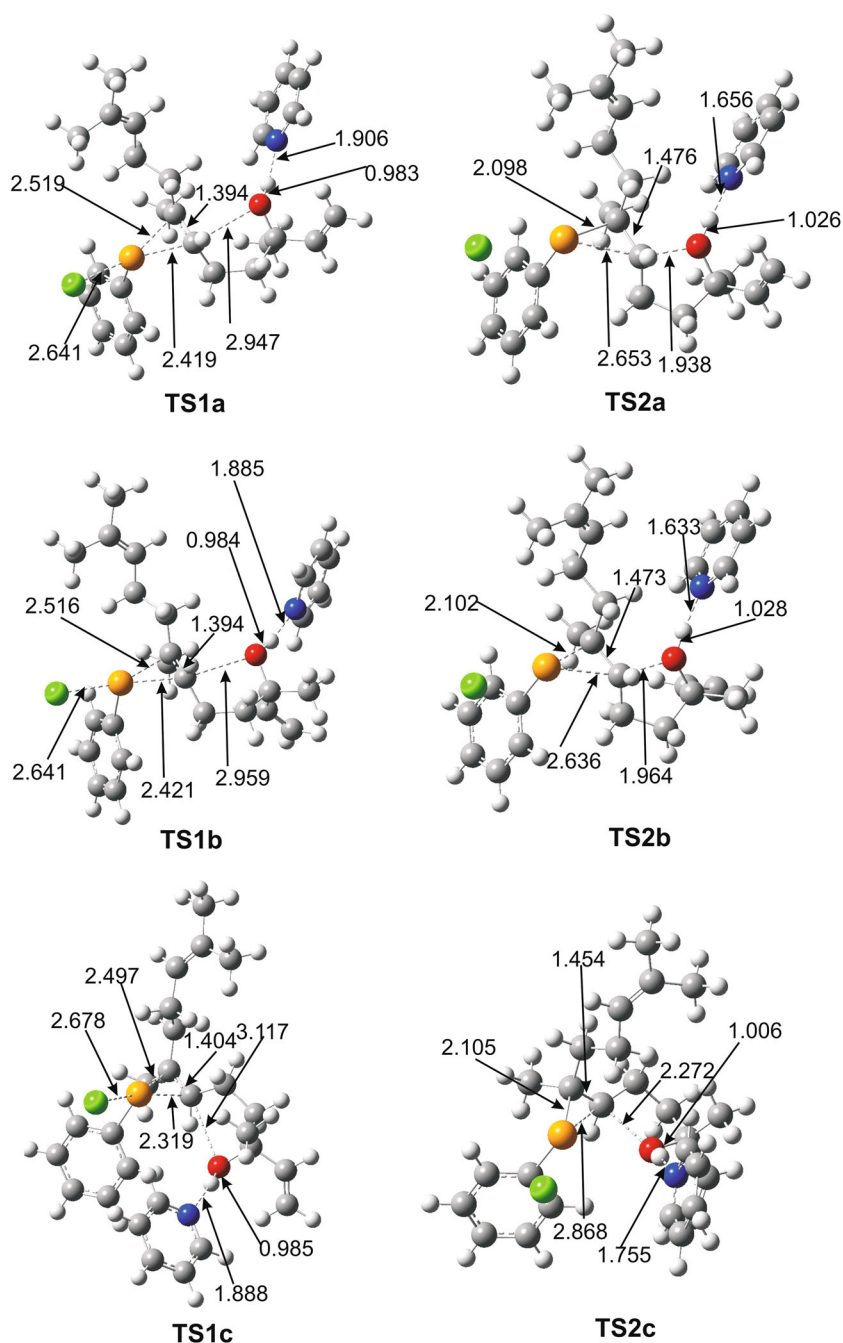


Fig. 3 Optimised geometries of the transition states in the reaction of nerolidol with PhSeCl in the presence of Py. Crucial interatomic distances are given in Å



character. Due to the negative charge on the counterion, the partial positive charge on Se is significantly larger in comparison to **RCb**, whereas the partial positive charges on C5 and C6 are smaller (Fig. S6). These results indicate that these two carbons, and particularly C5, are less electrophilic than those in **RCb**. Since the counteranions are present in the reaction mixture, this fact must be taken into account.

In the further course of the reaction, the oxygen performs a nucleophilic attack at C5. This intramolecular

cyclisation occurs via **TS2**. This transition state is characterised with the formation of the O–C5 and N–H bonds, and cleavage of the Se–C5 and O–H bonds. In addition, the Se–C6 bond is shortening, whereas the chloride anion is further moving away from selenium (Fig. 3). These changes in chemical bonding lead to the formation of the last intermediate **I3**, where there is a hydrogen bond between **1** and pyridinium chloride (Fig. S4). Pathway **c** is suitable for the chloride ion approaching to the protonated Py. On the other hand, the optimisations of **I3a** and **I3b** also resulted

in the formation of the pyridinium chloride moiety, but required an enormous number of iterations. It is reasonable to suppose that, under experimental conditions, the binding of Cl^- to PyH^+ is a bimolecular process in the *anti* pathways.

The energies related to the reaction of nerolidol with PhSeCl are presented in Table 2 and Fig. S7. An inspection of the data in Tables 1 and 2 reveals that the entropy term takes quite large positive values over the course of both reactions. This finding demonstrates that, in both cases, the total entropy of the separate reactants is significantly larger than the entropy value at any stage of the reaction due to the decrease in the disorder of the system. On the other hand, there is an apparent discrepancy between the free energy and enthalpy values in Tables 1 and 2 (as well as between Figs S3 and S7). While the formation of **RC** is highly exergonic and exothermic, the formation of **I1** is endergonic and slightly exothermic. This occurrence is a consequence of different behaviour of the neutral (**I1**) and charged (**RC**) species when dissolved in a moderately polar solvent (THF). While stabilisation of **I1** in the solution is very small, solvation of **RC** is followed with the release of a significant amount of energy. In agreement with this consideration are the free energy and enthalpy of solvation values (ΔG_{solv} and ΔH_{solv}) for PhSeCl and PhSe^+ . The ΔG_{solv} and ΔH_{solv} values for PhSeCl (constituent of all **I1** intermediates) amount to -12.4 and $-12.3 \text{ kJ mol}^{-1}$, whereas the corresponding values for PhSe^+ (constituent of all **RC** intermediates) are equal to -179.2 and $-179.0 \text{ kJ mol}^{-1}$. These arguments lead to the following conclusion: since the halogens have not been included in

previous theoretical works on the phenylselenoetherification reaction, an erroneous picture of the reaction mechanism has been created (Scheme 1), particularly regarding reaction energetics (Fig. S3). The results of this work show that the free energies of **TS1** and **TS2** lie far above the sum of free energies of the reactants (Fig. S7), thus indicating that the examined reaction is controlled by the activation energies. Addition of the phenylselenyl group requires very low activation energies, and is entropy-controlled ($\Delta H_a^\ddagger < -T\Delta S_a^\ddagger$, Table 2), implying that this reaction step is predominantly governed by the accessibility, orientation, trajectory, etc. Cyclisation is the rate determining step, and is enthalpy-controlled ($\Delta H_a^\ddagger > -T\Delta S_a^\ddagger$), implying that it is mostly governed by the bond strengths. An inspection of Tables 1 and 2 reveals that **TS** requires lower activation energy than **TS2**. This is a consequence of already explained influence of the counteranion which is neglected when the reaction of nerolidol with PhSe^+ is considered.

Syn pathway **c** is both kinetically and thermodynamically unfavourable, whereas *anti* pathways **a** and **b** are competitive. While pathway **a** yields more stable isomer, pathway **b** requires lower activation energies (Table 2; Fig. S7). These findings demonstrate that the base-mediated reaction of nerolidol with PhSeCl is kinetically controlled, which is in accordance with the experimental results [32].

Figure S6 shows that C6 in **I2b** (and other **I2** intermediates) is much more electrophilic than C5, and imposes an interesting question: Why is the formation of the tetrahydropyranoid ring only minor reaction pathway? It is reasonable to suppose that the methyl group attached to C6

Table 2 Left—relative free energies (ΔG), enthalpies (ΔH), and entropy terms ($-T\Delta S$) for the overall reaction pathways. The energies were calculated relative to the sum of the corresponding energies of the separate reactants (nerolidol + PhSeCl + Py).

Right—activation parameters: free energies (ΔG_a^\ddagger), enthalpies (ΔH_a^\ddagger), and entropy terms ($-T\Delta S_a^\ddagger$) in elementary steps of the reaction

	I1	TS1	I2	TS2	I3	Products	Activation parameters	
							TS1	TS2
Pathway a								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	70.7	88.4	88.3	132.7	47.6	-30.8	17.7	44.5
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-11.6	-7.2	-7.8	29.9	-57.1	-86.9	4.4	37.7
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	82.3	95.6	96.0	102.9	104.7	56.2	13.3	6.8
Pathway b								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	75.9	90.2	89.0	130.3	43.8	-23.1	14.2	41.4
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-8.9	-5.8	-6.4	29.3	-62.8	-83.8	3.1	35.7
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	84.8	96.0	95.4	101.0	106.6	60.7	11.1	5.6
Pathway c								
$\Delta G/\Delta G_a^\ddagger$	63.7	103.4	99.2	193.6	53.6	-19.0	39.7	94.4
$\Delta H/\Delta H_a^\ddagger$	-13.2	3.7	1.2	86.8	-52.5	-81.6	16.9	85.6
$-T\Delta S/-T\Delta S_a^\ddagger$	76.9	99.7	98.0	106.7	106.1	62.6	22.8	8.8

All energies are given in kJ mol^{-1}

of nerolidol hinders the approach of the oxygen to C6. This unfavourable position between the C6 and O atoms induces steric strain in the structures along the possible pathways for the formation of 6-ethenyl-2,6-dimethyl-2-(4-methyl-3-penten-1-yl)-3-(phenylseleno)tetrahydropyran. This assumption was confirmed by examining the rate determining step in *anti* pathway (Fig. S8). Due to the steric hindrance, the C6-O distance in the revealed transition state is longer than the C5-O distance in the corresponding transition states **TS2a** and **TS2b** (Fig. S4). This transition state requires activation free energy of 49.8 kJ mol^{-1} , which is by 5.3 and 8.4 kJ mol^{-1} larger than the corresponding ΔG_a^\ddagger values in pathways **a** and **b** (Table 2). One can expect that steric hindrance will be even more pronounced in *syn* pathway, and thus, activation energy larger. These facts explain very low yield of the THP-type ether in the kinetically controlled phenylselenoetherification reaction of nerolidol.

In conclusion, we wish to emphasise that this paper is the first report on the influence of the chloride anion to the mechanism of the phenylselenoetherification of alkenols, nerolidol in this case. A comprehensive study of the reactions of nerolidol with both PhSe^+ and PhSeCl in the presence of Py was performed. A comparison of the obtained results revealed a noteworthy role of the counteranion in the reaction mechanism. Neglecting the halide ions leads to an incorrect description of the reaction mechanism, which is a consequence of very large ΔG_{solv} value for positively charged **RC**. It turns out that all pathways are plausible and the formation of the more stable isomer, *trans* **1**, is favoured. This finding is in disagreement with the experimental results (*cis* **1** prevails), indicating that different approach is necessary to create an explanatory picture of the examined phenylselenoetherification. Examination of the reaction with PhSeCl showed that dissolving the reactants is followed with insignificant energetic stabilisation. Consequently, addition of the phenylselenyl group to the double bond of nerolidol is an endergonic process that occurs via transition state. The so-formed counteranions exert influence to the positively charged moiety of the reaction system, thus elevating the activation energies and favouring only the *anti* pathways. The lower activation energies in the pathway that leads to the formation of *cis* **1** point out that the examined reaction is kinetically controlled.

Methods

All computations were conducted using the Gaussian 09 programme package [34]. Two Py-mediated reactions of nerolidol were studied: the one with PhSe^+ , and the other with PhSeCl . The latter reaction was investigated using the

B3LYP functional [35, 36], whereas the former was examined by means of the B3LYP and M062X methods. M062X is a hybrid meta functional, designed for applications “with good accuracy across-the-board for transition metals, main group thermochemistry, medium-range correlation energy, and barrier heights” [37, 38]. Both methods were combined with the triple-split valence basis set 6-311+G(d,p), implying that the diffuse functions to the heavy atoms and polarisation functions to all atoms were added. The structures of all molecules in THF (dielectric constant = 7.4257) were optimised, and frequency calculations performed, in conjunction with the CPCM solvation model (polarizable conductor calculation model) [39]. The results of the frequency calculations served to determine the nature of the stationary points: zero imaginary vibrations for equilibrium geometries, and exactly one imaginary vibration for transition states. Transition state structures were further confirmed by performing the IRC (intrinsic reaction coordinate) calculations. It was proved that each transition state connects two putative equilibrium structures. Some results of the IRC calculations are presented in Supplementary Material (Figs. S2 and S5).

The enthalpies H and free energies G were calculated at $T = 298.15 \text{ K}$ and $P = 101,325 \text{ Pa}$ using the equations:

$$H = E + H_{\text{corr}} \quad (1)$$

$$G = E + G_{\text{corr}} \quad (2)$$

where E , H_{corr} , and G_{corr} stand for the total energy and thermal corrections to enthalpy and free energy. The solvation enthalpy and free energy values (ΔH_{solv} and ΔG_{solv}) were estimated for PhSeCl molecule and PhSeCl^+ ion. For this purpose, the structures of these species in gas were determined, including frequency calculations. ΔH_{solv} (resp. ΔG_{solv}) was calculated as a difference between the enthalpy (resp. free energy) of a molecule in THF and that in the gas:

$$\Delta H_{\text{solv}} = H_{\text{THF}} - H_{\text{gas}} \quad (3)$$

$$\Delta G_{\text{solv}} = G_{\text{THF}} - G_{\text{gas}} \quad (4)$$

To predict the ^{13}C NMR properties of *trans* and *cis* **1** (**1a** and **1b** in Fig. 1), their geometries in chloroform, as well as that of TMS, were optimised using the B3LYP/6-311+G(d,p) level of theory in conjunction with the CPCM model. The gauge-independent atomic orbital (GIAO) method, which is implemented in Gaussian 09, was used to calculate the nuclear magnetic shielding tensors for **1a**, **1b**, and TMS. The obtained values for all carbon atoms in **1a** and **1b** were subtracted from the value for the carbon atoms in TMS (184.6057). As **1a** and **1b** belong to the C_1 point group, their *ortho* and *meta* carbon atoms show two different chemical shifts. The

corresponding mean values were taken to represent the chemical shifts of these carbons. The so-obtained chemical shifts were scaled by a factor of 0.93 to avoid systematic overestimation of their values.

APT (atomic polar tensor) charges were used throughout the work.

Acknowledgments This work was supported in part by the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia (Grants 172011 and 172016).

References

- Wesley JW (ed) (1982) Polyether antibiotics naturally occurring ionophores, vols I and II. Marcel Dekker Inc, New York
- Huczyński A, Rutkowski J, Borowicz I, Wietrzyk J, Maj E, Brzezinski B (2013) *Bioorg Med Chem Lett* 23:5053
- Postema MHD (1992) *Tetrahedron* 48:8545
- Miura K, Okajima S, Hondo T, Nakagawa T, Takahashi T, Hosomi A (2000) *J Am Chem Soc* 122:11348
- Paramathevar N, Namakkal GR (2010) *Tetrahedron* 66:599
- Gálvez E, Sau M, Romea P, Urpí F, Font-Bardia M (2013) *Tetrahedron Lett* 54:1467
- Sakabe N, Goto T, Hirata Y (1977) *Tetrahedron* 33:3077
- Rebuffat S, Davoust D, Molho L, Molho D (1980) *Phytochemistry* 19:427
- Padwa A, Hornbuckle SF (1991) *Chem Rev* 91:263
- Overman LE (1992) *Acc Chem Res* 25:352
- Fugami K, Oshima K, Utimoto K (1987) *Tetrahedron Lett* 28:809
- Evans MA, Morken JP (2005) *Org Lett* 7:3367
- Graudjean JMM, Nicewicz DA (2013) *Angew Chem Int Ed* 52:3967
- Qian H, Han X, Widenhoefer RA (2004) *J Am Chem Soc* 126:9536
- Dzudza A, Marks TJ (2009) *Org Lett* 11:1523
- Palmer C, Morra NA, Stevens AC, Bajtos B, Machin BP, Pagenkopf BL (2009) *Org Lett* 11:5614
- Kang B, Chang S, Decker S, Britton R (2010) *Org Lett* 12:1716
- Nibret E, Wink M (2010) *Phytomedicine* 17:911
- Şerbetçi T, Demirci B, Güzel ÇB, Kültür Ş, Ergüven M, Başer KHC (2010) *Nat Prod Commun* 5:1369
- Marques AM, Barreto ALS, Curvelo JAR, Romanos MTV, Soares RMA, Kaplan MAC (2011) *Braz J Pharmacog* 21:908
- Yang K, Zhou YX, Wang CF, Du SS, Deng ZW, Liu QZ, Liu ZL (2011) *Molecules* 16:7320
- Yu JQ, Lei JC, Zhang XQ, Yu HD, Tian DZ, Liao ZX, Zou GZ (2011) *Food Chem* 126:1593
- Mojsilović BM, Bugarčić ZM (2001) *Heteroatom Chem* 12:475
- Bugarčić ZM, Dunkić JD, Mojsilović BM (2004) *Heteroatom Chem* 15:468
- Bugarčić ZM, Mojsilović BM (2004) *Heteroatom Chem* 15:146
- Bugarčić ZM, Mojsilović BM, Divac VM (2007) *J Mol Cat A Chem* 272:288
- Divac VM, Rvović MD, Bugarčić ZM (2008) *Monatsh Chem* 139:1373
- Bugarčić ZM, Petrović BV, Rvović MD (2008) *J Mol Cat A Chem* 287:171
- Rvović MD, Divac VM, Puchta R, Bugarčić ZM (2011) *J Mol Mod* 17:1251
- Divac VM, Puchta R, Bugarčić ZM (2012) *J Phys Chem A* 116:7783
- Rvović MD, Divac VM, Janković NŽ, Bugarčić ZM (2013) *Monatsh Chem* 144:1227
- Divac VM, Rvović MD, Bugarčić ZM (2013) *React Kinet. Mech Catal* 110:309
- Janković N, Marković S, Bugarčić Z (2014) *Monatsh Chem* 145:1287
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Mennucci B, Petersson GA, Nakatsuji H, Caricato M, Li X, Hratchian HP, Izmaylov AF, Bloino J, Zheng G, Sonnenberg JL, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Montgomery Jr JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark M, Heyd JJ, Brothers E, Kudin KN, Staroverov VN, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell A, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Rega N, Millam JM, Klene M, Knox JE, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski J, Martin RL, Morokuma K, Zakrzewski VG, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Dapprich S, Daniels AD, Farkas O, Foresman JB, Ortiz JV, Cioslowski J, Fox DJ (2009) *Gaussian 09, Revision A.1.* Gaussian Inc, Wallingford, CT
- Lee C, Yang W, Parr RG (1988) *Phys Rev B* 37:785
- Becke AD (1993) *J Chem Phys* 98:5648
- Zhao Y, Truhlar GD (2008) *Acc Chem Res* 41:157
- Zhao Y, Truhlar GD (2008) *Theor Chem Acc* 120:215
- Tomasi J, Mennucci B, Cammi R (2005) *Chem Rev* 105:2999

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а НЕНАД ЈАНКОВИЋ
Број уписа 5015/2012

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО И ТЕОРИЈСКО ИСПИТИВАЊЕ МЕХАНИЗМА НАСТАЈАЊА
ФЕНИЛСЕЛЕНО-ЕТАРА ИЗ НЕКИХ ТЕРПЕНСКИХ АЛКОХОЛА

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 11.05.2015.

Ненад Јанковић

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора НЕНАД ЈАНКОВИЋ
Број уписа 5015/2012
Студијски програм ДОКТОРСКИ АКАДЕМСКИ СТУДИЈЕ
Наслов рада ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО И ТЕОРИСКО ИСПИТАЊЕ МЕХАНИЗМА НАСТАЈАЊА ФЕНИКСЕНО-СТАРА И НЕКИХ ТЕРПЕНСКИХ АЛКОХОЛА
Ментор Проф. др Зорница Бујарић

Потписани Ненад Јанковић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктор наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 11.05.2015.

Ненад Јанковић

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНО И ТЕОРИСКО ИСПИТЫВАЊЕ МЕХАНИЗМА АКТИВАЊА

ФЕНИЛСЕПЕН-ЕТАРА ИЗ НЕКИХ ТЕРПЕНСКИХ АЛКОХОЛА

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство-некомерцијално
3. Ауторство-некомерцијално-без прераде
4. Ауторство- некомерцијално-делити под истим условима
5. Ауторство-без прераде
6. Ауторство-делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.)

Потпис аутора

У Крагујевцу, 11.05.2015.

Венко Јамство