



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Марина Рвовић

**МЕХАНИЗАМ ЦИКЛИЗАЦИОНИХ РЕАКЦИЈА ЗА  
СИНТЕЗУ ПРЕКУРСОРА НЕКИХ ФИЗИОЛОШКИ  
ВАЖНИХ ЈЕДИЊЕЊА**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2013.

<b><i>I. Аутор</i></b>
Име и презиме: Марина Рвовић
Датум и место рођења: 11.12.1981. година, Пријепоље
Садашње запослење: Природно-математички факултет (Институт за хемију), Крагујевац, истраживач-сарадник
<b><i>II. Докторска дисертација</i></b>
Наслов: Механизам циклизационих реакција за синтезу прекурсора неких физиолошки важних једињења
Број страница: 96 + 26 нумерисаних
Број слика: 84
Број библиографских података: 200
Установа и место где је рад израђен: Природно-математички факултет, Крагујевац, Факултет за биохемијски инжењеринг, Гент (Белгија)
Научна област (УДК): Органска хемија, практична и експериментална хемија (547.36:542.9+541.127)
Ментор: Проф.Др Зорица Бугарчић
<b><i>III. Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: 15.09.2010. (одлука 1570/14)
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Зорица Бугарчић, Проф. др Растко Вукићевић, Проф. др Владимир Павловић
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Зорица Бугарчић, Проф. др Растко Вукићевић, Проф. др Владимир Павловић
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф. др Зорица Бугарчић, Проф. др Биљана Петровић, Доц. др Тања Солдатовић
Комисија за одбрану докторске дисертације: Проф. др Зорица Бугарчић, Проф. др Биљана Петровић, Доц. др Тања Солдатовић
Датум одбране дисертације:

*Поред личног ангажовања и труда, остварење неког циља пре свега зависи од охрабрења и смерница који се добију од других људи. Зато користим прилику да се пре самог излагања резултата ове дисертације захвалим свима, или бар већини оних који су ме на ма који начин мотивисали, усмерили и помогли да на овом путу истрајем.*

*Желела бих да изразим захвалност свом ментору проф. др Зорици Бугарчић, која ме је својом стручношћу, разумевањем и стрпљењем додатно мотивисала у изради и писању овог рада.*

*За несебичну помоћ и сарадњу у области кинетике хемијских реакција и квантних хемијских прорачуна захваљујем се проф. др Биљани Петровић и др Ралфу Пухти.*

*За дивне дане проведене у раду на овој дисертацији, корисне савете и незаборавно дружење захваљујем се мојој колегиници и великом другу Дивац Вери. Такође бих се захвалила свим пријатељима са Института за хемију који су допринели да цело ово искуство буде много лепше и испуњеније.*

*Посебно се захваљујем својој породици која је увек чврсто веровала у мене, давала ми пуну моралну подршку и охрабривала ме када год је то било потребно.*

*Свом супругу Душану и сину Лазару дугујем једно велико хвала што их имам уз себе.*

# Садржај

## ОПШТИ ДЕО

Откриће селена и развој хемије органоселенових једињења.....	1
<b>1. Хемија биолошки активних органоселенових једињења.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1. Органоселенова једињења као антиоксидативни агенси.....</b>	<b>2</b>
1.1.1. GPx-имитатори.....	2
1.1.2. Органоселенова једињења у заштити од јаког биолошког оксиданса-пероксинитрита.....	8
1.1.3. Липидна пероксидација.....	10
<b>1.2. Органоселенова једињења као антитуморски агенси.....</b>	<b>11</b>
1.2.1. Органоселенова једињења у фотодинамичкој терапији канцера (PDT).....	15
<b>1.3. Антибактеријски и антигљивични органоселенови лекови.....</b>	<b>19</b>
<b>1.4. Органоселенова једињења као антиинфективни и антивирусни         агенси.....</b>	<b>24</b>
<b>1.5. Органоселенови аналози аминокиселина и других природних         производа.....</b>	<b>28</b>
<b>1.6. Синтетички пептиди, ензими и каталитичка антитела.....</b>	<b>34</b>
<b>1.7. Антихипертензивни и кардиотонични агенси.....</b>	<b>37</b>

## НАШИ РАДОВИ

<b>2. Увод.....</b>	<b>39</b>
<b>2.1. Фенилселеноетерификација пент-4-ен-1-ола у присуству неких Луисових         база и киселина као катализатора.....</b>	<b>42</b>
<b>2.2. Кинетика и механизам фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у         присуству пиридина.....</b>	<b>47</b>
<b>2.3. Кинетика и механизам фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у         присуству неких Луисових база као катализатора .....</b>	<b>55</b>
<b>2.4. Закључак.....</b>	<b>60</b>

<b>2.5. Синтеза 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине као нове конформационо-ограничене <math>\gamma</math>-амино-дикиселине.....</b>	<b>62</b>
---	-----------

## **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО**

<b>3. Опште напомене.....</b>	<b>66</b>
<b>3.1. Синтетичке процедуре.....</b>	<b>68</b>
<b>3.1.1. Општи препаративни поступак за синтезу 2-(фенилселанилметил) оксолана.....</b>	<b>68</b>
<b>3.1.2. Синтеза диметил 2-(јодометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата.....</b>	<b>69</b>
<b>3.1.3. Синтеза диметил 2-(азидометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат.....</b>	<b>70</b>
<b>3.1.4. Синтеза 2-(азидометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине....</b>	<b>71</b>
<b>3.1.5. Синтеза 2-(аминометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине..</b>	<b>72</b>
<b>3.2. Кинетичка мерења.....</b>	<b>73</b>
<b>3.3. Квантно-хемијски прорачуни.....</b>	<b>75</b>

<b>ПРИЛОГ.....</b>	<b>76-79</b>
--------------------	--------------

<b>Литература.....</b>	<b>80</b>
<b>Извод.....</b>	<b>91</b>
<b>Summary.....</b>	<b>94</b>

## Листа скраћеница

GPx –	глутатион-пероксидаза
PDT –	фотодинамичка терапија
ROS –	реактивне кисеоничне врсте
LDA –	литијум-диизопропиламид
Ph –	фенил
Me –	метил
MCPBA –	<i>мета</i> -хлоропероксибензоева киселина
Ac –	ацетил
Tf –	трифлат (трифлуорометансулфонат)
TMEDA –	тетраметилетилендиамин
<i>t</i> -Bu –	<i>терц</i> -бутил
PN –	пероксинитрит
DNK –	дезоксирибонуклеинска киселина
THF –	тетрахидрофуран
PNB –	пара-нитробензоат
DMF –	диметилформамид
Et –	етил
<i>n</i> -Pr –	<i>н</i> -пропил
DMAP –	4-диметиламинопиридин
Bz –	бензоил
Sec –	селеноцистеин
SeMet –	селенометионин
Bn –	бензил
Fmoc –	9-флуоренилметоксикарбонил
Py –	пиридин
GSH –	глутатион
BSA –	O,N-бистриметилсиллил ацетамид

# О П Ш Т И Д Е О

---

## Откриће селена и развој хемије органоселенових једињења

Jons Jacob Berzelius је 1818. године открио елемент селен<sup>1</sup> у остацима који су се таложили на дну оловних комора у току процеса производње сумпорне киселине. Селен је дуго времена сматран биолошки неинтересантним и неважним токсичним елементом. До значајног пораста интересовања за биохемијске и биолошке ефекте овог ретког елемента, дошло је после открића Schwurc-a и Foliz-a да се селен као микроелемент налази у многим бактеријама, сисарима и птицама.<sup>2</sup> Интензивније испитивање биохемијске улоге селена започело је 1973. године, када је откривено да се овај елемент налази у саставу два бактеријска ензима – формат-дехидрогеназе<sup>3</sup> и глицин-редуктазе.<sup>4</sup> У исто време је утврђено и да селен представља активни део антиоксидативног ензима глутатион-пероксидазе (GPx),<sup>5,6</sup> чиме је објашњено зашто је узрок многих болести управо недостатак селена.

После Berzelius-a, који се бавио проучавањем неорганских селенских једињења, 1847. године у групи професора F. Wohler-a је синтетисано прво органско селеново једињење – етилселенол.<sup>7</sup> Дуго година после овог открића, развој хемије органских селенових једињења је био успорен због проблема који су се јављали приликом пречишћавања, непријатног мириса као и нестабилности многих деривата. Тек 1970. године, откриће неких нових корисних реакција у овој области, разноврсност структура која је могла да се оствари употребом ових реакција, као и чињеница да су органска селенова једињења много мање токсична од неорганских, условљавају брз развој ове области науке.<sup>8</sup>

У току последњих година уложени су велики напори да се синтетишу стабилна органоселенова једињења која могу да се користе као антиоксидативни ензимски инхибитори, антитуморски и антиинфективни агенси, као и имуномодулатори. Многа органоселенова једињења су проучавана као биолошки модели природних ензима са антиоксидативном активношћу. Одређена фотоактивна органска једињења селена су успешно коришћена у фотодинамичкој терапији (PDT), која представља један од обећавајућих приступа за третирање различитих врста тумора. Остварен је и велики напредак у синтези органоселенских аналога биомолекула и испитивања њихове активности.

Из свих наведених разлога, дизајн и синтеза органоселенових једињења која испољавају биолошке активности и која могу бити коришћена као погодни модели за



испитивање механизма биоорганске хемије тренутно представља изазов како за примењену хемију, тако и за фармацеутске лабораторије. Имајући у виду значај и актуелност ове научне области, у оквиру овог дела рада биће направљен осврт на најважније представнике биолошки активних органоселенових једињења, као и синтезе неких од њих.

## **1. Хемија биолошки активних органоселенових једињења**

### **1.1. Органоселенова једињења као антиоксидативни агенси**

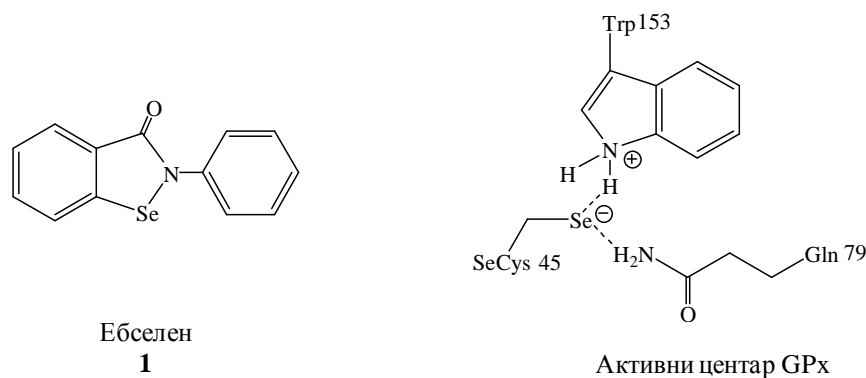
#### **1.1.1. GPx - имитатори**

Реактивне кисеоничне врсте (ROS), као што су супероксидни анјон или хидрокси радикали, уништавају кључне биолошке компоненте у организму и могу изазвати оштећења ћелијских мембрана.<sup>9,10</sup>

Стање које се јавља као последица неравнотеже између производње реактивних кисеоничних врста (ROS) и способности биолошких система да лако уклоне настале реактивне интермедијере или поправе настало оштећење назива се оксидативни стрес.

Да би се заштитили од ефекта оксидативног стреса, биолошки системи користе ензиме дехидрогеназе, супероксид-дизмутазе и глутатион-пероксидазе као антоксидативне системе. Било која функционална промена у овим ензимима може изазвати настанак канцера, кардиоваскуларних обољења и упала. Међу овим ензимима посебно место заузимају глутатион-пероксидазе захваљујући способности да катализују процес редукције хидропероксида.<sup>11</sup> Ова велика фамилија се састоји од 4 типа ензима и сви они садрже селен у активним центрима који им омогућава да испоље своју каталитичку активност.<sup>12-16</sup>

Када је откривено да ебселен (2-фенил-1,2-бензизоселеназол-3-(2H)-он) **1** поседује могућност да се укључи у редокс систем сисара на тај начин што имитира деловање активног центра ензима глутатион-пероксидазе<sup>17</sup> (Слика 1), дошло је до развоја у области синтезе органоселенових једињења која имитирају активност овог ензима *in vitro*.



**Слика 1**

Рад на дизајну и синтези нискомолекуларних катализатора који имитирају функцију природних ензима, имао је за резултат синтезу различитих GPx-модела као што су аналози ебселена, селенамиди, диселениди и друга слична једињења. Развој органоселенових једињења са антиоксидативном активношћу текао је углавном у два смера:

- а) једињења са директном селен-азот везом.
- б) једињења са неvezивним селен-азот и селен-кисеоник интеракцијама

***а) Једињења са директном селен-азот везом***

Многа органоселенова једињења са директном селен-азот везом у својој структури испољавају јаку антиоксидативну активност. Најзначајнији представник ове класе једињења је ебселен.

Синтеза ебселена је била изазов за органске хемичаре још откако су га 1924. године први пут синтетисали Lesser и Weiss.<sup>18</sup> Прва синтеза је остварена тако што је 2,2'-диселенобис-бензојева киселина претворена у селенил-хлорид, који је третиран са анилином да би се добио ебселен.

Много ефикаснији метод је увео Engman који је искористио реакцију органолитијумових једињења са бензанилидом, праћену увођењем селена у добијени молекул и оксидативном циклизационом реакцијом (Схема 1).<sup>19</sup>

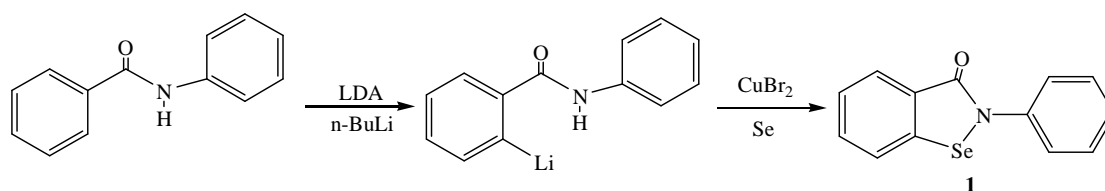
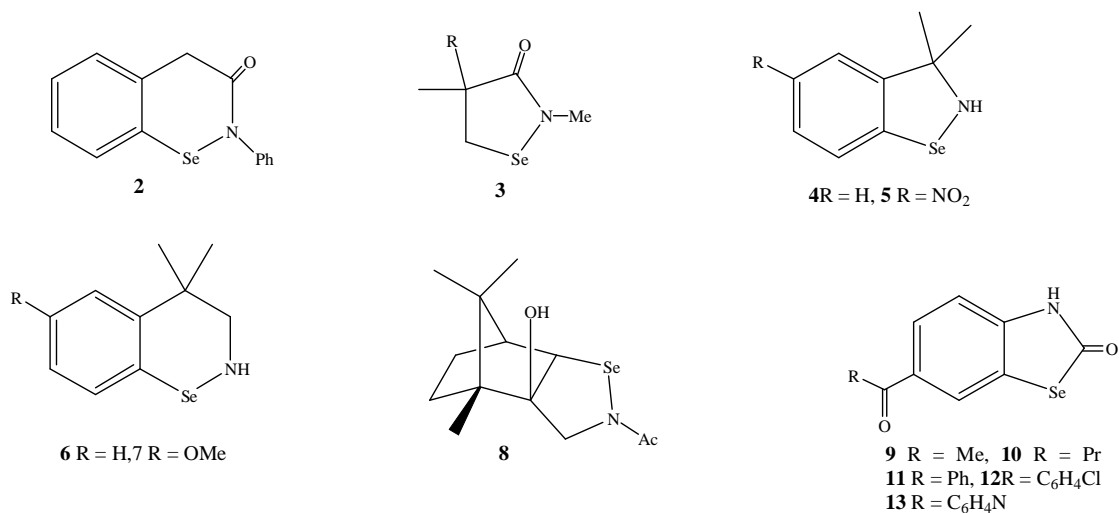


Схема 1

Велико интересовање за ебселен потиче и од чињенице да је, за разлику од великог броја органоселенових једињења, нетоксичан у фармаколошки активним концентрацијама. Разлог релативне нетоксичности овог једињења лежи и у чињеници да се селен који се налази у његовом саставу не ослобађа у току биотрансформација, тј. није биодоступан.<sup>20</sup> Зато и не изненађује чињеница да се ебселен налази у трећој фази клиничких испитивања у Јапану.

После открића ебселена неколико истраживачких група је синтетисало његове аналоге и деривате (Слика 2). У циљу побољшања реактивности и растворљивости ебселена, модификована је његова основна структура тако што је вршена супституција различитим групама на ароматичном делу молекула, као и кроз изостерна премештања. 1992. Године група професора Renson-а је синтетисала хомолог ебселена **2** у чију је структуру уведена додатна метиленска група.<sup>21</sup> Једињење **2** у својој структури поседује селен-угљеник ароматичну везу која спречава ослобађање селена и на тај начин смањује токсичност овог деривата, а такође и селен-азот везу која је одговорна за антиоксидативну активност. Reich је објавио синтезу селенамида **3**.<sup>22</sup> Слично ебселену, за селеназолин **4** је утврђено да штити ћелије ендотела од токсичних хидропероксида.<sup>23</sup> Проучавањем ефекта супституената на активност дошло се до закључка да супституција са електрон-привлачним групама у пара положају у односу на селен смањује антиоксидативну активност. На пример, GPx активност једињења **5** је око два и по пута мања него једињења **4**.<sup>23</sup> С друге стране, увођење додатне метиленске групе у хетероцикле повећава каталитичку активност. Једињење **6**, које садржи шесточлани хетероциклични прстен у структури је очекивано много активније од полазног једињења. Супституција електрон-донорским групама у једињењу **6** није условила повећање активности, тако да је активност једињења **7** идентична полазном једињењу.



Слика 2

Back и Dusk су објавили да циклични селенамид **8** који је добијен од камфора испољава слично GPx дејство као ебселен.<sup>24</sup> Синтеза овог једињења је представљена на Схеми 2.

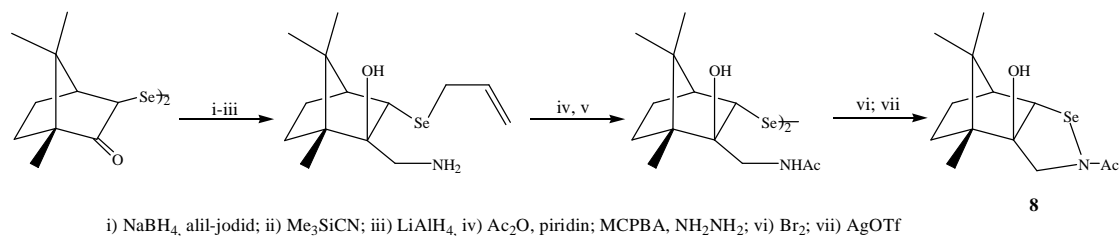


Схема 2

Селенамид **8** је синтетисан из диселенида камфора, који такође испољава активност имитатора глутатион-пероксидазе. Амино-супституисани диселенид је добијен помоћу трансформације amino-алкохолног дела молекула, праћене оксидацијом одговарајућег селеноксида и спонтаног [2,3]-сигматропног премештања. Третирање диселенида са бромом и сребро-трифлатом дало је као резултат селенамид **8** у високом приносу.

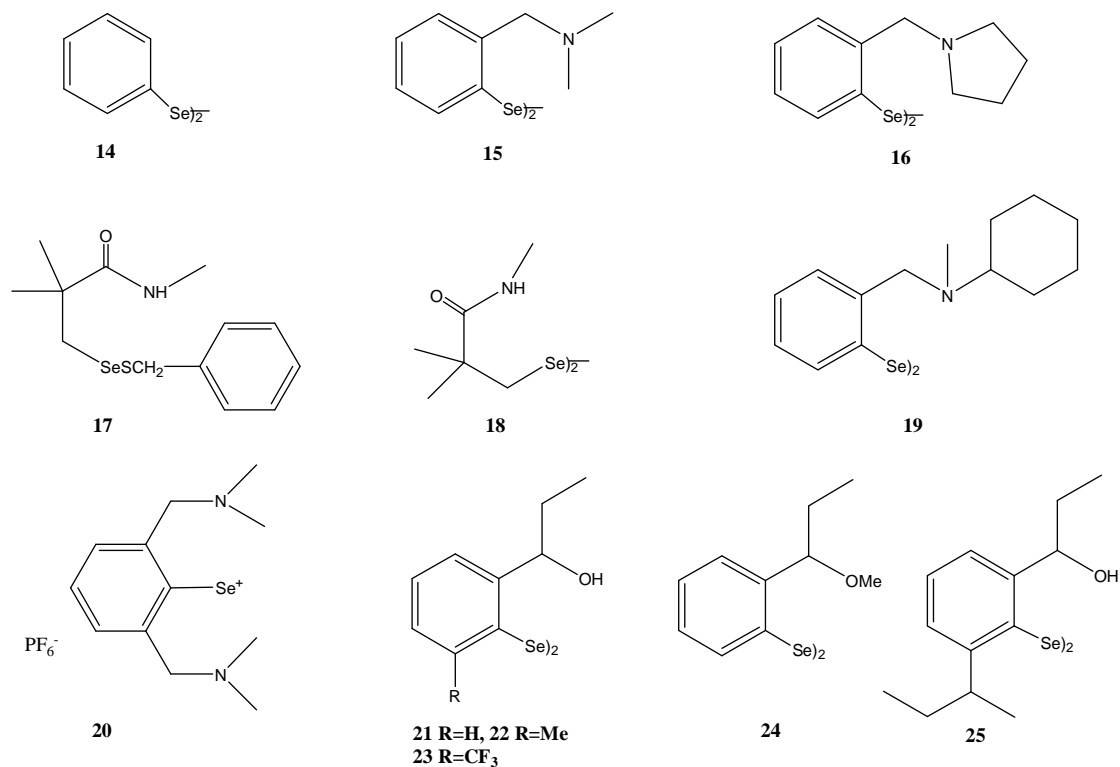
Сви имитатори активности ензима глутатион-пероксидазе са директном селен-азот везом су синтетисани под претпоставком да ензим GPx има цикличну

селенамидну структуру у свом оксидованом облику. Значај директне селен-азот везе за антиоксидативну активност органоселенових једињења доказао је Galet тако што је испитивао GPx активност серије 1,3-бензизоселеназолина **9-13** који у структури садрже селен и азот, али не директно везане.<sup>25</sup> Сва испитивана једињења нису испољила антиоксидативну активност под различитим експерименталним условима испитивања, чиме је потврђено да је за антиоксидативну активност непоходно присуство селен-азот везе.

### *б) Једињења са селен-кисеоник и селен-азот неvezивним интеракцијама*

Још један начин имитирања интеракција у GPx дизајну јесу једињења у којима селен није директно везан за хетероатом (N или O), али је позициониран у његовој непосредној близини. У случају ових једињења се очекују слабе селен-азот или селен-кисеоник неvezивне интрамолекуларске интеракције.

Када је откривено да дифенилдиселенид **14** испољава умерену GPx-активност,<sup>26</sup> срушена су дотадашња уверења да је за антиоксидативну активност потребна селен-азот директна веза и дошло је до развоја метода за синтезу једињења са Se-Se- везом (Слика 3). Први интересантни подаци у овој области долазе од групе професора Wilsona, који су показали да деривати диселенида **15** и **16** који садрже базну аминок групу у близини селена испољавају јаку GPx активност. Позитиван ефекат аминок групе на активност ових једињења може се приписати деловању базног азота из аминок групе који активира Se-Se везу за оксидативно раскидање. Ови резултати удружени са запажањем Reich-а и сарадника да селенил сулфид **17** и диселенид **18** испољавају антиоксидативну активност само у присуству јаких база воде до синтезе једињења **19** и **20**<sup>27,28</sup> са селен-азот интеракцијама и једињења **21-25** са селен-кисеоник интеракцијама.<sup>29</sup>



Слика 3

Синтеза диселенида **21-23** и **25** који садрже –ОН групу је остварена из хиралног алкохола помоћу реакција орто-депротоновања и третирања са елементарним селеном (Схема 3).

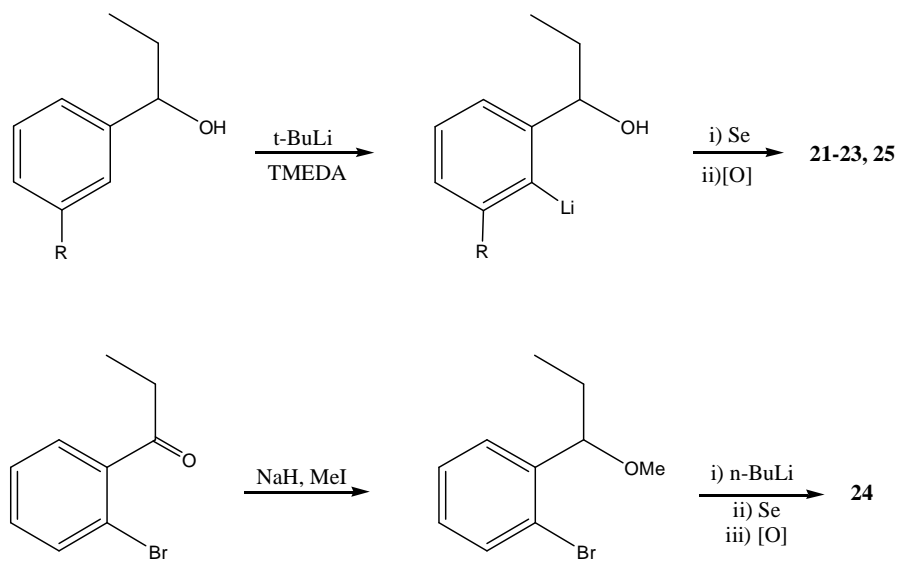
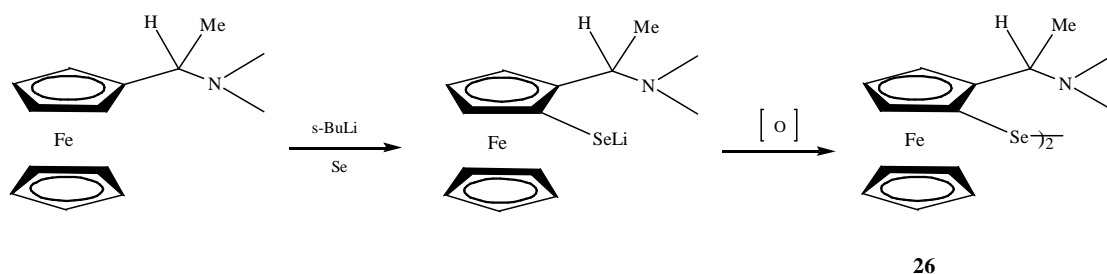


Схема 3

Диселенид **24** је добијен из бромо-прекурсора који је добијен помоћу хиралне редукције 2-бромо кетона и алкиловања хидрокси групе.<sup>30,31</sup>

За каталитичку активност ових једињења заслужне су селен-кисеоник неvezивне интеракције, и ако се очекивало да ће бити слабије него одговарајуће интеракције са азотом.

Када је откривено да су диселениди, који поседују јаке селен-азот интрамолекулске интеракције, мање активни од оних који имају стерно заштићену базну амино групу, Singh је објавио да редокс активни дифероценил-диселениди који садрже базну NH<sub>2</sub> групу близу селена, обезбеђују јаку GPx активност.<sup>32</sup>

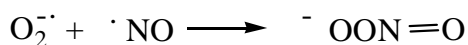


**Схема 4**

Ова једињења су синтетисана помоћу дијастереоселективне реакције комерцијалних R- и S-1-диметил-аминоетилфероцена са *s*-BuLi, праћене додавањем елементарног селена и ваздушном оксидацијом.<sup>33</sup> (Схема 4.) Јака антиоксидативна активност ових једињења се може објаснити удруженим ефектом редокс-активних фероценил- и интерно-хелатираних амино група.

### 1.1.2. Органоселенова једињења у заштити од јаког биолошког оксиданса - пероксинитрита

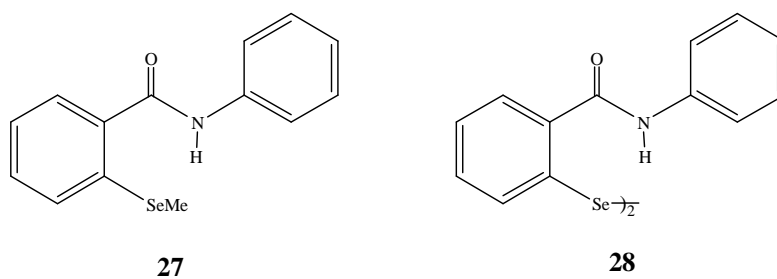
Под физиолошким условима два релативно нереактивна, али биолошки важна слободна радикала - супероксид и нитритни оксид, могу да се комбинују и створе пероксинитрит (PN) (Схема 5).<sup>34,35</sup>



**Схема 5**

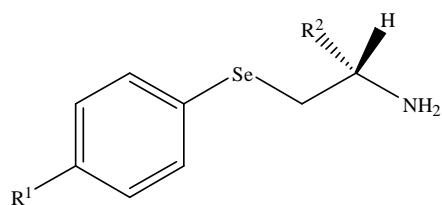
PN се сматра јаким биолошким оксидансом који изазива DNK оштећења и покреће липидну пероксидацију у биомембранама или липопротеинима мале густине. PN такође дезактивира велики број ензима. Селенопротеини, такви као што су GPx и селенопротеин P, имају заштитну улогу која се испољава кроз њихову способност да редукују PN врсте.<sup>36,37</sup> Инхибиција ослобађања ових слободних радикалских врста у Kupffer-овим ћелијама пацова (ћелије јетре) коју обезбеђује ебселен дала је наду за синтезу и других органоселенових једињења која испољавају потенцијалну способност у заштити од PN.<sup>38</sup>

Једињење **27**, за које се дуго сматрало да је неактивни метаболит ебселена реагује са PN много брже него са H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.<sup>39</sup> Такође и друге врсте органоселенових једињења као што је диселенид **28** могу функционисати као антиоксиданси у ћелијама (Слика 4).<sup>40</sup>



**Слика 4**

Фениламиноетилселениди **29-34** који испољавају антихипертензивну активност, такође имају заштитну улогу у одбрани против пероксинитрита (Слика 5).<sup>41</sup> Супституција алкилног дела ланца не утиче на брзину оксидације, док промена пара супституента ароматичног прстена значајно повећава активност ових једињења.



**29** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H

**30** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Me

**31** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H

**32** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = Me

**33** R<sup>1</sup> = F, R<sup>2</sup> = H

**34** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = H

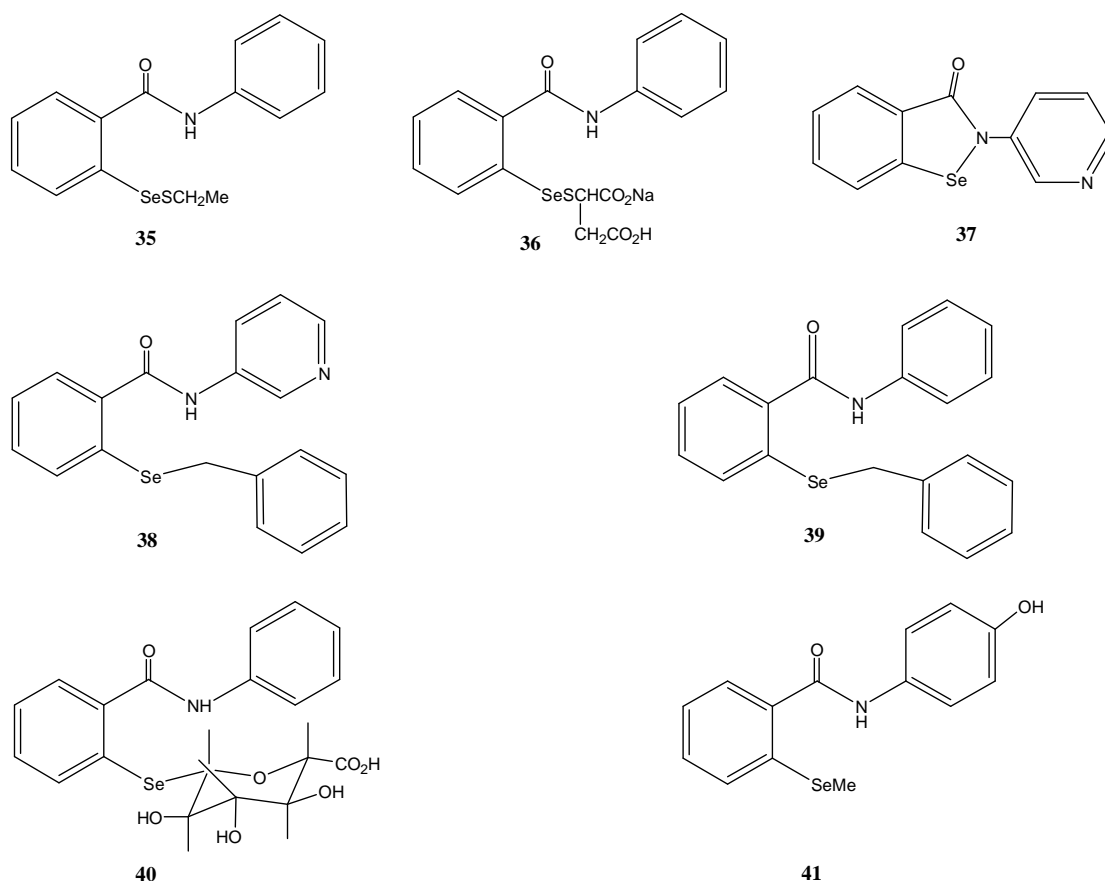
**Слика 5**



### 1.1.3. Липидна пероксидација

Реактивне кисеоничне врсте могу реаговати са свим биолошким макромолекулима као што су липиди, протеини, нуклеинске киселине и угљени хидрати. Ова реакција ствара други радикал који може реаговати са макромолекулима и изазвати ланчану реакцију. Незасићене масне киселине су посебно осетљиве на овај процес. Одузимање водоника из масних киселина иницира процес липидне пероксидације. Велики број производа липидне пероксидације могу реаговати са цистеином или базним аминокиселинама, као што је хистидин.<sup>42</sup>

Недавно је проучаван ефекат ебселена и његових аналога **35-41** на ефекте липидне пероксидације (Слика 6). Међу испитиваним једињењима, ебселен има најјачи антиоксидатни капацитет, јер испољава заштитно дејство при веома ниским концентрацијама.

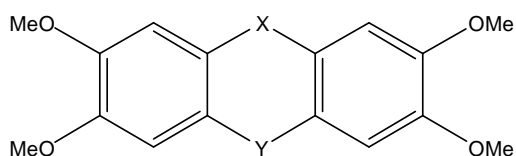


Слика 6

Једињења **35-37** испољавају активности које се могу поредити са онима добијеним од ебселена, док је селен-бензиловани облик **38** мање активан. Супституција

у пара-положају фенилног прстена у **41** повећава активност. За N-фениламин-2-(глукуронилселено)бензоеве киселине **40** је такође утврђено да испољава значајну антиоксидативну активност.<sup>43</sup>

Такође је испитивана антиоксидатна активност дибензо[1,4]дихалкогена **42-44** (Слика 7).<sup>44</sup> Дошло се до закључка да активност ових једињења зависи од њиховог оксидационог потенцијала и да им је антиоксидативна способност утолико већа што им је редокс потенцијал мањи.



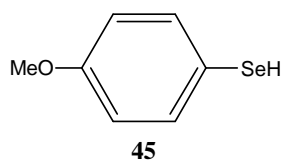
- 42** X = Se, Y = O  
**43** X = Se, Y = S  
**44** X = Se, Y = Se

Слика 7

## 1.2. Органоселенова једињења као антитуморски агенси

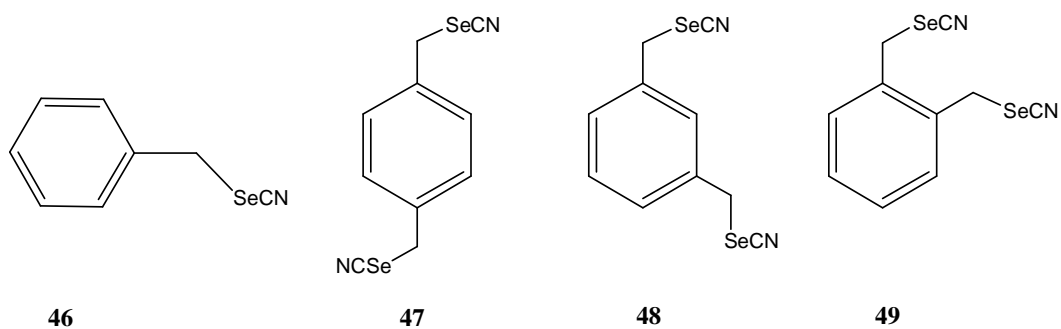
Примена органоселенових једињења у превенцији од тумора је фасцинантно поље истраживања за науку. Органска селенова једињења су се показала као ефикасни антитуморски агенси на различитим моделима тумора, како онима који настају спонтано, тако и на туморима насталим као последица деловања неких хемијских агенаса.<sup>45-47</sup> Неколико епидемиолошких истраживања је потврдило активност селена у области заштите од канцера. Органоселенова једињења која су у почетку синтетисана да би се испитивала њихова антитуморска активност су углавном били аналози истих једињења са сумпором чија је активност већ била позната.

Испитивање антитуморске активности органоселенових једињења је започело са *p*-метоксибензенселенолом **45** за који је откривено да инхибира хепатокарценогенезу на моделу пацова без испољене токсичности (Слика 8).



Слика 8

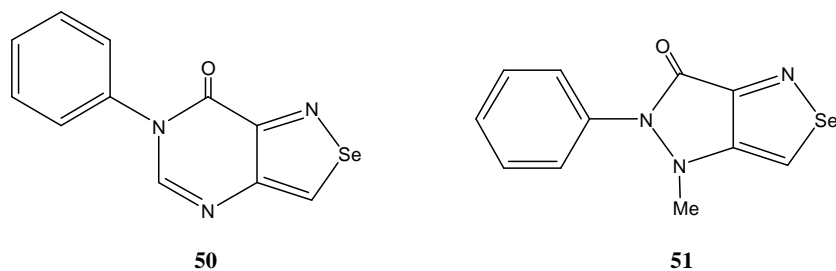
Како органоселенова једињења која су почетку била синтетисана као анализи сумпорних једињења са познатом антитуморском активношћу нису испољила ни већу ефикасност, нити мању токсичност у односу на полазна једињења, развој ове области истраживања је био успорен, све док скорија примена нових једињења није дала добре резултате. Једна од важнијих класа органских селенових једињења са антитуморском активношћу јесу ароматични селеноцијанати (Слика 9).



Слика 9

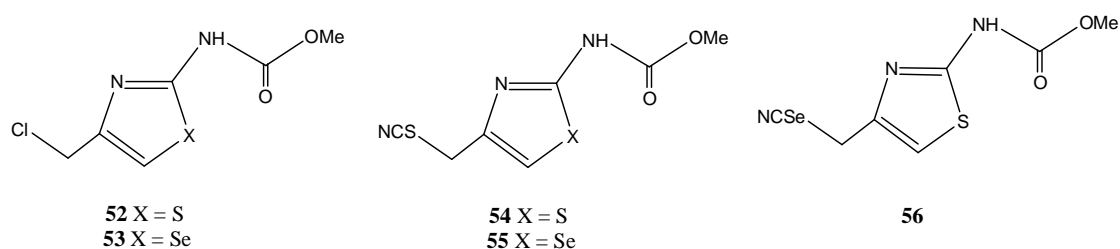
Након испитивања антитуморске активности *p*-метоксибензенселенола, Reddy и сарадници су објавили да 1,4-фениленебис(метилени)и **46-49** испољавају антитуморску активност на туморе дебелог црева индуковане азоксиметаном<sup>49,50</sup> и тумор дебелог црева индукован 7,12-диметил-бенз-( $\alpha$ )-антраценом.<sup>51</sup> Да би се редуковала испарљивост једињења **46**, у пара положај је уведена друга метиленселеноцијанатна група при чему је добијен 1,4-фениленбис (метилени)селеноцијанат **47**. Ефекат једињења **47** и његових *орто*- и *мета*-изомера је такође испитиван на ксенобиотичким ензимима *in vivo* на женкама пацова.<sup>52,53</sup> Испитивање је показало да је *орто*-изомер **49** много ефикаснији од осталих изомера.

Способност контроле тумора испољили су и неки петочлани циклични системи који имају селен у структури. Потрага за новим антитуморским агенсима је резултирала у успешном развоју два клинички ефикасна агенса-6-фенил-7(6*H*)-изоселеназоло-[4,3-*d*]пиримидона **50** и 4,5-дихидро-4-метил-6-оксо-5-фенил-6*H*-пиразоло[4,5-*c*]изоселеназола **51** (Слика 10).<sup>54</sup> Ова једињења су тестирана као антитуморски агенси за хелијску линију леукемије Р388.



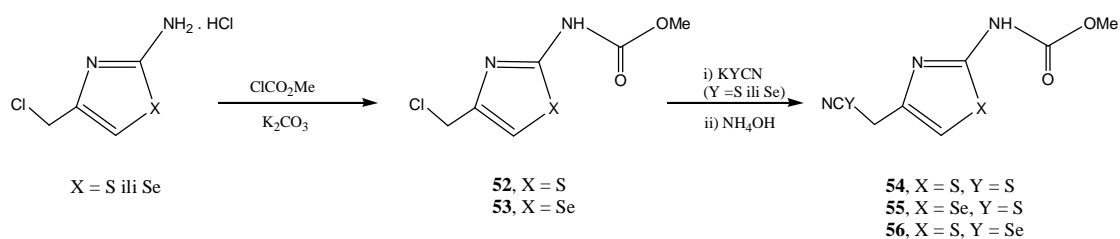
**Слика 10**

Неки 2,4-дисупституисани тиазоли и селеназоли су такође синтетисани да би им се испитивала антипролиферативна активност *in vitro* (Слика 11).<sup>55,56</sup>



**Слика 11**

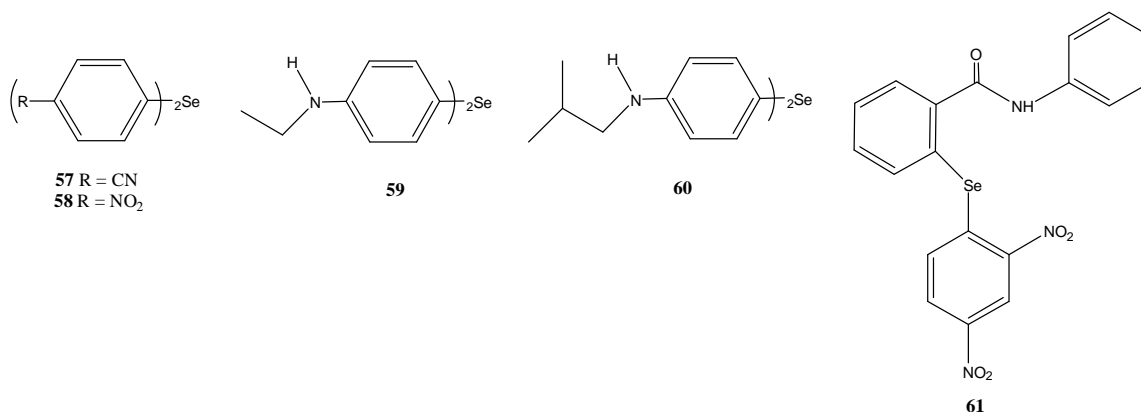
Синтеза једињења **52-56** је представљена на Схеми 6.



**Схема 6**

Испитивања су показала да је присуство изотиоцијанатног или изоселеноцијанатног органског дела молекула на положају 4 неопходно за антипролиферативну активност ових једињења.

Скорија истраживања су показала да постојање цикличне структуре у молекулу органоселенових једињења није предуслов за антипролиферативну активност, већ да такву активност могу показати и нека једињења као што су алкил-, арил- и диарил-селениди.<sup>57-59</sup>



Слика 12

Једињења **57-61** (Слика 12) су испитивана на основу претпоставке да многи антиоксиданси такође испољавају и антитуморске особине у *in vivo* системима. Потврђено је да заиста њихова антитуморска активност зависи од вредности редокс потенцијала и GPx активности.

Као један од антитуморских органоселенових лекова, испитивано је и једињење (1,2-[бис(1,2-бензоизоселеназолон]-3(2H)-кетон)етан **62**, познатије као етаселен. Ово једињење је посебно испитивала група професора Zeng-a из Кине, како у *in vitro*, тако и у *in vivo* условима и доказано је да испољава значајну антитуморску активност на различитим моделима тумора са мало испољене токсичности. За синтезу овог једињења искоришћена је реакција 2-хлороселенобензоил хлорида са етилендиамином (Схема 7).<sup>60,61</sup> Етаселен се налази у првој фази клиничких испитивања у Кини.

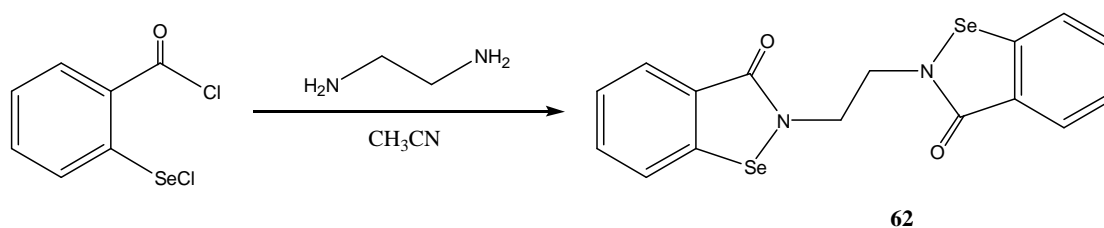
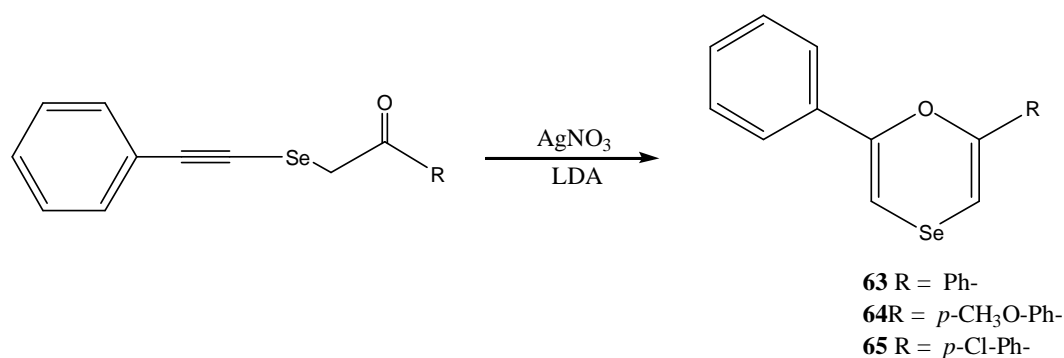


Схема 7

Још једна група структурно јединствених једињења која испољавају антитуморску активност су 1,4-оксаселенини. Објављена је синтеза неколико деривата ових једињења **63-65**, од којих **65** испољава инхибиторски ефекат на пролиферацију ћелија канцера и индуктивни ефекат на ране стадијуме апоптозе (Схема 8).<sup>62</sup>

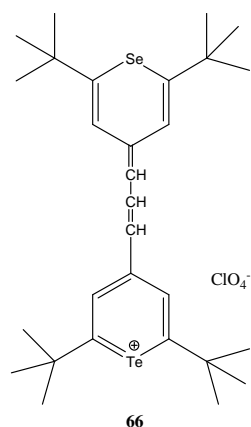


**Схема 8**

### 1.2.1. Органоселенова једињења у фотодинамичкој терапији канцера (PDT)

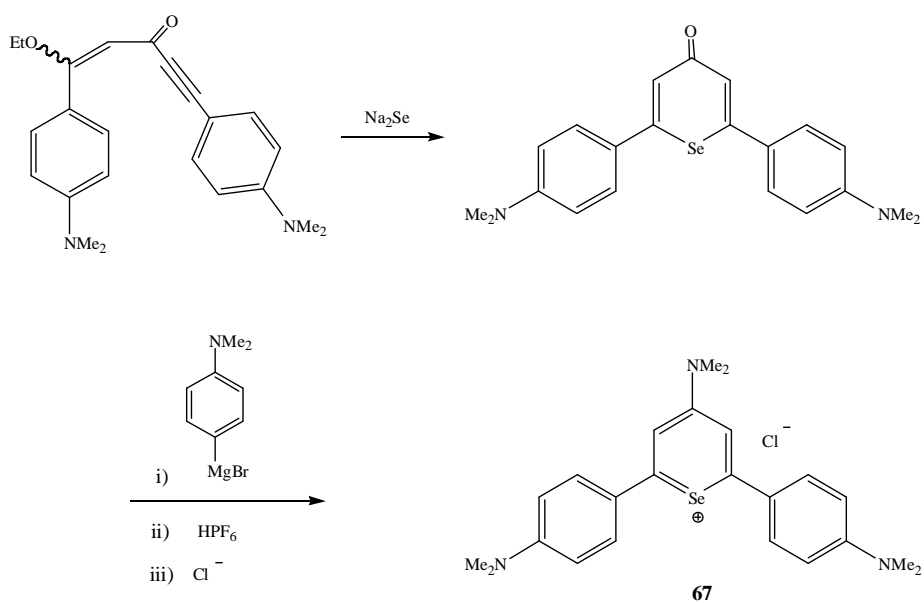
Фотодинамичка терапија је метода која се користи у клиничке сврхе за третирање различитих врста обољења, укључујући и малигне канцере.<sup>63-65</sup> У неким земљама PDT се користи за третирање канцера плућа, дигестивног и урогениталног тракта.<sup>66-68</sup> Ова метода се заснива на активирању одређених једињења – тзв. боја са светлешћу одређене таласне дужине. На овај начин активирано једињење (фотосензибилизатор) производи цитотоксични реагенс у ћелији тумора и уништава је кроз процес апоптозе или некрозе. Овај фотохемијски процес је јако ефикасан у уништавању ћелија тумора. Идеалан фотосензибилизатор треба да апсорбује светлост у црвеном делу спектра између 700-900 нанометара, у оквиру које светлост продире у ткива.

Интересовање за увођење селена и осталих халкогена у овај тип једињења потиче од чињенице да пажљивим мењањем халкогена, таласна дужина може да се подешава између 200 и 800 nm.<sup>69-71</sup> Типичан пример боје која садржи селен у својој структури је липофилна катјонска боја **66** које испољава изузетну способност да се акумулира у електронегативном окружењу митохондријалне мембране (Слика 13).<sup>72</sup>



**Слика 13**

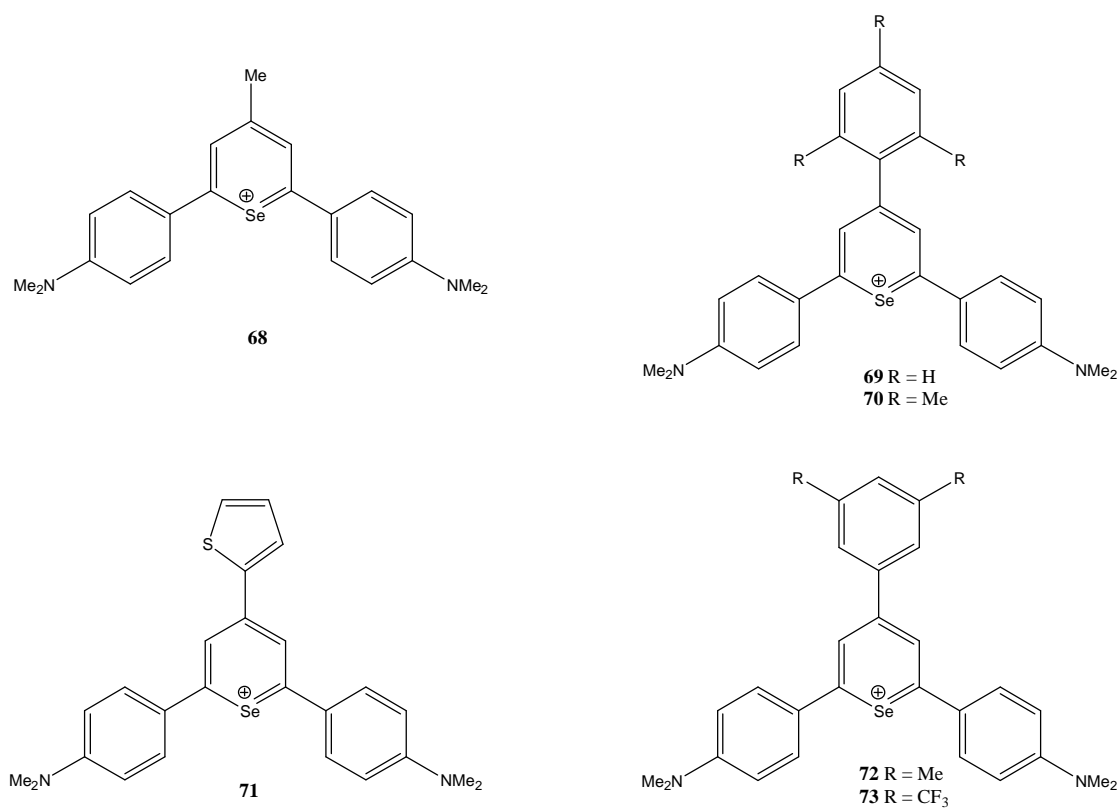
Скорије је за селенопирилијум боју **67**, која поседује 4-(диметиламино)фенил супституенте на положајима 2-, 4- и 6- објављено да *in vitro* испољава сензитиваторске карактеристике за PDT третирање канцера.<sup>73</sup> Синтеза овог једињења је представљена на Схеми 9.



**Схема 9**

Као наставак овог истраживања, синтетисане су неке симетричне и несиметричне селенопирилијум боје и испитиване су њихове фотосензитивне особине

(Слика 14). Међу овим дериватима, једињење **70** је обећавајући фотосензитизер *in vitro* за COLO-26 ћелијску линију.<sup>74</sup>



Слика 14

Несиметричне органоселенове боје **74** и **75** које могу да се користе у PDT терапији су добијене од фенилпропаргил алдехида као што се може видети на Схеми 10.



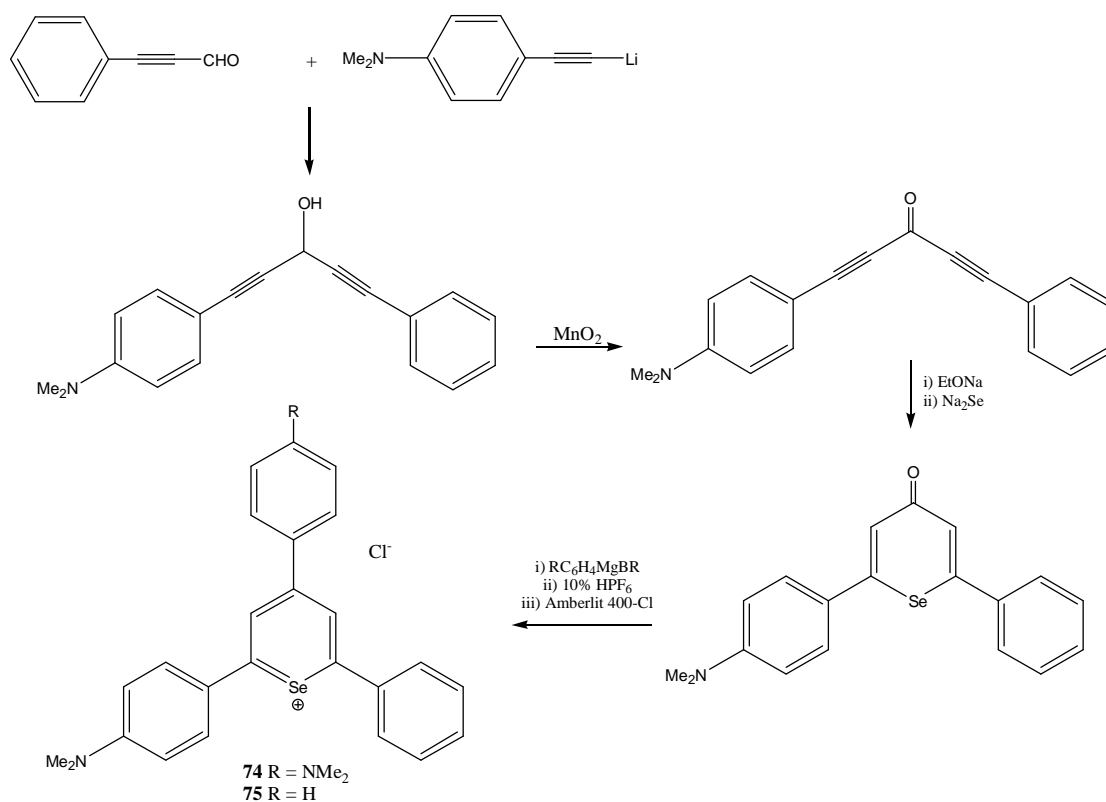
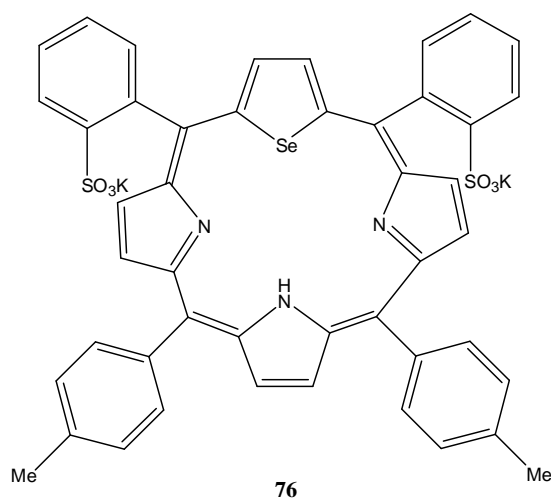


Схема 10

Модификација језгра порфирина помоћу увођења селена на место једне или две пирул -NH групе дала је идеју за синтезу нових хетероцикличних једињења која могу да се користе у PDT. 5,20-bis(*p*-толил)-10,15-bis(*O*-сулфофенил)-21-селенопорфирин **76** је синтетисан уз помоћ ове методологије и успешно коришћен у PDT (Слика 15).<sup>75</sup>



Слика 15

### 1.3. Антибактеријски и антигљивични органоселенови лекови

Иако су многа органоселенова једињења активнија као антибактеријски и антигљивични агенси од одговарајућих сумпорних аналога, ниједно од ових једињења није у комерцијалној употреби. Ебселен испољава антибактеријску активност против бактерије *Staphylococcus aureus* и сматра се да ова активност ебселена потиче од интеракције са тиолним групама.<sup>76</sup>

Откриће  $\beta$ -лактама антибиотика у раном 20. веку представља прекретницу у борби против патогених бактерија. Ови релативно јефтини и јако ефикасни полусинтетички производи су постали важно полазиште антиинфективне терапије претходних година.<sup>77</sup> У оквиру ове групе антибиотика налазе се деривати пеницилина-пенами и пенемаи, цефалоспорина-цефеми, монобактами и карбапенемаи.

Прва синтеза  $\beta$ -лактама који садрже селен у структури изведена је 1986. у истраживачкој групи Perrone-a.<sup>78</sup> Они су синтетисали 2-селенапенем **77** помоћу реакције циклизације хлоро-3,4-азетидинона са натријум селенидом, праћене депротекцијом *p*-нитробензил групе (Схема 11). Иако је ово био велики напредак за органску селенову хемију, антибактеријска активност овог једињења је била знатно мања од активности одговарајућих сумпорних аналога.

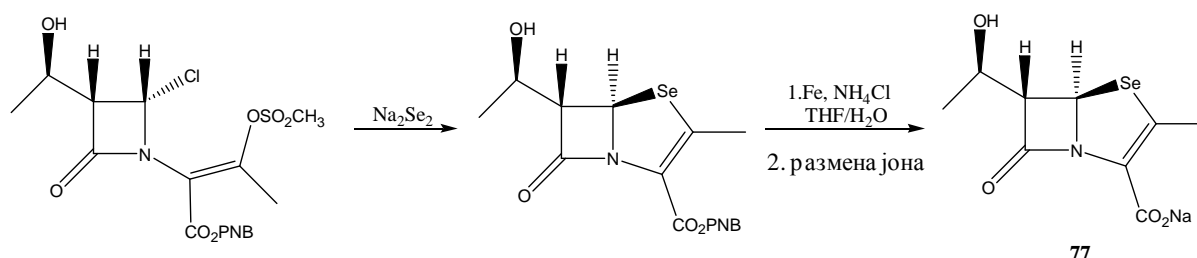
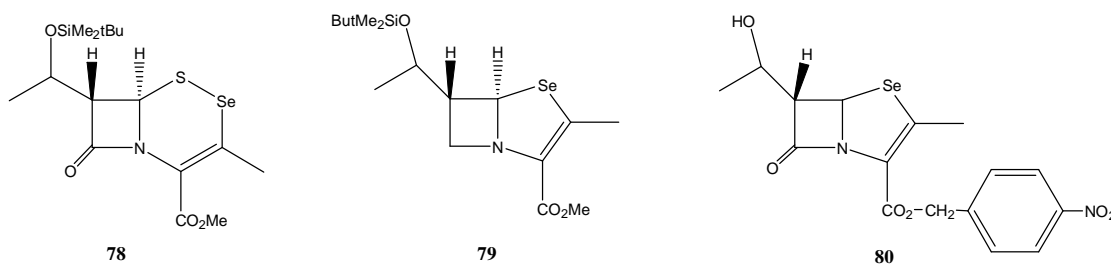


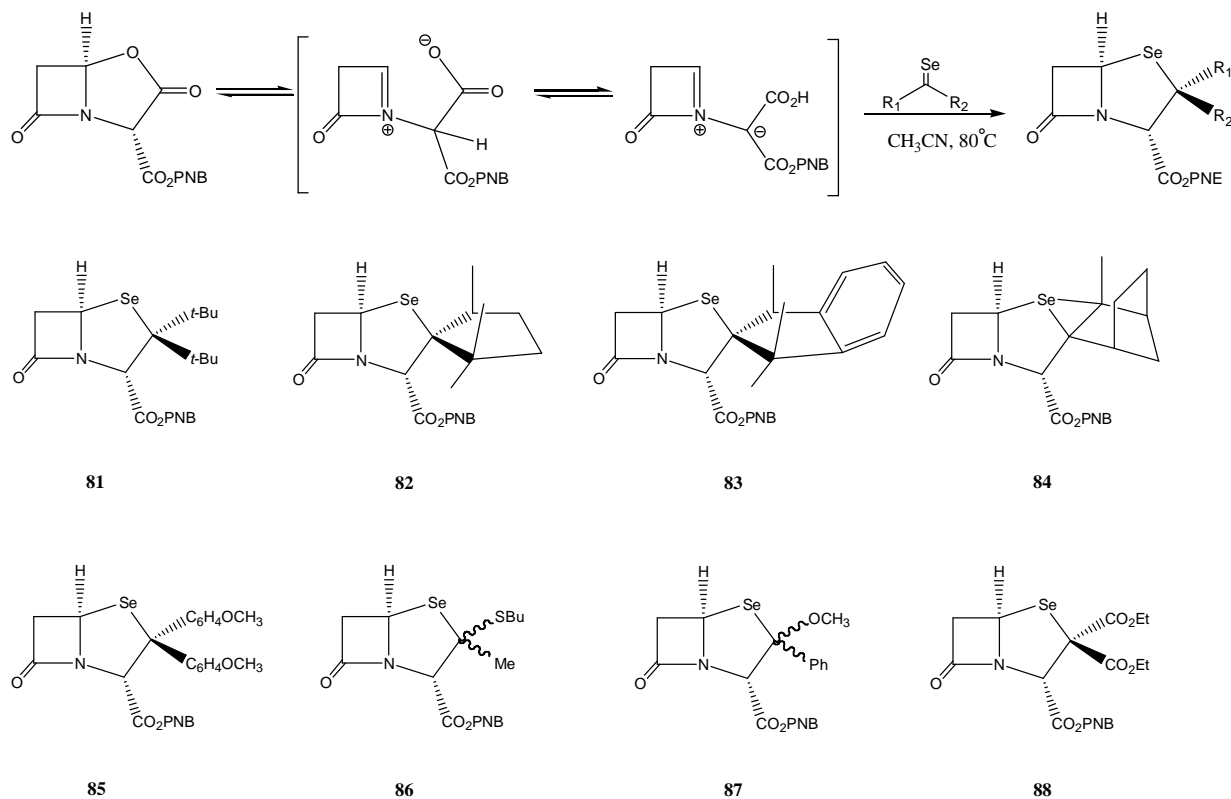
Схема 11

Уз помоћ исте методологије извршена је и синтеза извесних селенацефема и делта-1-селенапенама **78-80** (Слика 16).



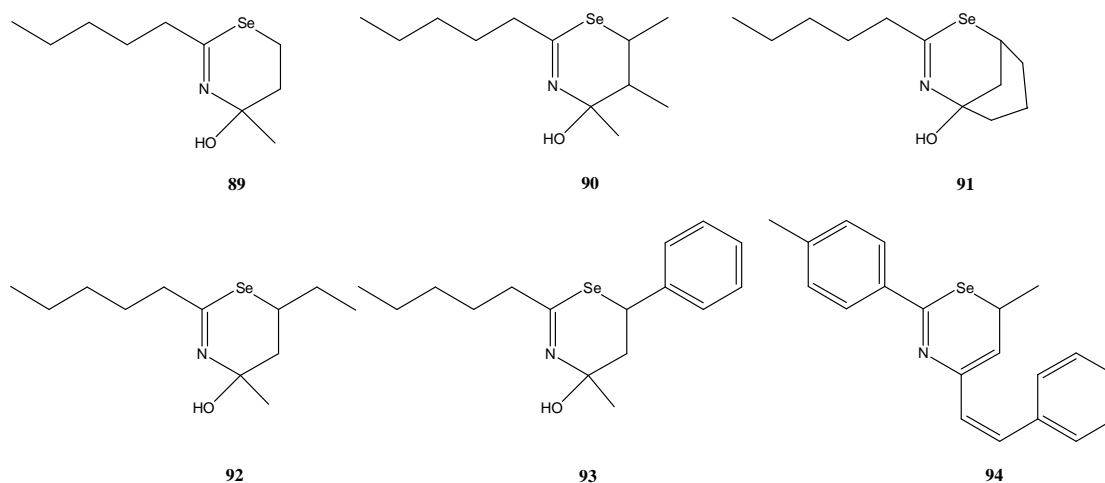
Слика 16

Недавно је развијена азометин-илидна стратегија за синтезу селенапенама.<sup>79,80</sup> Третирање оксазолидинона са различитим 2π–диполарофилима као што су селенокетони, селено- и селенотио естри води до формирања С-2 супституисаних селенапенама **81-88** (Схема 12).



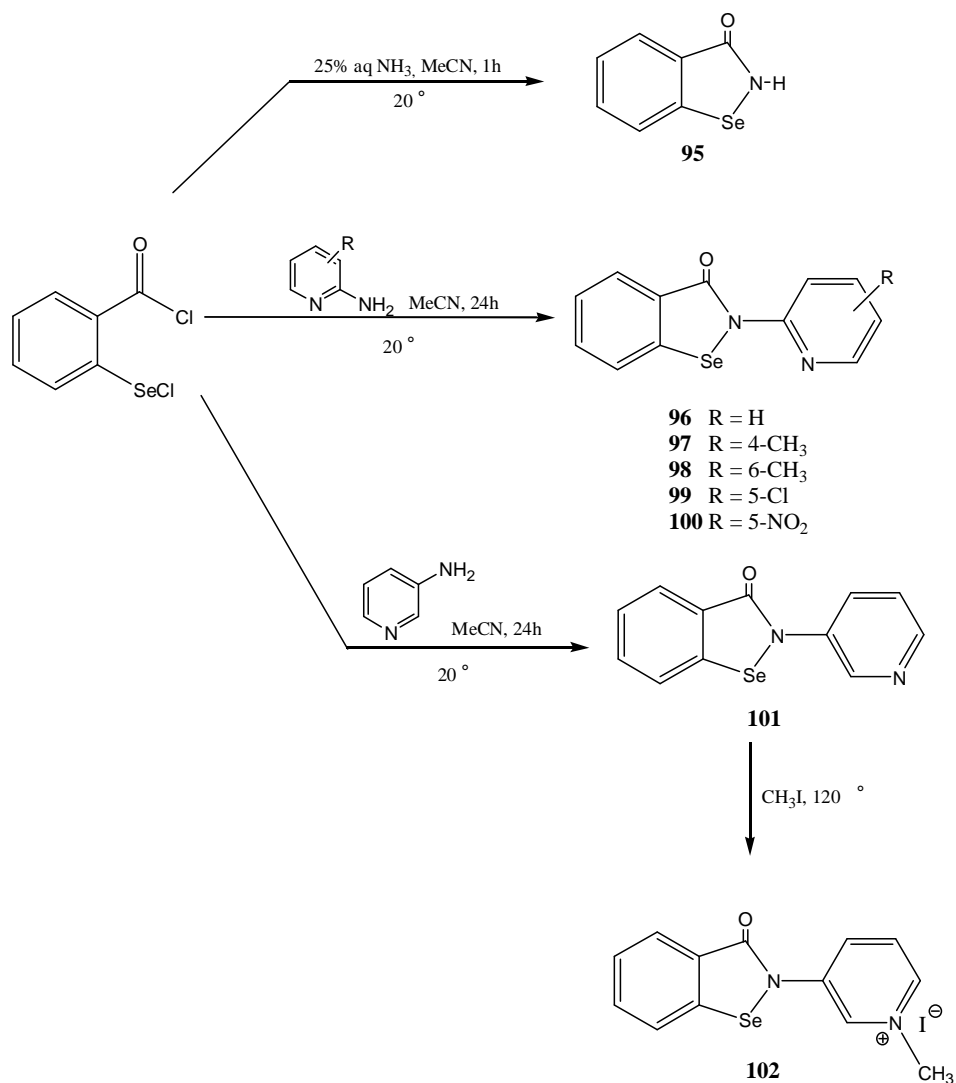
**Схема 12**

1,3-селеназин деривати који не поседују супституенте у положају С-5 и С-6 шесточланог прстена такође могу бити добри супстрати за испитивање антибактеријске активности. Објављено је и да неколико 4*H*-5,6-дихидро-1,3-селеназина **89-94** испољавају активност против *Escherichia coli* као Gram-негативне бактерије и *Staphylococcus aureus* као Gram-позитивне бактерије (Слика 17).<sup>81</sup>



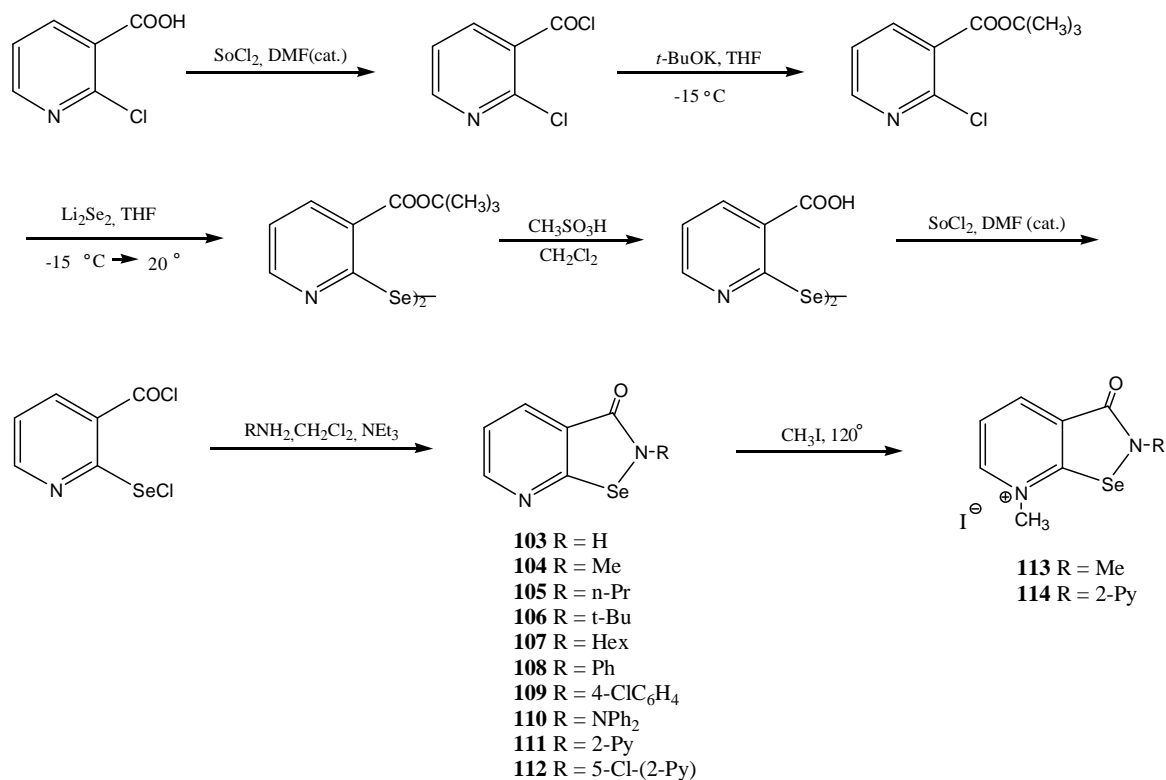
Слика 17

Различити азааналози ебселена су синтетисани као обећавајући антимиљробни и антивирални агенси.<sup>82,83</sup> Несупституисани бензоизоселеназол-3-(2H)-он **95** је добијен третирањем 2-хлороселенобензоил хлорида са амонијаком и коришћен је као референтно једињење. Исти овај хлорид у реакцији са различитим 2-амино пиридинима даје 2-(2-пиридил)бензизоселеноазол-3(2H)-оне и са 3-аминопиридином - 2-(3-пиридил)бензизоселеназол-3(2H)-оне као што је приказано у Схеми 13. Једињење **101**, при загревању са метил-јодидом у вишку даје метјодид **102**.



**Схема 13**

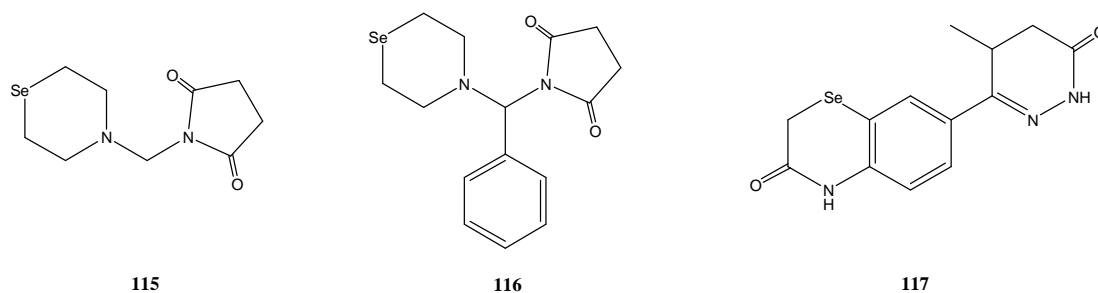
Метода за синтезу 7-азабензисоселеназол-3(2H)-она **103-114** је заснована на трансформацији 2-хлороникотинске киселине у 2-(хлороселено)никотинил хлорид и тандемске реакције ациловања-селеновања примарне амино-групе аминоканана и аминокарена (Схема 14).



#### Схема 14

За нека од ових једињења је откривено да *in vitro* испољавају јаку инхибиторску и цитостатичку активност за *Herpes simplex* вирус типа 1 - HSV-1 (**95, 96, 100, 102, 103-112**) и *Encephalomyocarditis* вирус - EMCV (**95, 100, 103-108, 113, 114**). Једињења **95, 102** и **103-107, 112** испољавају значајну активност против Gram-позитивних бактерија (*Staphylococcus aureus* и *Bacillus*) *in vitro*, док нека од њих инхибирају раст патогених квасаца (*Candida albicans*) (**103, 104**) и гљивица (**103-108**). Једињење **104** делује на филаменте гљивица, таквих као што су *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum* и *Penicillium citrium*.

Трансформација морфолина, као типичних представника једињења са бактерицидном и фунгицидном активношћу, дала је идеју за синтезу одговарајућих селенових аналога и испитивање њихове антибактеријске активности. Деривати селеноморфина су синтетисани помоћу Manich- реакције и испитиван је њихов ефекат на раст *Staphylococcus aureus* микрокалориметријски.<sup>84,85</sup> Добијени резултати указују да антибактеријска активност опада од **115** према **117** (Слика 18).



Слика 18

Извршена је и синтеза селеновог аналога беморадана **117**,<sup>86</sup> који је познати фосфодиестарски инхибитор, као потенцијалног антибактеријског агенса (Схема 15). Нажалост, супституција селеном у беморадану није утицала на повећање антибактеријске активности.

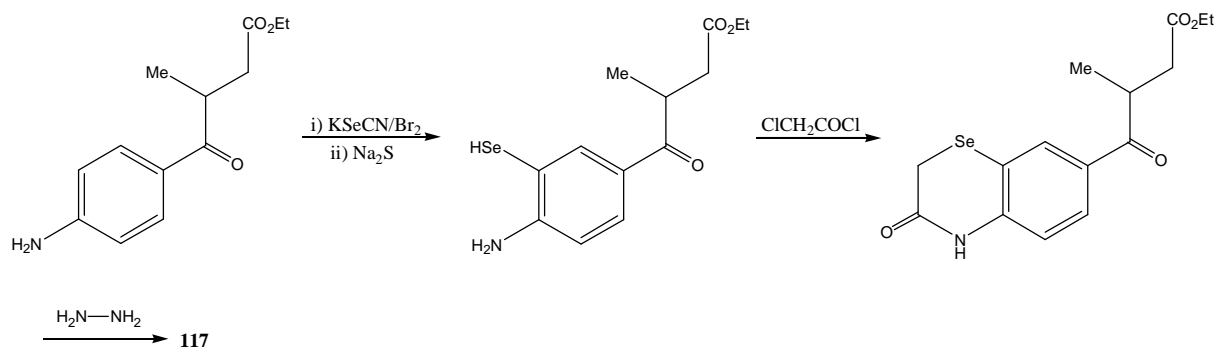


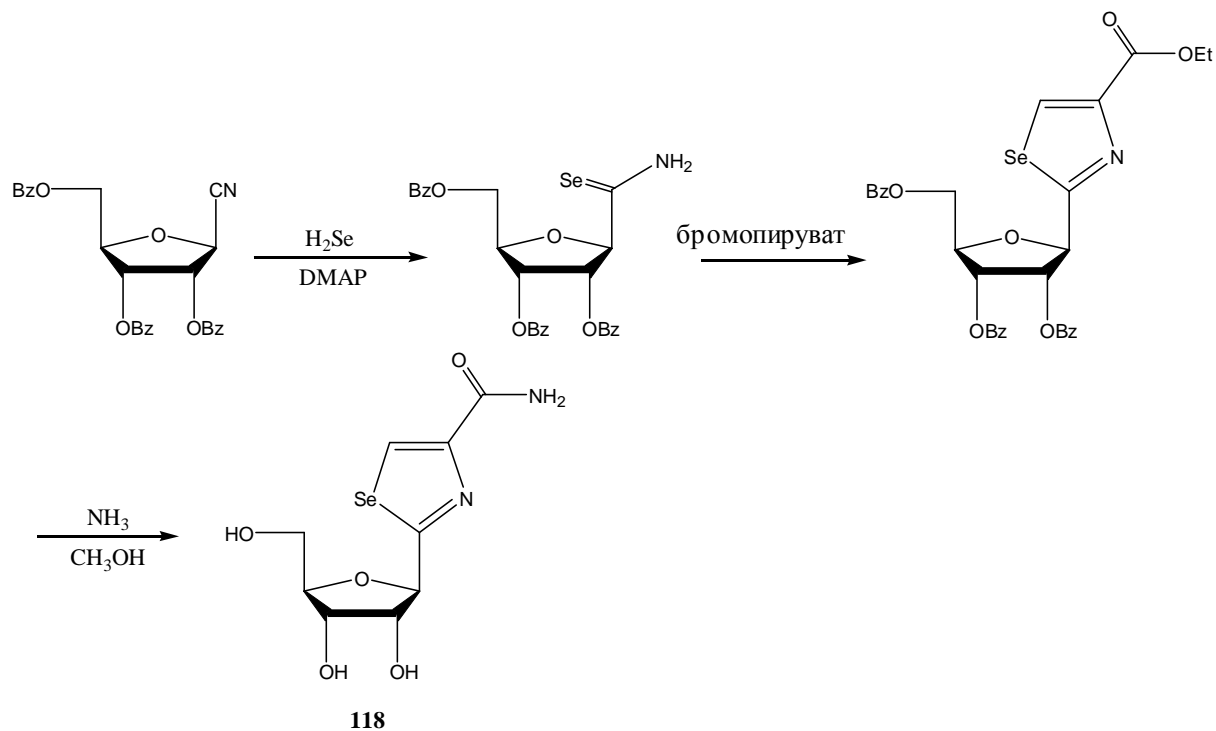
Схема 15

#### 1.4. Органоселенова једињења као антиинфективни и антивирусни агенси

Истраживања анти-инфективних органских селенових једињења су започела педесетих година прошлог века када су синтетисани селенови аналози сулфонамида. Активност неких раније синтетисаних једињења је до детаља описана у ревијама Клајман-а,<sup>87</sup> Шамбергер-а<sup>88</sup> и Парнхам-а и Граф-а.<sup>89</sup>

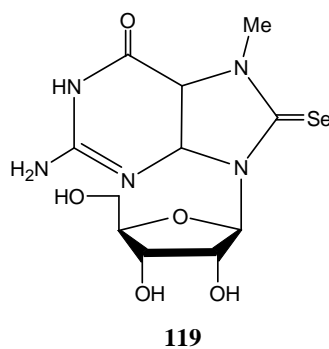
1983. године је синтетисано једињење (2-β—рибофуранозилселеназол-4-карбоксамид) **118**, познатије под именом селеназофурин као аналог тиазофурина (Схема 16).<sup>90</sup> Испитивања су показала да ово једињење, које је првобитно створено да би се испитивала његова антитуморска активност, испољава изузетно широк спектар антивиралних активности против *Herpes simplex* вируса типа 1, *Parainfluenza* вируса

типа 3 и *Rhinovirus*-а типа 13.<sup>91,92</sup> Ово једињење испољава антивирусну активност захваљујући способности инхибиције биосинтезе нуклеотида гуанина.



**Схема 16**

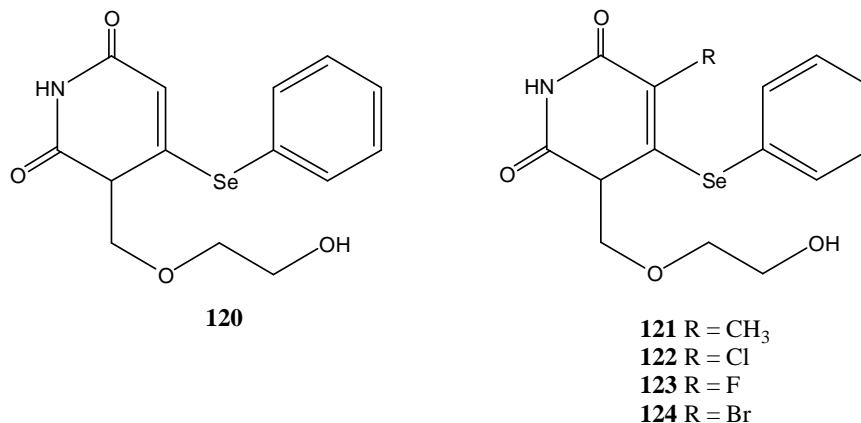
Још један добар пример овог типа органских селенових деривата је аналог пуринског нуклеотида - 7-метил-8-селеногуанозина **119** (Слика 19) који је *in vivo* тестиран на антивирусну активност против *Semliki Forest* вируса (SFV).<sup>93-95</sup>



**Слика 19**

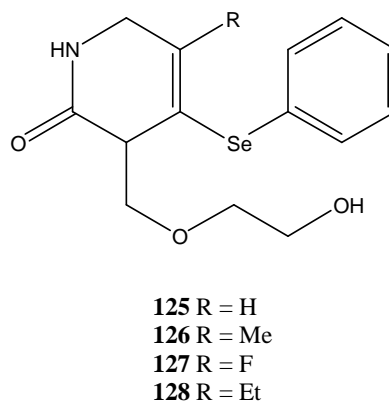


Неколико деривата ациклоуридина супституисаних селеном **120-124** су испитивани на антивирусну активност у људским периферним мононуклеарним ћелијама инфицираним HIV-1 вирусом (Слика 20).<sup>96</sup>



Слика 20

Једињење **120** испољава најмању активност, док је **121** најактивније против ових вируса. Хемијске модификације ацикличне стране ланца дају једињења **125-128** међу којима је једињење **128** најактивније против вируса HIV-1 (Слика 21).<sup>97</sup>

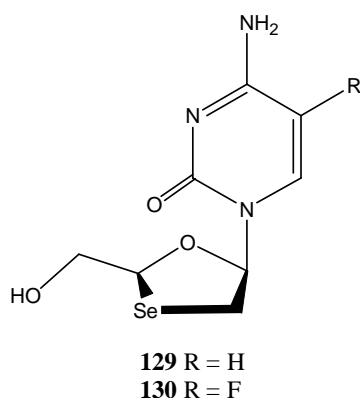


Слика 21

У току последњих година, аналози 2',3'-дидезоксинуклеозида су интензивно проучавани као потенцијални антивирусни агенси. Коришћење ових једињења у комбинацији са инхибиторима протеаза је одговорно за смањење појаве инфекције и смртности код HIV - заражених пацијената.<sup>98</sup>

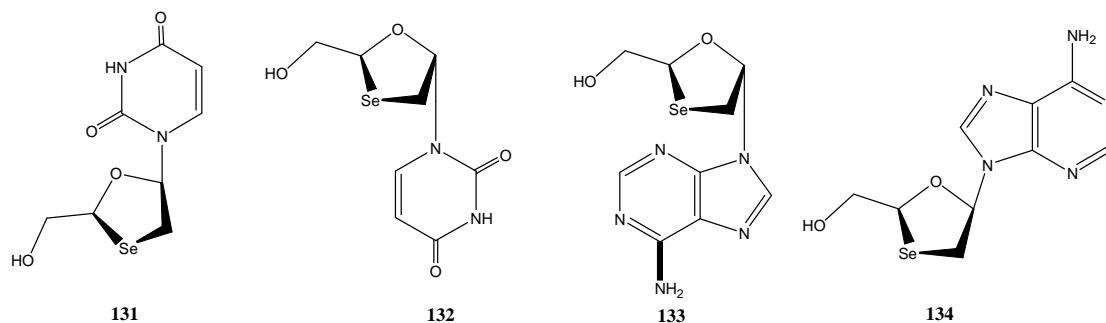
Због супротног деловања неких антивирусних агенаса и резистентних вирусних страна, створила се потреба за синтезом неких нових једињења са анти-HIV активношћу. Из тог разлога су синтетисани неки 3'-селен-супституисани дидезоксинуклеозиди и испитивана је њихова анти - HIV и анти - HBV активност.

Скорије је испитивана активност неколико R- и S- аномера оксаселенолан нуклеозида против HIV и *Hepatitis B* вируса.<sup>99,100</sup> Рацемски облици цитозина **129** и 5-флуороцитозин аналога **130** су показали добру анти - HIV и анти - HBV активност на различитим ћелијским линијама (Слика 22).



Слика 22

Рацемски облици R-изомера **131-134** испољавају нешто умеренију антивирусну активност против HIV - вируса. Рацемски облици органоселенових деривата R- и S- тимина, гуанина и аденина такође испољавају значајну антивирусну активност (Слика 23).



Слика 23

## 1.5. Органоселенови аналози аминокиселина и других природних производа

Увођење аминокиселина које садрже селен у макромолекуле има веома важну улогу у одређивању структуре и реактивности ових једињења. Тако се на основу замене цистеина са селеноцистеином у оквиру неких пептида дошло до веома корисних информација о реактивности на основу разлика у редокс потенцијалима селенола и тиол-групе.<sup>101</sup> Недавно је замена цистеинских остатака са селеноцистеином објављена као приступ за испитивање конформационих особина интермедијера у пептидима и протеинима.<sup>102</sup> Упркос великом значају селенових аналога природних аминокиселина, постоји једва неколико доступних методологија за синтезу овог типа једињења.

Синтеза селеноцистеина и L-селеноцистеина је остварена помоћу одговарајућих заштићених  $\beta$ -халоаланина.<sup>103</sup> У оквиру ове синтезе, заштићени  $\beta$ -јодоаланин је добијен од Вос-заштићеног (2S)-2-[(*tert*-бутоксикарбонил)амино]-3-хидроксипропионата. Реакција јодо-једињења са литијум-диселенидом, праћена отклањањем заштитне групе даје селеноцистин (Схема 17). Селеноцистин обогаћен са  $^{77}\text{Se}$  може бити редукован са натријум-борхидридом да се добије оптички активан селеноцистеин.

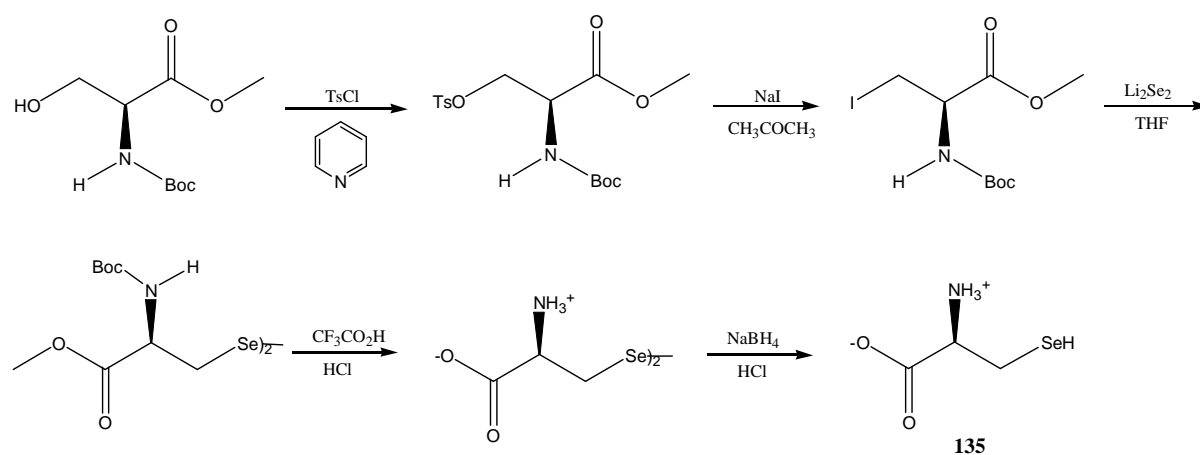
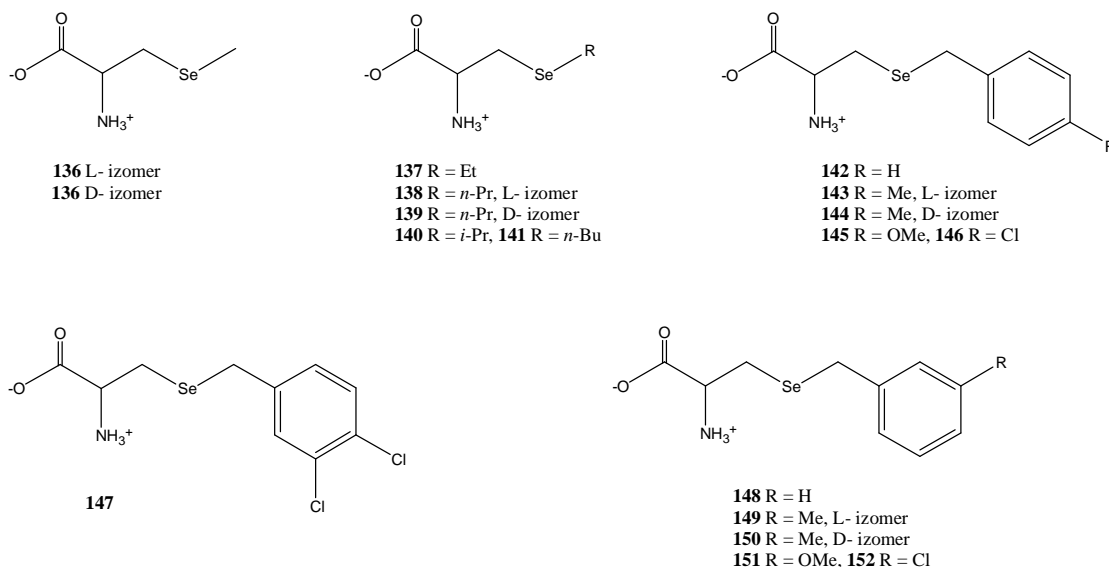


Схема 17

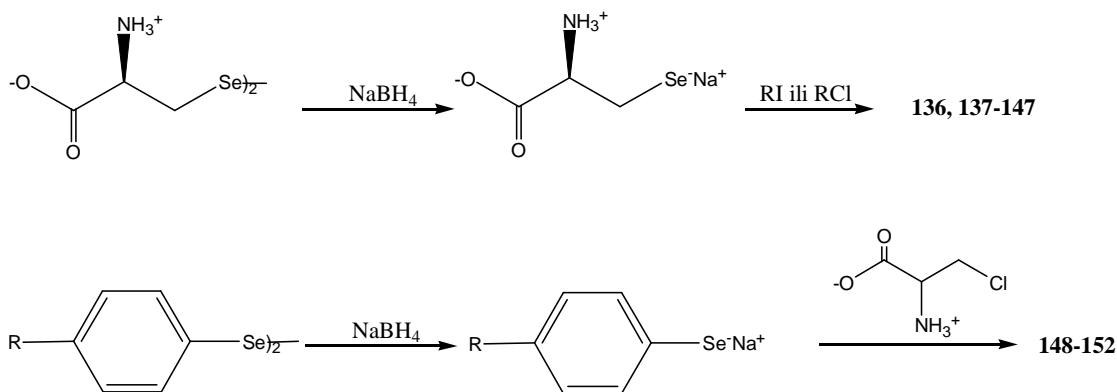
Синтетисана је и серија селен-супституисаних селеноцистеинских деривата **136-149** и испитивана је њихова способност да делују као могући селективни пролекови за

бубрежна обољена због способности да се могу активно транспортовати у тубуларне ћелије (Слика 24).<sup>104</sup>



Слика 24

У алифатичној серији, увођење метиленске групе у *n*-алкил супституент повећава активност све до једињења **140**. Даље повећање алкилног дела ланца помоћу увођења метиленске групе (**141**) има за резултат значајно смањење активности. Изопропил дериват је најактивније једињење у овој серији, највероватније због стерних карактеристика које му омогућавају већи афинитет према ензимима β-лиазе. Бензил-деривати **142-147** су такође добри кандидати за β-лиазе. Док природа супституента на бененовом прстену не утиче на активност ових једињења, једињења **148-152** испољавају активност која зависи од природе супституента везаног за фенил-групу. Синтеза ових једињења је приказана на Схеми 18.



Схеми 18

Аминокиселине супституисане селеном могу бити синтетисане или помоћу третирања селенолног облика селеноцистеина са алкил- и арил-халогенидима или помоћу реакције селенолата са хлоранилином. Алифатични и бензил-селено-супституенти се уводе редукцијом селеноцистина до селеноцистеина и реакције са одговарајућим алкил- или бензил халогенидом.

Још једна вештачка аминокиселина која се често користи у синтетичкој хемији је селенов аналог метионина **136**. Супституција метионинских остатака са селенометионином у протеинским остацима је углавном коришћена у решавању проблема фазе у кристалографији протеина.<sup>105</sup> Budisa и сарадници су развили методу за специфично увођење Sec као изостерног аналога метионина за људски рекомбинантни протеин В.<sup>106,107</sup> Скорије је објављено да супституција метионина са селенометионом у оквиру протеина повећава њихову стабилност.<sup>108</sup> Проблем са синтезом овог једињења је било то што се често јавља у рацемском облику.<sup>109-111</sup> Koch и сарадници су показали да L-(+)-селенометионин може бити синтетисан у задовољавајућем приносу помоћу L-(+)-метионина (Схема 19).<sup>112</sup>

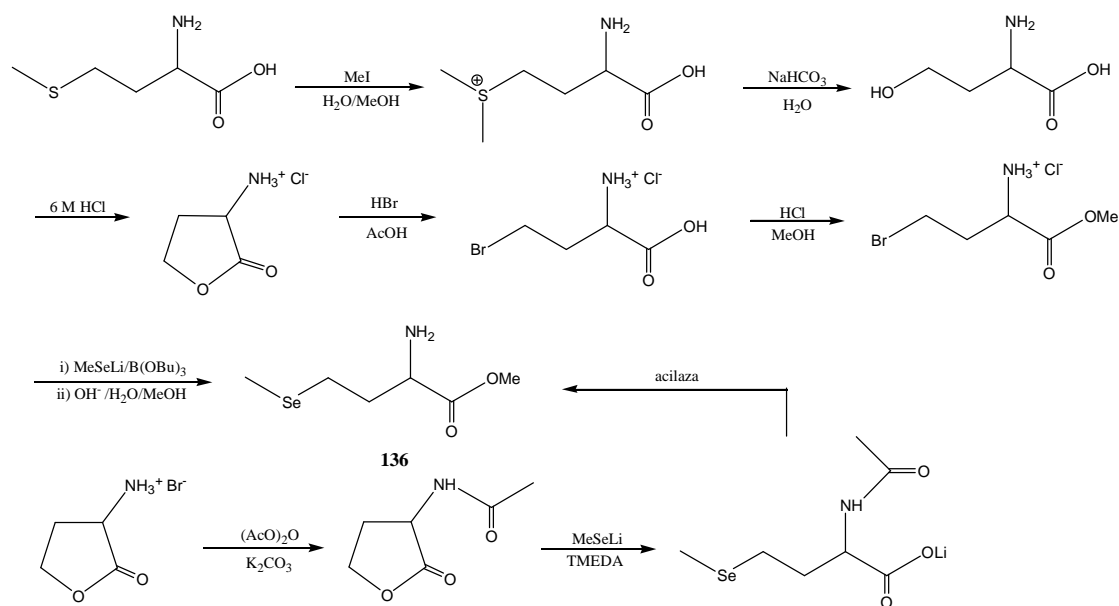


Схема 19

Синтеза L-SeMet је такође остварена са *N*-ацетил-(*R,S*)-2-амино-4-бутиролактоном. Ова метода се заснива на отварању прстена бутиролактона са неким нуклеофилом метил-селенолатом  $S_N2$  реакцијом цепања естра (Схема 19).<sup>113,114</sup>

Друге синтетичке аминокиселине као што су 6-(4*H*-селеноло[3,2-*b*]пирол)-L-аланин **153** и 4-(6*H*-селеноло-[2,3-*b*]пиролил)-L-аланин **154** су добијене помоћу триптофан синтазе – ензима из бактерије *Salmonella typhimurium* (Схема 20).<sup>115</sup>

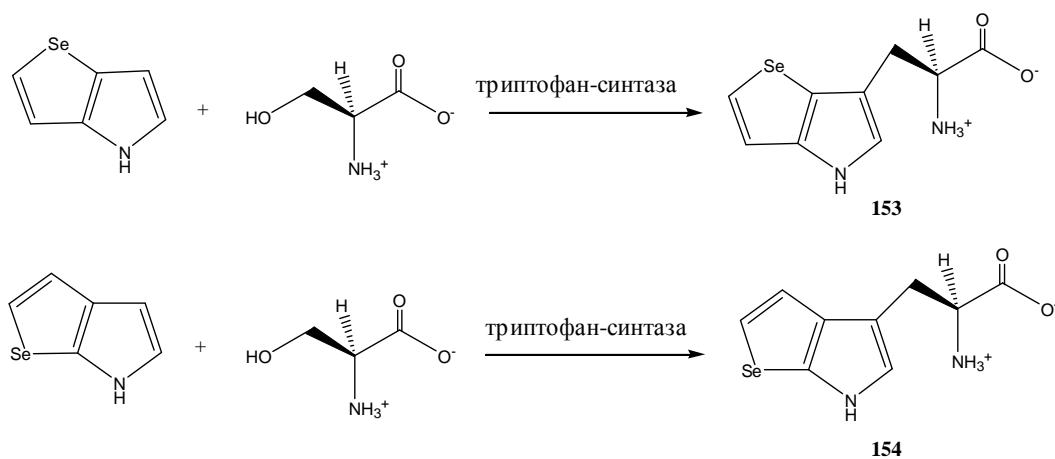
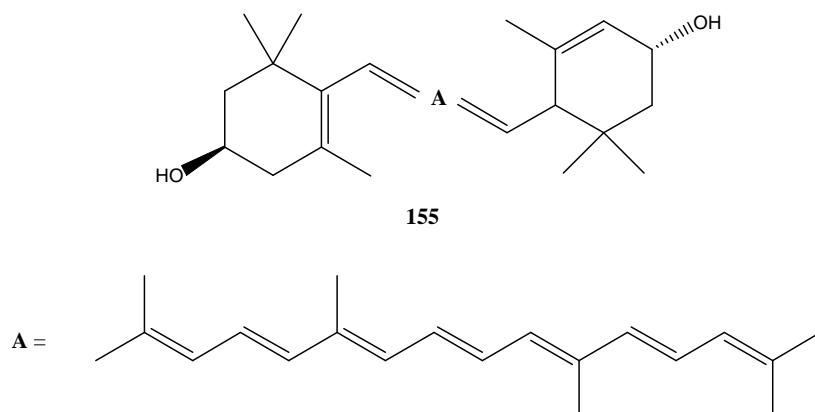


Схема 20

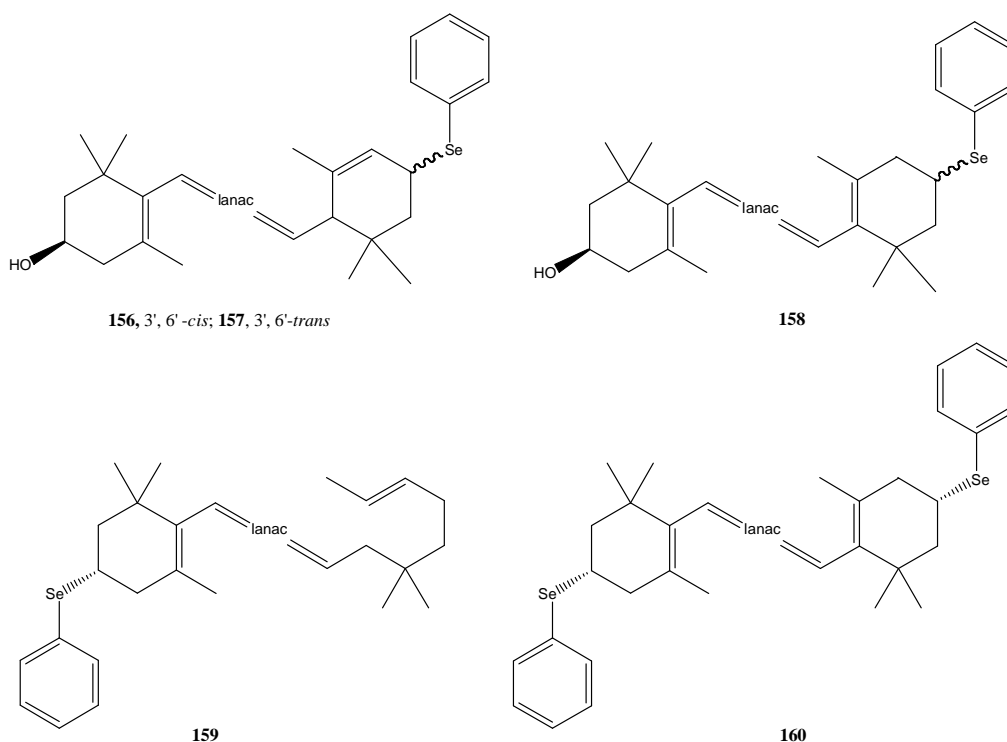
Аминокиселине **153** и **154** могу бити инкорпорисане у протеине као изоморфна замена за триптофан и такође као велика помоћ у разрешавању кристалне структуре протеина.

Недавно су каротеноиди који садрже селен у својој структури добили посебну пажњу као аналози природних производа. Први природни каротеноид лутеин **155** открио је Berzelius 1837. године (Слика 25).<sup>116</sup>



Слика 25

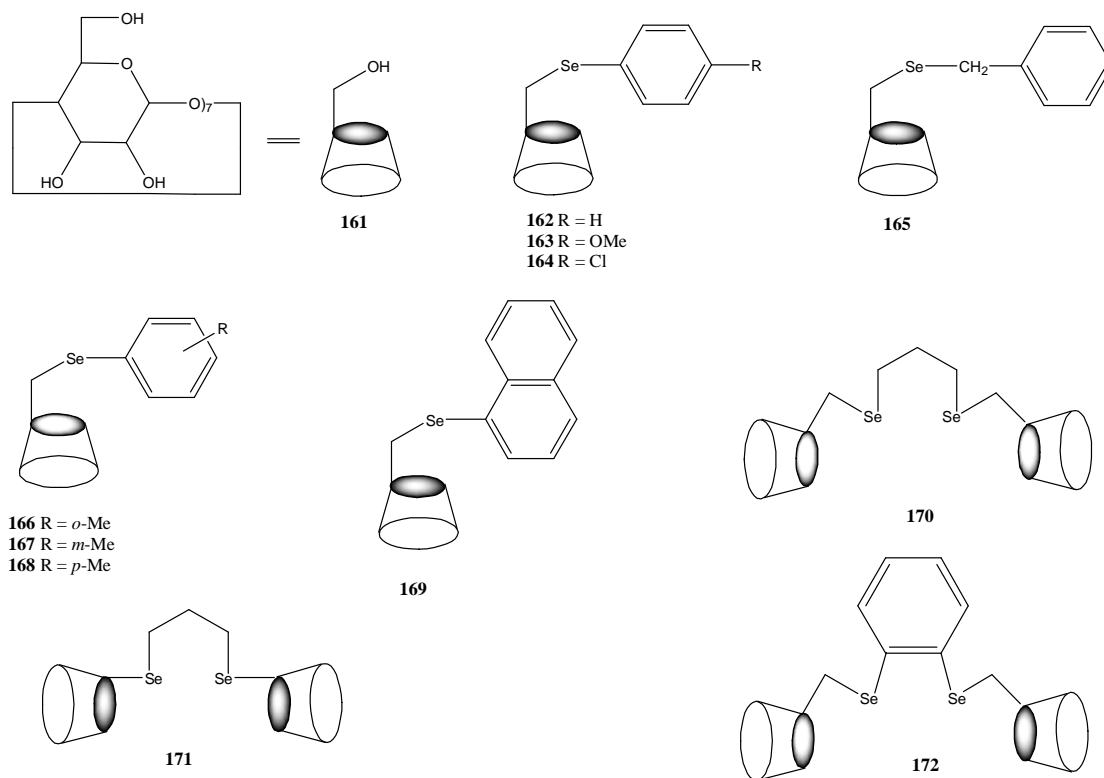
Први пут је схваћено да постоји јака веза између селена и каротеноида када су нађени заједно у одређеним биљкама и алгама.<sup>117-120</sup> Синергестичко дејство селена и каротеноида је заслужно за испољавање њиховог ефекта против биолошких оксиданаса и канцера.<sup>121,122</sup> Синтетички селенокаротеноиди представљају важну класу једињења, јер се очекивало да испоље већу физиолошку активност него природни аналоги. Селенокаротеноиди **156-160** представљени на Слици 26 су синтетисани из лутеина и сродних деривата. Два изомера **156** и **157** су добијена помоћу реакције лутеина са бензенселенолом.<sup>123</sup>



**Слика 26**

Циклодекстрини модификовани селеном тренутно заузимају обећавајућу позицију у супрамолекуларној хемији и широко су распрострањени као ензимски модели и молекуларни рецептори. Природни циклодекстрини су крути молекули и често се могу само ограничено користити због величине, облика и доступности хемијски корисних функционалних група. Хемијске модификације природних циклодекстрина нуде могућност за синтезу изузетних молекула који могу бити од значаја при истраживању широког спектра реакција - од имитирања ензимске каталитичке активности до имитирања процеса везивања антитела.<sup>124,125</sup>

У органоселено-модификованим циклодекстринима, дужа и флексибилнија С-Se у поређењу са С-С везом је конформационо погоднија за везивање молекула.<sup>126</sup> На пример, циклодекстрини који садрже арилселенил део у својој структури могу ”препознати” мале разлике између молекула на основу величине, облика и хиралности.<sup>127,128</sup> Неколико примера селеноциклодекстрина је дато на Слици 27.



Слика 27

Како у последње време постоји повећана потреба за антиоксидансима растворним у води, дошло се на идеју да се синтетишу угљени хидрати који садрже селен и телур у свом саставу. Zheng је искористио самаријум јодид да би синтетисао селенове деривате арабинозе **174** и рибозе **173** (Схема 21), док су Lucas и Nguyen синтетисали селенове деривате аналогних дезоксишећера.<sup>129-130</sup>



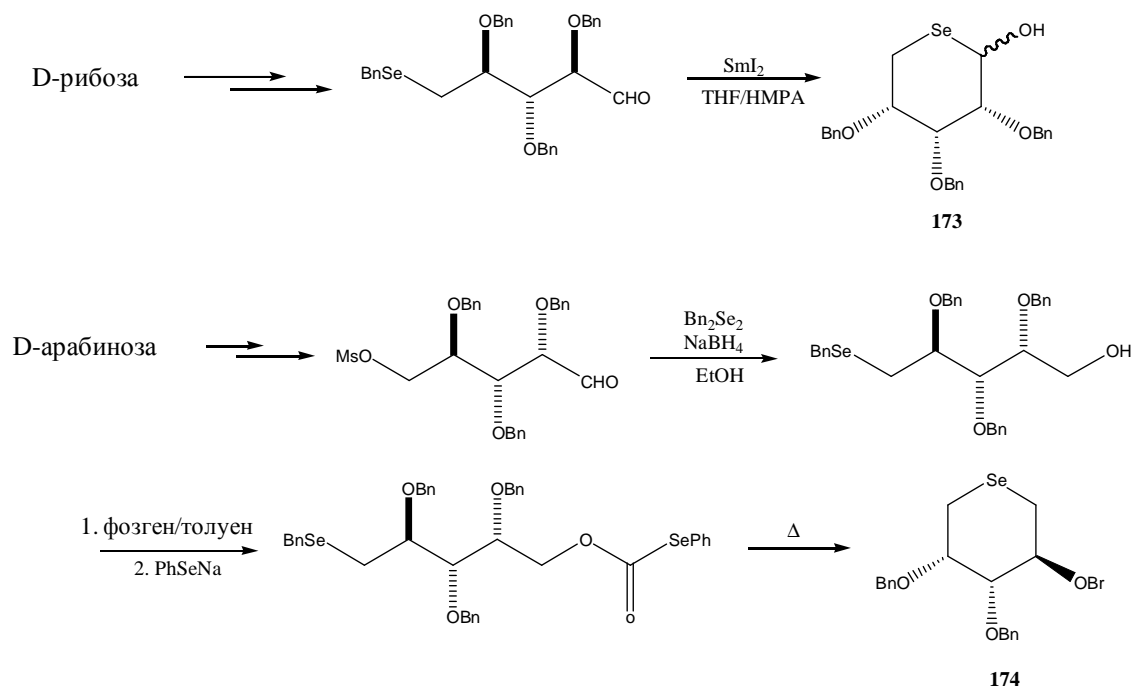
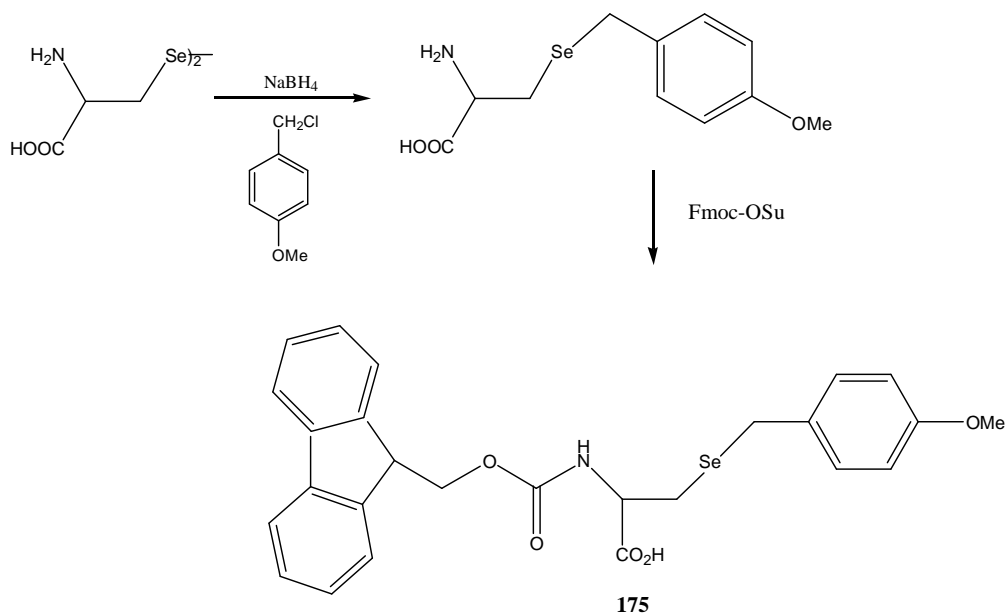


Схема 21

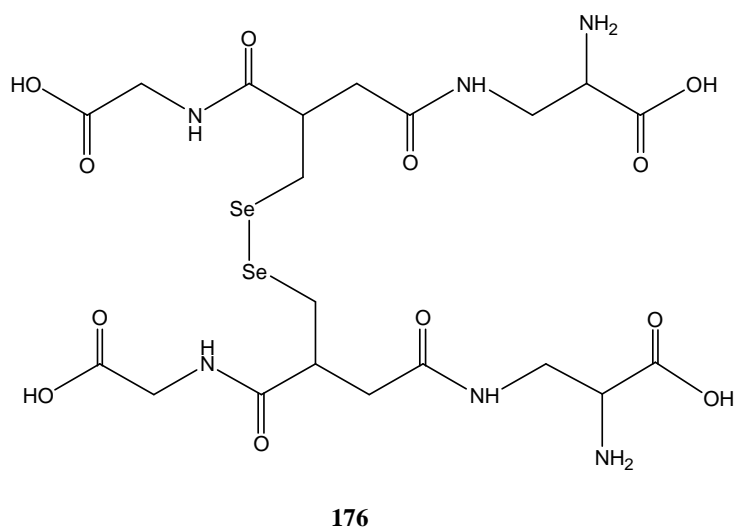
## 1.6. Синтетички пептиди, ензими и каталитичка антитела

Увођење вештачких аминокиселина у природне пептиде и енземе омогућава много већу разноликост и прецизност за везивање молекула супстрата. Синтетички пептиди и ензими који садрже селеноцистеин, селеноцистин или селенометионин су веома важни, јер се очекује да увођење селена може обезбедити интересантне хемијске и биолошке особине.<sup>131-133</sup> Ипак, за разлику од вештачки добијених аминокиселина које садрже селен у својој структури, синтеза пептида је представљала проблем због ограничене могућности коришћења заштитних група. У скоријим синтезама пептида са селеноцистеином, супституисани бензил деривати, као што су *p*-метилбензил (MBz)<sup>134</sup> и *p*-метоксибензил (Mob),<sup>135</sup> су коришћени као заштитне групе.<sup>136</sup> Једињење **175** (Схема 22) служи као прекурсор за даље реакције купловања.



**Схема 22**

Синтеза селенопептида **176** (Слика 28), селеновог аналога глутатион дисулфида (GSSG) је остварена помоћу методе течне фазе.<sup>135</sup> Селенолна група је заштићена са Mob групом која је онда отклоњена помоћу киселе хидролизе са трифлуорсирћетном киселином у присуству тиоанизола.

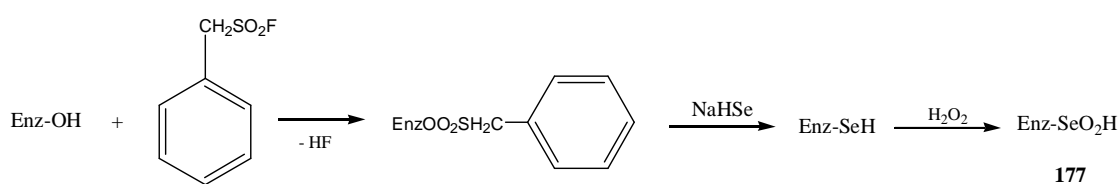


**Слика 28**

Сличном методологијом остварена је синтеза четири дијастереоизомера овог једињења (LL-, DL-, LD- DD-) и сва ова једињења испољавају значајну GRx активност.<sup>137</sup>

Када је остварена хемијска модификација бактеријске протеазе-субтилисина до тиосубтилисина јавило се интересовање за хемију полусинтетичких ензима.<sup>138,139</sup>

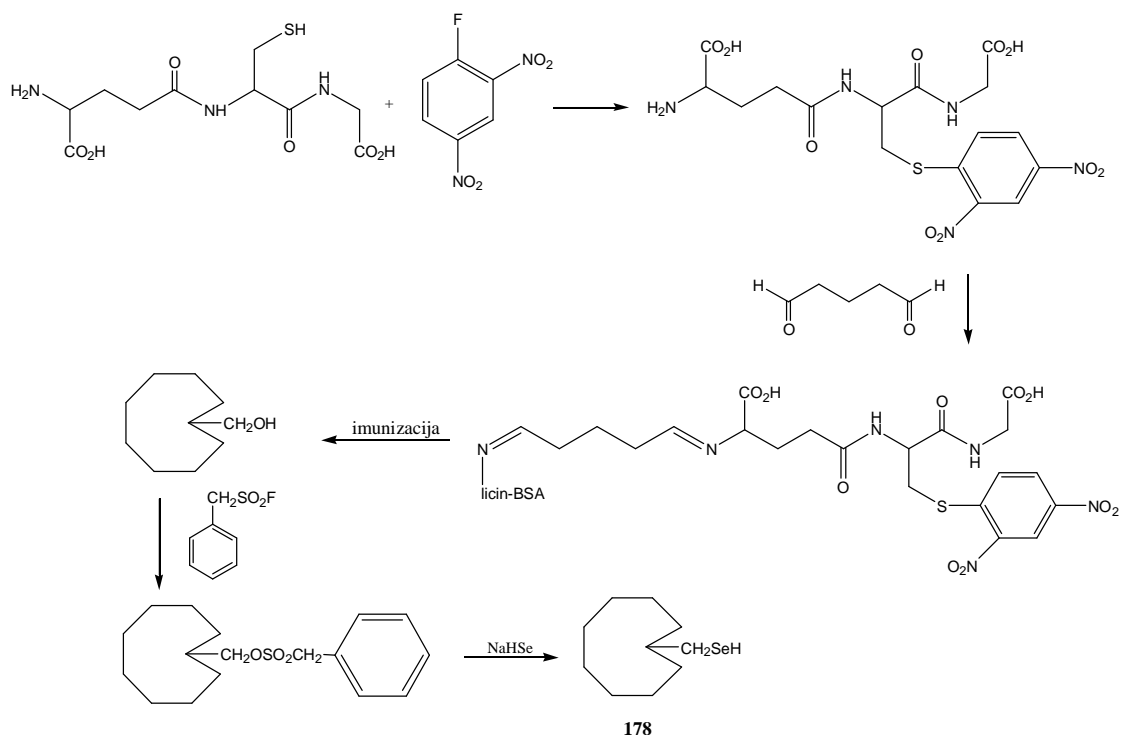
Први вештачки селеноензим - селеносубтилисин **177** је синтетисан помоћу хемијске модификације остатака субтилисованог серина. Увођење Sec остатака у везивни цеп ензима даје нове хидролитичке и редокс особине оригиналном протеинском примеру.<sup>140</sup> Поједностављена хемијска конверзија субтилисина у полусинтетичку пероксидазу селеносубтилисин је дата на Схеми 23.



**Схема 23**

Луо и сарадници су развили методу за синтезу каталитичких антитела са GSH везивним странама.<sup>141,142</sup> Реактивна тиол група GSH је заштићена са 2,4-динитро-фенил групом да се добије хаптен.<sup>143</sup> Он је онда унакрсно повезан са BSA користећи бифункционални глутаралдехид. Добијени антиген је имунизиран да се добије антитело са серинским остацима који су конвертовани до селеноцистеина.<sup>144</sup>

(Схема 24)

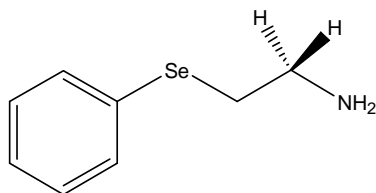


**Схема 24**

### 1.7. Антихипертензивни и кардиотонични агенси

Недавно је откривено да селен испољава значајан ефекат на кардиоваскуларни систем. Једна од важних класа органоселенових једињења која делују на овај систем су антихипертензивни агенси за које се претпоставља да су могући супстрати за кључни ензим метаболизма катехоламина-допамин- $\beta$ -монооксигеназу (DBM).<sup>145</sup> Велики број инхибитора DBM ензима и псеудосупстрата испољава антихипертензивну активност.<sup>146,147</sup>

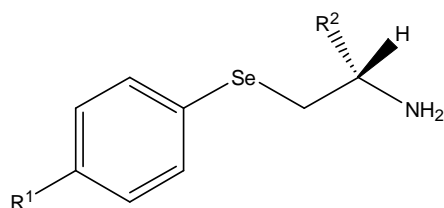
За органоселеново једињење фенил-2-аминоетил селенид **179** је објављено да поседује одличне особине као супстрат за DBM (Слика 29).<sup>148-151</sup>



**179**

**Слика 29**

Други структурно слични селениди, као што су **180-182** (Слика 30), такође могу да се користе као супстрати за DBM.<sup>151</sup>

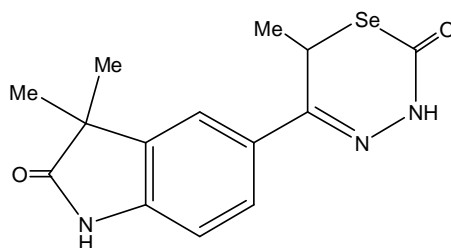


- 180** R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me  
**181** R<sup>1</sup> = OH; R<sup>2</sup> = H  
**182** R<sup>1</sup> = OH; R<sup>2</sup> = Me

**Слика 30**

Експерименти који су извођени у *in vivo* системима показују да једињење **179** испољава антихипертензивну активност која зависи од дозе која се примени на пацовима.<sup>150</sup> Једињење које има *p*-хидроксилну групу испољава ограничену антихипертензивну активност, као и оралну пропустљивост.<sup>151</sup>

Као могући антихипертензивни органоселенови агенси, испитивани су и деривати беморадана **117** и дериват индолидана **183** у коме је бензилна група замењена селеном (Слика 31).



**183**

**Слика 31**

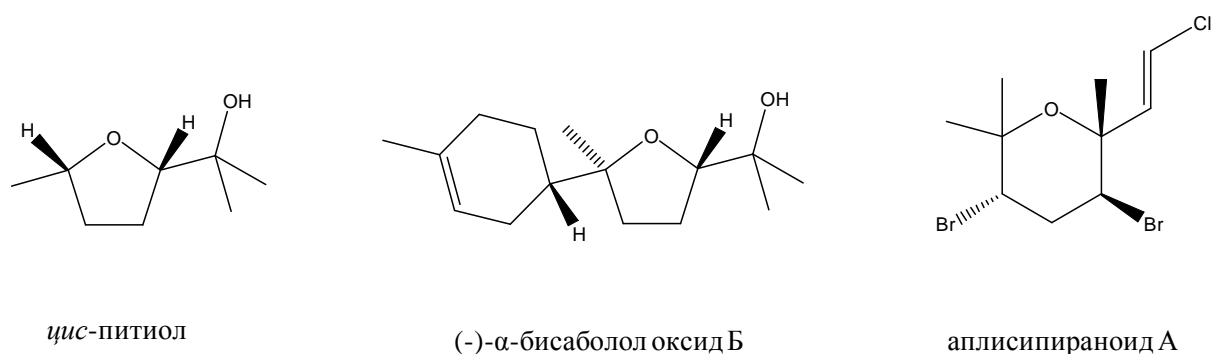
Док је супституција селеном у индолидану резултирала у задржавању кардиотоничне активности, слична супституција у беморадану је узроковала смањење активности.<sup>86,152</sup>

# НАШИ РАДОВИ

---

## Увод

Међу кисеоничним хетероцикличним једињењима која представљају веома честе структурне фрагменте молекула природног порекла, посебно место припада етрима тетрахидропиранско- и тетрахидрофуранског типа.<sup>153</sup> У синтетичкој органској хемији се првобитно интересовање за овај тип једињења јавља када је утврђено да представљају структурне елементе неких полиетарских врста из морских организама, као што су акантифолицин<sup>154</sup> и бреветоксин.<sup>155,156</sup> Касније је утврђено да многа од њих испољавају широк спектар биолошких активности, почев од цитотоксичне,<sup>157,158</sup> антивиралне,<sup>159</sup> па све до антибиотске активности (Слика 1).<sup>160</sup>

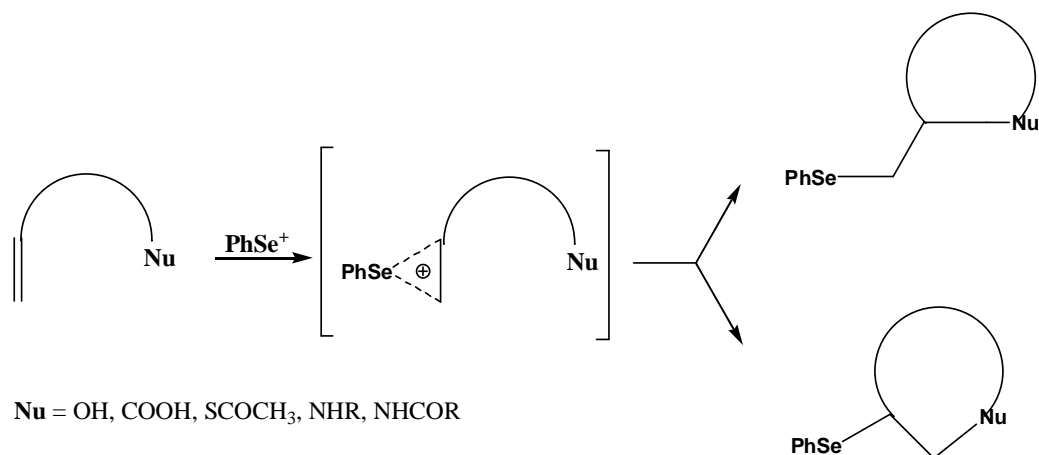


**Слика 1.** Примери биолошки активних једињења са тетрахидропиранским- и тетрахидрофуранским- фрагментима у структури

С обзиром да изоловање из природних извора није омогућавало добијање жељених производа у већим количинама, јавила се потреба за проналажењем ефикасне синтетичке методе за синтезу функционализованих цикличних етара и њихових прекурсора. Неке од првобитно коришћених метода су углавном обухватале трансформације деривата фурана, као и циклизацију незасићених хидрокси једињења помоћу кисеоникових,<sup>161</sup> живиних<sup>162</sup> или талијумових реагенаса.<sup>163</sup> Ипак, ове процедуре су имале велике недостатке које су се огледале у нестабилности коришћених реагенаса и експерименталних услова под којима су реакције вршене.

Функционализација алкена који у структури имају погодно оријентисан нуклеофилни део помоћу фенилселенил-халогенида је веома позната хемијска процедура за синтезу различитих типова хетероцикличних једињења. Ова методологија је први пут у литератури описана 1960. године када је из незасићене карбоксилне

киселине добијен одговарајући лактон.<sup>164</sup> Структурна разноврсност производа реакције која се може постићи правилним избором одговарајућег интерног нуклефила довела је до интензивне употребе ових реакција у органској хемији у току последњих година (Схема 1).<sup>165</sup> Зато и не изненађује чињеница да је ова синтетичка метода нашла широку примену и у синтези природних производа, посебно у синтези аналога простагландина.<sup>166</sup>



**Схема 1.** Фенилселеноциклизација алкена са интерним нуклеофилом у структури

Циклофункционализација незасићених алкохола помоћу електрофилних селенских реагенаса је најпотпуније проучавана селеноциклизација. Ова метода је документована у литератури као погодан избор за синтезу природних производа и једноставан пут до фурана, дихидрофурана, тетрахидропирана и тетрахидрофурана.<sup>165b</sup> Предности ове методе се огледају у једноставном увођењу атома кисеоника у органски молекул, високој региоселективности реакција и приносима цикличних етара, као и могућношћу уклањања функционалних група у бочном ланцу цикличног етра под благим реакционим условима (оксидације - син-селеноксид елиминације, хидрогенолитичко уклањање бочних група или нуклеофилна супституција одговарајућих селенона).

Упркос интензивној употреби реакција фенилселеноетерификације у синтетичке сврхе у последњим деценијама, знање на пољу примене катализатора, као и испитивања кинетичких и термодинамичких параметара ових реакција је веома ограничено. Из ових разлога је у оквиру овог рада детаљно испитивана кинетика и



механизам реакције фенилселеноетерификације примарног  $\Delta^4$  – незасићеног алкенола пент-4-ен-1-ола у присуству неких Луисових база и киселина као катализатора. Као потврда за одређени механизам и боље разумевање реакције на молекуларном нивоу урађени су и квантни хемијски прорачуни у сарадњи са професором Ралфом Пухтом са Универзитета у Ерлангену (Немачка).

Као допринос у области синтезе цикличних једињења која су прекурсори биолошки важних једињења, извршена је и синтеза 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбиксилне киселине, као нове конформационо ограничене цикличне  $\gamma$ -амино-дикиселине. Чланови ове групе киселина су важни аналози инхибитора  $\gamma$ -аминобутанске киселине, (познатије као GABA), која у људском организму има улогу неуротрансмитера, тј. преносиоца нервних импулса. Такође, постоји велико интересовање за увођење овог типа једињења у структуру пептида како би се испитала њихова реактивност и конформационе особине.

## 2.1. Фенилселеноетерификација пент-4-ен-1-ола у присуству неких Луисових база и киселина као катализатора

Фенилселеноетерификацијом пент-4-ен-1-ола може се добити тетраhydroфурански- или тетраhydroпирански тип етра, у зависности од тога да ли се реакција одиграва преко 5-*екзо*-триг или 6-*ендо*-триг модела циклизације. 5-*екзо*-триг електрофилна циклизација алкенола је најчешћи начин за добијање тетраhydroфуранских прстенова, док су неки други модели циклизације, као што је 5-*ендо*-триг, неповољни у складу са Baldwin-овим правилима.<sup>167</sup> Схема 2 представља могуће начине циклизације у зависности од места напада интерне хидроксилне групе.

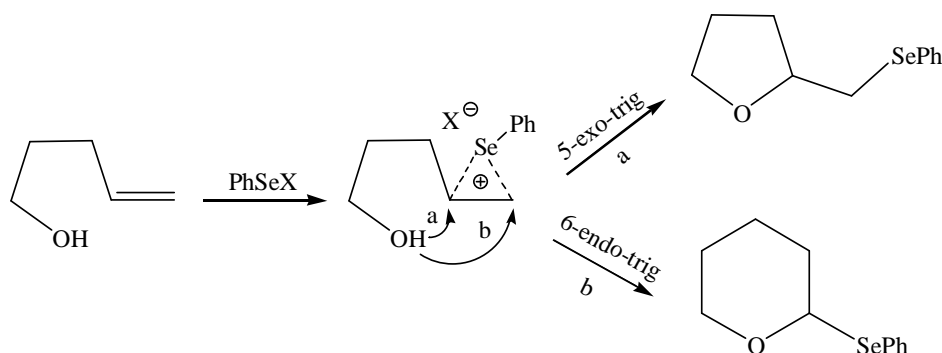
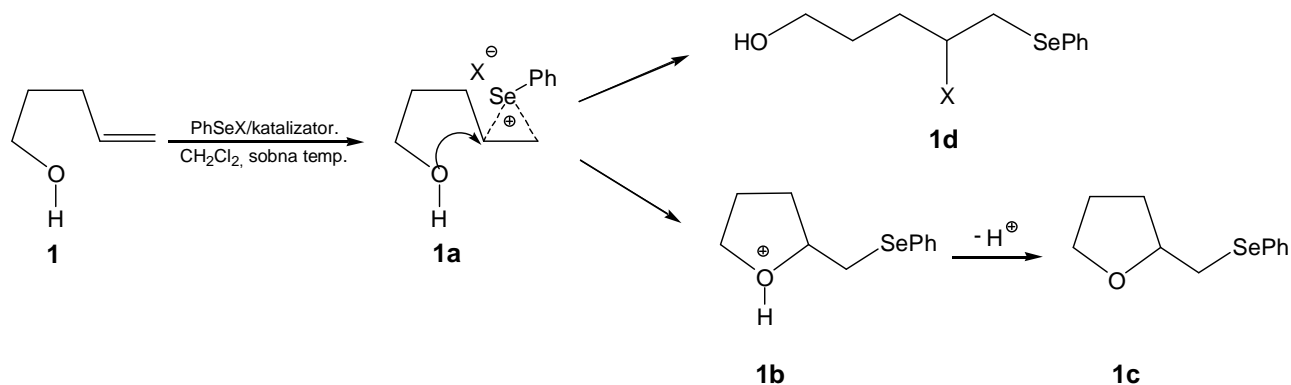


Схема 2. Циклизација пент-4-ен-1-ола

Када се циклизација врши помоћу фенилселенил-хлорида као реагенса, (у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  као растварачу на собној температури), као главни производ реакције добија се петочлани циклични етар у приносу од 69 %, док се у случају фенилселенил-бромиди добија исти етар у нешто нижем приносу од 63 %. Главни производ фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола је одређен електронским факторима и последица је напада хидроксилног кисеоника на C-4 угљеников атом на коме је највећа густина позитивне шарже (према Марковниковљевом правилу). Оријентација напада нуклеофилног дела алкенолног система се може објаснити и одсуством стерних сметњи на двострукој вези, које могу да услове стварање смеше етарских производа у различитим односима.

Претпоставља се да је заједничка карактеристика механизма свих реакција фенилселенотерификације да у првом ступњу реакције електрофилни део реагенса

напада двоструку везу алкенола при чему се формира селенијум катјон **1a** (Схема 3.). У следећој фази реакције нуклеофилни кисеоник хидроксилне групе напада селенијум катјон што има за резултат формирање оксенијум јона **1b**. Најзад, елиминацијом протона са оксенијум јона долази до стварања цикличног етра **1c**.



**Схема 3.** Механизам фенилселенотерификације пент-4-ен-1-ола

Присуство халогенидног анјона из PhSeX реагенса, као нуклеофила конкурентног хидроксилној групи алкенола, може довести до нежељене реакције адиције на двоструку везу и стварања производа **1d** (Схема 3). Овај процес утиче на смањење региоселективности реакције, као и приноса цикличних етарских производа. Иако проблем контра јона у неким случајевима може бити избегнут употребом циклизационих реагенаса који у структури садрже ненуклеофилне анјоне као што су  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  или  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,<sup>168</sup> уместо халогена, био је прави изазов наћи погодне услове под којима два најчешће коришћена и најдоступнија електрофилна селенова реагенса, PhSeCl и PhSeBr, дају боље резултате у смислу селективности и приноса реакције.

У циљу повећања приноса цикличног етра и смањења утицаја споредног процеса адиције, испитиван је утицај два различита типа катализатора - Луисових киселина и база на реакцију фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола. Од Луисових киселина су коришћени кобалт(II)-хлорид и калај(II)-хлорид. Водило се рачуна да коришћене киселине буду умерене јачине, јер је ранијим испитивањима утврђено да јаке Луисове киселине имају велики афинитет за двоструку везу алкенола и као такве и саме могу бити коришћене као реагенси за циклизацију. Од Луисових база су коришћени триетиламин, пиридин, хиолин и 2,2'-бипиридин, у еквимоларним и

каталитичким количинама. Избор коришћених базних катализатора је направљен на основу различитих стерних карактеристика, базности, као и способности формирања водоничне везе са хидроксилном групом алкенола Такође су коришћене каталитичке и еквимоларне количине наведених адитива. Резултати истраживања су дати у Табелама 1 и 2.

**Табела 1.** Фенилселеноетерификација пент-4-ен-1-ола у присуству еквимоларних и каталитичких количина  $\text{CoCl}_2$  и  $\text{SnCl}_2$

Катализатор		Реагенс	
		$\text{PhSeCl}$	$\text{PhSeBr}$
$\text{SnCl}_2$	А*	99 %	100 %
	Б*	97 %	96 %
$\text{CoCl}_2$	А	96 %	87 %
	Б	100 %	88 %

\* А-каталитичка количина, Б- еквимоларна количина

На основу резултата представљених у Табели 1 може се видети да присуство Луисових киселина као катализатора доприноси значајном повећању приноса цикличних етара у свим испитиваним реакцијама. Најбољи резултати су добијени када је као катализатор коришћен калај(II)-хлорид у каталитичким количинама у случају оба реагенса. Нешто умеренији приноси цикличног етра добијени су у случају реакције са кобалт(II)--хлоридом и фенилселенил бромидом као реагенсом.

Улога Луисових киселина као катализатора у реакцији фенилселеноетерификације је да повећају електрофилност реагенса тако што везују халогенидни анјон. Везивањем халогенидног јона који је конкурентан нуклеофил хидроксилној групи, ови катализатори спречавају настајање адиционог производа, што има за резултат повишење приноса цикличних етара и израженију региоселективност.

У случају фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у присуству каталитичких и еквимоларних количина базних катализатора долази до повишења приноса цикличних етара до готово квантитативних, у случају свих испитиваних реакција (Табела 2). Најбољи резултати су постигнути у случају најјаче базе - триетиламина као катализатора, где је у свим реакцијама добијен циклични етар у приносу од 100 %.

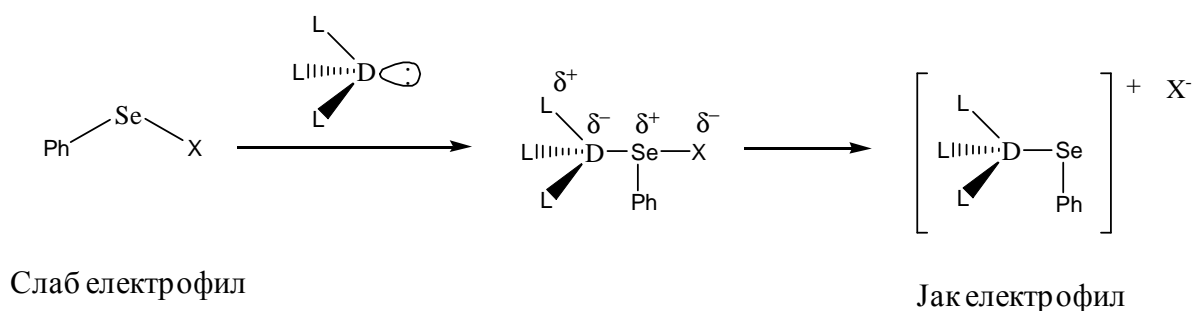
**Табела 2.** Фенилселеноетерификација пент-4-ен-1-ола у присуству еквимоларних и каталитичких количина Луисових база као катализатора

Катализатор		Реагенс	
		PhSeCl	PhSeBr
Триетиламин	А*	100 %	100 %
	Б*	100 %	100 %
Пиридин	А	98 %	99 %
	Б	99 %	100 %
Хинолин	А	98 %	99 %
	Б	99 %	99 %
2,2'- бипиридин	А	100 %	100 %
	Б	98 %	100 %

\* А-каталитичка количина, Б-еквимоларна количина

Луисове базе могу имати неколико улога у процесу фенилселеноетерификације:

- активирање кисеоника из хидроксилне групе за нуклеофилни напад на селенијум катјон стварањем водоничне везе
- омогућавање лакшег затварања прстена цикличног етра преузимањем протона из оксонидијум јона
- Луисове базе такође могу активирати циклизациони реагенс кроз координацију са релативно slabим електрофилом PhSeX (Схема 4.). Овај процес води до поларизације везе у реагенсу и повећања његове електрофилности.



**Схема 4.** Активирање фенилселенилхалогенида са Луисовим базама

У циљу бољег разумевања каталитичке улоге Луисових база у реакцијама фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола извршена су детаљнија механистичка и кинетичка испитивања. У првом делу истраживања испитивана је кинетика реакције фенилселенотерификације пент-4-ен-1-ола катализоване пиридином и одређене су вредности термодинамичких параметара на основу којих је утврђен механизам који ова реакција следи.

## 2.2. Кинетика и механизам фениселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у присуству пиридина

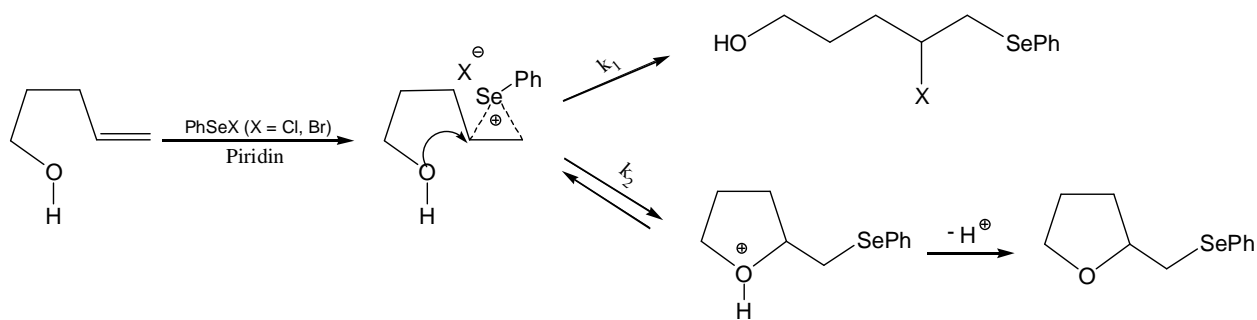
У сврху одређивања термодинамичких параметара и вредности за константе брзине за реакцију између фенилселенил халогенида (хлорида и бромида) и пент-4-ен-1-ола у присуству еквимоларних количина пиридина коришћена је стандардна кинетичка метода. Кинетика и механизам реакције фенилселеноетерификације су проучавани UV-Vis спектрофотометријски као реакције *псеудо*-првог реда у угљен-тетрахлориду као растварачу на 5 различитих температура (288, 293, 295, 303 и 308 K). Све реакције су посматране као супституција хидроксилне групе на угљениковом атому селенонијум катјона. Кинетика је праћена мерењем промене апсорбанце  $A$  на претходно одређеној таласној дужини  $\lambda$  у функцији времена. Радна таласна дужина за сваки супституциони процес је одређена понављањем снимања у опсегу између 200 и 600 nm (Табеле 1П и 2П - Прилог). Константа брзине реакције *псеудо*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , одређује се графички из зависности  $\ln(A_t - A_\infty)$  од времена  $t$  ( $A_t$ - апсорбанца у времену  $t$ , а  $A_\infty$ - апсорбанца после „бесконечно” дугог времена, обично после 8-10 полувремена живота).<sup>169</sup> Веза између ових параметара дата је једначином 1:

$$\ln(A_t - A_\infty) = \ln(A_0 - A_\infty) - k_{\text{obsd}}t \quad (1)$$

где је  $A_0$  апсорпција раствора на почетку реакције ( $t=0$ ). Запажене константе брзине реакције *псеудо*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , као функција укупне концентрације алкохола приказане су у Табелама 1П и 2П (Прилог) и описане једначином 2:

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

где је  $k_2$  - константа брзине директне реакције и  $k_1$  - константа брзине повратне или паралелне хемијске реакције. Као што се може видети из Схеме 5, вредности константе  $k_2$  описују брзину директне реакције фенилселеноетерификације, док се вредности  $k_1$  односе на ефекте споредне реакције адиције.



**Схема 5.** Кинетика фенилселенотерификације пент-4-ен-1-ола

Константе брзине  $k_2$  су добијене директно са графика зависности  $k_{\text{obsd}}$  од концентрације алкенола, док су константе брзине паралелне реакције одређене са одсечака истих графика. (Сви експериментални подаци су сумирани у Сликама 2 и 3 и добијене вредности за константе брзине су дате у Табелама 3 и 4).

**Табела 3.** Константе брзине за катализовану и некатализовану реакцију између пент-4-ен-1-ола и PhSeCl

		PhSeCl		
	T (K)	$\lambda$ (nm)	$k_2$ ( $M^{-1} s^{-1}$ )	$k_1$ ( $s^{-1}$ )
Пент-4-ен-1-ол	288		$0,7 \pm 0,01$	$(0,85 \pm 0,02) \times 10^{-3}$
	293		$0,96 \pm 0,06$	$(0,98 \pm 0,09) \times 10^{-3}$
	298	280	$1,3 \pm 0,02$	$(1,13 \pm 0,03) \times 10^{-3}$
	303		$1,76 \pm 0,08$	$(1,2 \pm 0,1) \times 10^{-3}$
	308		$3,1 \pm 0,08$	$(1,3 \pm 0,1) \times 10^{-3}$
Пент-4-ен-1-ол и пиридин	288		$2,12 \pm 0,09$	$(2,4 \pm 0,2) \times 10^{-5}$
	293		$2,46 \pm 0,09$	$(4,0 \pm 0,2) \times 10^{-5}$
	298	295	$3,26 \pm 0,10$	$(5,0 \pm 0,2) \times 10^{-5}$
	303		$4,46 \pm 0,10$	$(8,0 \pm 0,2) \times 10^{-5}$
	308		$7,94 \pm 0,09$	$(10,0 \pm 0,4) \times 10^{-5}$

У Табели 3 су представљене вредности константи брзина за катализовану и некатализовану реакцију између пент-4-ен-1-ола и фенилселенил-хлорида. Из резултата датих у Табели 3 може се видети да су вредности за константу директне реакције  $k_2$  у случају свих испитиваних реакција веће него вредности за константу  $k_1$ . Добијени резултати су у сагласности са синтетичким делом експеримента, у оквиру



кога је утврђено да је реакција циклизације фаворизована у односу на споредну реакцију адиције. Овај ефекат повећања вредности за константе директне реакције је посебно наглашен у реакцијама у којима је присутан пиридин. Присуство пиридина повећава вредности за константе брзина од 2-3 пута у односу на некатализовану реакцију, што је доказ његове каталитичке улоге у процесу фенилселенотерификације пент-4-ен-1-ола. Утицај пиридина огледа се, не само у повећању вредности за константе брзине директне реакције, већ и у смањењу утицаја споредне реакције адиције која је описана вредностима константе  $k_1$ . Зато и не изненађује чињеница да су вредности константи  $k_2$  веома мале за све реакције у којима је пиридин коришћен као катализатор.

Повећање температуре утиче на раст брзине хемијске реакције у свим испитиваним реакцијама.

И у случају реакција са фенилселенилбромидом као реагентом опажа се сличан тренд повећања вредности за константу  $k_2$  у односу на вредности константе  $k_1$ . Реакције са пиридином су брже од одговарајућих некатализованих реакција. Каталитичка улога пиридина и у овим реакцијама је потврђена већим вредностима за константу брзине  $k_2$  (Табела 4).

**Табела 4.** Константе брзине за катализовану и некатализовану реакцију између пент-4-ен-1-ола и фенилселенил-бромида

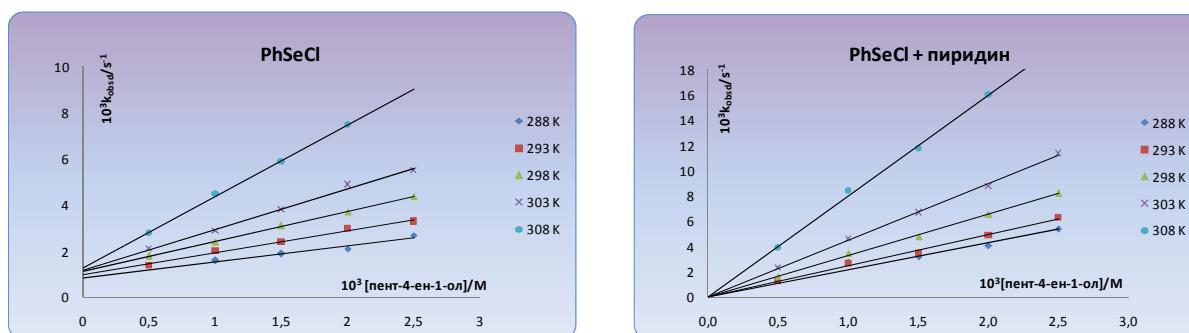
		<b>PhSeBr</b>		
	<b>T (K)</b>	<b><math>\lambda</math> (nm)</b>	<b><math>k_2</math> (<math>M^{-1} s^{-1}</math>)</b>	<b><math>k_1</math> (<math>s^{-1}</math>)</b>
<b>Пент-4-ен-1-ол</b>	288		$0,12 \pm 0,01$	$(2,7 \pm 0,2) \times 10^{-4}$
	293		$0,18 \pm 0,02$	$(3,1 \pm 0,4) \times 10^{-4}$
	298	275	$0,26 \pm 0,01$	$(3,6 \pm 0,3) \times 10^{-4}$
	303		$0,33 \pm 0,01$	$(3,4 \pm 0,2) \times 10^{-4}$
	308		$0,4 \pm 0,08$	$(3,9 \pm 0,2) \times 10^{-4}$
<b>Пент-4-ен-1-ол и пиридин</b>	288		$0,45 \pm 0,03$	$(1,1 \pm 0,5) \times 10^{-5}$
	293		$0,51 \pm 0,06$	$(2,3 \pm 0,2) \times 10^{-5}$
	298	275	$0,64 \pm 0,02$	$(2,5 \pm 0,4) \times 10^{-5}$
	303		$0,98 \pm 0,05$	$(3,0 \pm 0,1) \times 10^{-5}$
	308		$1,28 \pm 0,1$	$(5,0 \pm 0,2) \times 10^{-5}$

Брзина реакције фенилселенотерификације директно је одређена и типом реагенса који се у њој користи. Све реакције у којима је као реагенс коришћен

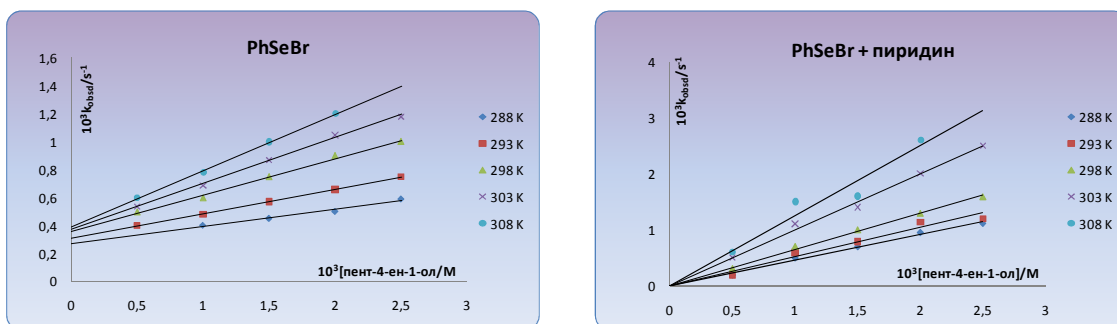
фенилселенил-хлорид су брже од одговарајућих реакција са фенилселенил-бромидом, што указује на већу ефикасност овог циклизационог реагенса. Мања реактивност фенилселенил-бромида се може објаснити тенденцијом бромида да гради блиски јонски пар са угљеником из селенијум интермедијера, за разлику од хлора који гради блиски јонски пар са селеном. Бромид је јачи нуклеофил од хлорида и како се налази у непосредној близини угљеника на коме је сконцентрисана позитивна шаржа, тежи да нападне тај угљеник и награди адициони производ, чиме постаје конкурентан нулеофилном кисеонику из хидроксилне групе. Зато су, у случају фенилселенил-бромида као реагенса, вредности за константу  $k_1$  која се односи на споредни процес адиције веће него у случају реакција са фенилселенил-хлоридом.

Каснијим испитивањима на различитим алкенолима, утврђено је да брзина фенилселенотерификације зависи и од структуре самог супстрата, односно присуства различитих алкил-група на алкенском- и алкохолном делу супстрата.<sup>170</sup> Паралелним испитивањем кинетике фенилселеноетерификације  $\Delta^5$ -незасићеног алкенола хекс-5-ен-1-ола дошло до закључка да и сам тип цикличног етра који настаје у реакцији одређује њену брзину.<sup>171</sup> У случају овог алкенола испоставило се да је формирање шесточланог цикличног етра као термодинамички стабилнијег производа знатно бржи процес од формирања тетрахидрофуранског прстена код пент-4-ен-1-ола.

Неке разлике између катализованих и некатализованих реакција су уочљиве и на основу самих графика зависности  $k_{\text{obsd}}$  од концентрације алкенола. Из Слика 2 и 3 се може видети да су сви графици реакција фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у присуству пиридина линеарни и полазе скоро из самог координатног почетка, што је још један доказ да увођење пиридина у реакцију нема само утицај на повећање приноса цикличних етара, већ и на смањење утицаја споредне реакције, описане константом  $k_1$ .



**Слика 2.** Константа брзине *pseudo*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , као функција концентрације алкенола и температуре за некатализовану и катализовану реакцију између пент-4-ен-1-ола и PhSeCl у  $\text{CCl}_4$



**Слика 3.** Константа брзине *псеудо*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , као функција концентрације алкенола и температуре за некатализовану и катализовану реакцију између пент-4-ен-1-ола и PhSeBr у  $\text{CCl}_4$

Као поуздан критеријум за одређивање механизма реакције фенилселенотерификације одређене су вредности термодинамичких параметара реакције - енталпије активирања ( $\Delta H^\ddagger$ ), ентропије активирања ( $\Delta S^\ddagger$ ) и енергије активирања  $E_a$ . (Методe одређивања вредности за термодинамичке параметре су до детаља описане у експерименталном делу и вредности су дате у Табели 5).

**Табела 5.** Термодинамички параметри за реакцију фенилселенотерификације пент-4-ен-1-ола у присуству и одсуству пиридина

	Активациони параметри		
	$E_a$ (kJM <sup>-1</sup> )	$\Delta H^\ddagger$ (kJM <sup>-1</sup> )	$\Delta S^\ddagger$ (JK <sup>-1</sup> M <sup>-1</sup> )
<b>PhSeCl</b>	53	$50 \pm 2$	$-74 \pm 3$
<b>PhSeCl + пиридин</b>	48	$45 \pm 3$	$-83 \pm 4$
<b>PhSeBr</b>	44	$42 \pm 3$	$-119 \pm 5$
<b>PhSeBr + пиридин</b>	40	$38 \pm 2$	$-122 \pm 4$

Као што се и очекивало, у случају реакција са пиридином, вредности за енергије активације су знатно ниже у односу на некатализоване реакције. Ентропија активирања има негативне вредности у случају свих испитиваних реакција, што јасно указује на  $\text{S}_{\text{N}}2$  механизам супституције на угљенику на коме се налази хидроксилна група.

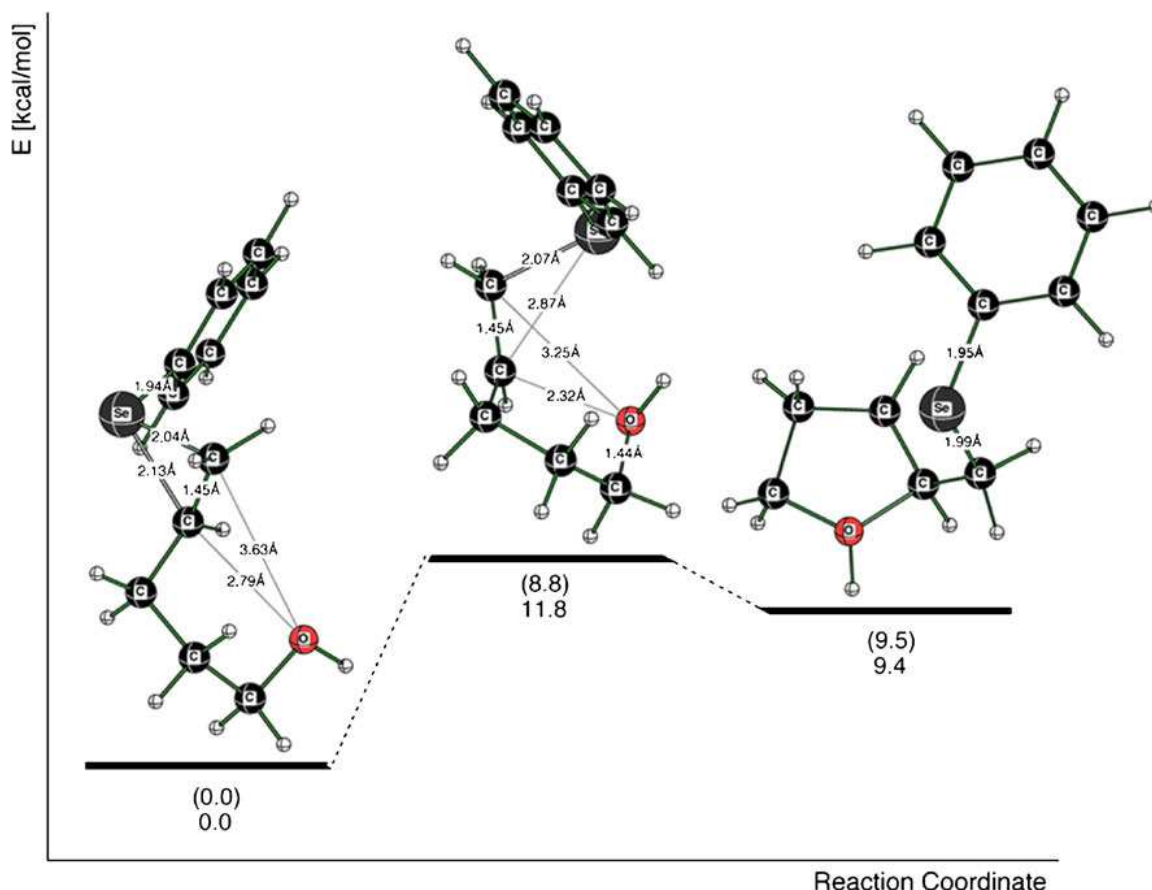
Као потврда за утврђени механизам, као и боље разумевање реакције на молекуларном нивоу, урађени су и квантни хемијски прорачуни у сарадњи са професором Ралфом Пухтом са Универзитета у Ерлангену. Све структуре су оптимизоване помоћу програма B3LYP/6-311+G\*\*. <sup>172-175</sup> Како DFT прорачуни имају одређена ограничења <sup>176-180</sup> у случају ових реакција, енергије су израчунате помоћу (MP2(fc)/6-311+G\*\* прорачуна /B3LYP/6-311+G\*\*+ZPE(B3LYP/6-311+G\*\*) програма. Када се примењује овај приступ, мора се имати у виду да се активационе баријере у MP2 прорачунима мало разликују од оних у B3LYP. <sup>181</sup>

Први ступањ реакције обухвата егзотермну реакцију PhSe- фрагмента са двоструком везом алкенола и формирање трочланог хетероцикличног прстена. Овај ступањ реакције је независан од присуства пиридина и самим тим идентичан и за катализовану и некатализовану реакцију. Овај тип интеракција у хемији се може лако разумети и објаснити преко тзв. 'Clark's  $\sigma$ -hole' концепта <sup>182</sup> који је првобитно уведен за тумачење неких халогенских интеракција, да би нешто касније био проширен и на халкогене елементе. <sup>183-185</sup> Ако је једна полупопуњена p орбитала атома као што је селен укључена у ковалентну везу са електронегативним атомом (у овом случају хлором), може се запазити електронски дефицит у спољашњем режњу те орбитале. Ова електронска дефицитарност је повезана са позитивним електростатичким потенцијалом у молекулу фенилселенилхлорида који води до стварања трочланог прстена преко интеракције са двоструком везом алкенола.

Овакви трочлани системи нису тако ретки у органској хемији. Штавише, постоје и литературни подаци у којима су одређене структуре оваквих прстенова. <sup>186</sup> Позитивна шаржа PhSe<sup>+</sup> фрагмента је додатно стабилизована помоћу новоформираног трочланог прстена. (У реакцији без пиридина MP2 (fc)/6-311+G\*\*// B3LYP/6-311+G\*\*: 65.9 kcalmol<sup>-1</sup>, B3LYP/6-311+G\*\*: 52.4 kcalmol<sup>-1</sup>; у реакцији са пиридином: MP2(fc)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-311+G\*\*: 73.2 kcalmol<sup>-1</sup>, B3LYP/6-311+G\*\*: 59.3 kcalmol<sup>-1</sup>). У оба случаја, везе формираног трочланог система су веома сличне. Највећа разлика у дужини веза може се видети у унутрашњој Se-C<sub>SH</sub> вези која је у случају некатализоване реакције 2.13 Å, док је у катализованој реакцији 2.17 Å. Код оба молекула, најкраћа, а самим тим и најјача веза је она која се формира у CH<sub>2</sub>-Se-Ph фрагменту.

Поређење растојања између OH група и угљеникових атома првобитне двоструке везе, одређује који ће атом реаговати са кисеониковим атомом. HC-O растојање у реакцији са пиридином је 2.68 Å, док је у реакцији без пиридина то растојање 2.79 Å.

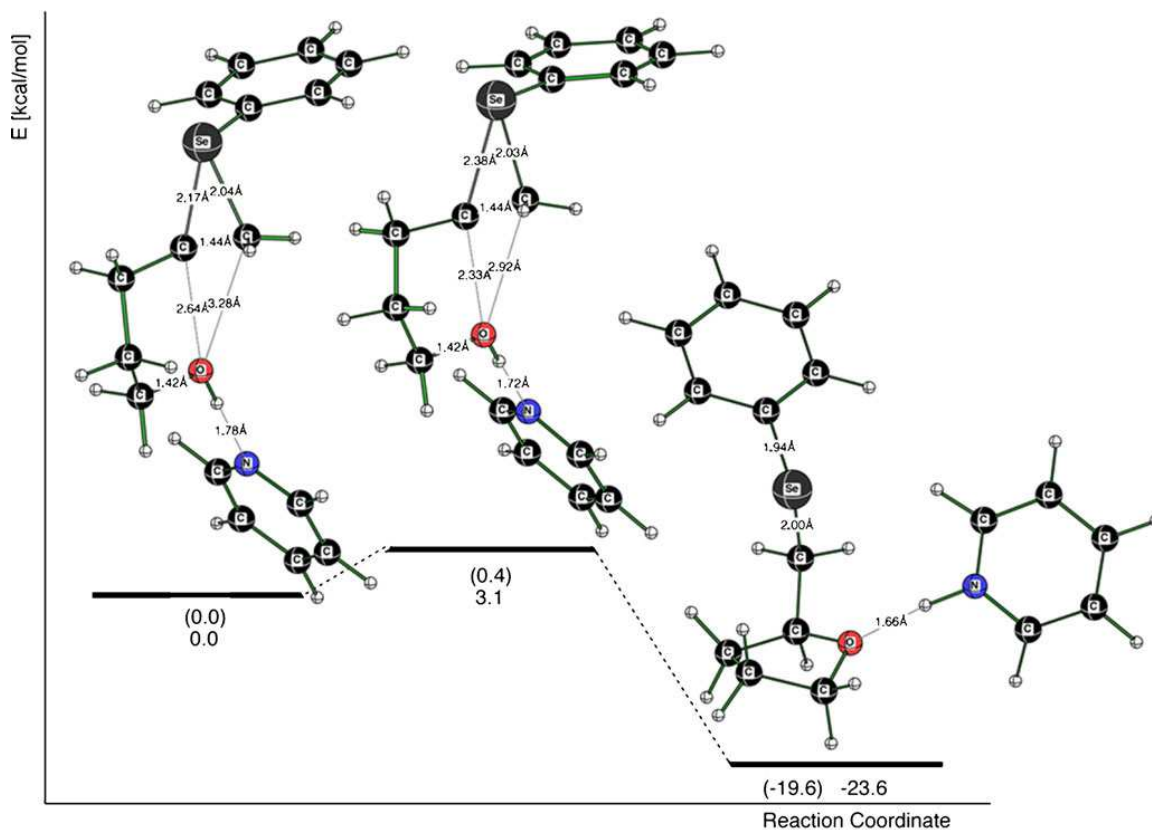
Прва значајна разлика између катализоване и некатализоване реакције је прелазно стање које одговара прелазном стању  $S_N2$  типа реакција. Док је у реакцији без пиридина енергетска баријера  $12 \text{ kcal mol}^{-1}$ , у катализованој реакцији та баријера је снижена на  $3 \text{ kcal mol}^{-1}$  (MP2(fc)/6-311+G\*\*// B3LYP/6-311+G\*\*). У оквиру DFT прорачуна, вредност енергетске баријере се редукује за око  $8 \text{ kcal mol}^{-1}$  у некатализованој реакцији, док потпуно ишчезава у случају реакције са пиридином.



**Слика 4.** Квантни прорачуни за циклоселеноестерификацију пент-4-ен-1-ола помоћу Ph-Se<sup>+</sup> без водонично везаног пиридина.

Механизам реакције зависи од могућности формирања водоничне везе између базе и протона из хидроксилне групе алкенола. Прелаз протона са кисеоника у фази затварања прстена цикличног етра води до драстичних разлика у енергији између катализоване и некатализоване реакције. У случају некатализоване реакције долази до стварања протонаног петочланог производа који је у енергетском смислу јако неповољан и лако може доћи до повратне реакције – цепања етра. Када је у реакцији присутан пиридин, он прихвата протон и при томе долази до формирања цикличног

етра који је стабилнији за  $20 \text{ kcal mol}^{-1}$  од протонованог производа. Ако се на реакцију примене DFT прорачуни, разлике између енергија су још веће.



Слика 5. Квантни прорачуни за циклоселеноетерификацију пент-4-ен-1-ола помоћу  $\text{Ph-Se}^+$  у присуству водонично везаног пиридина

### 2.3. Кинетика и механизам фениселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у присуству неких Луисових база као катализатора

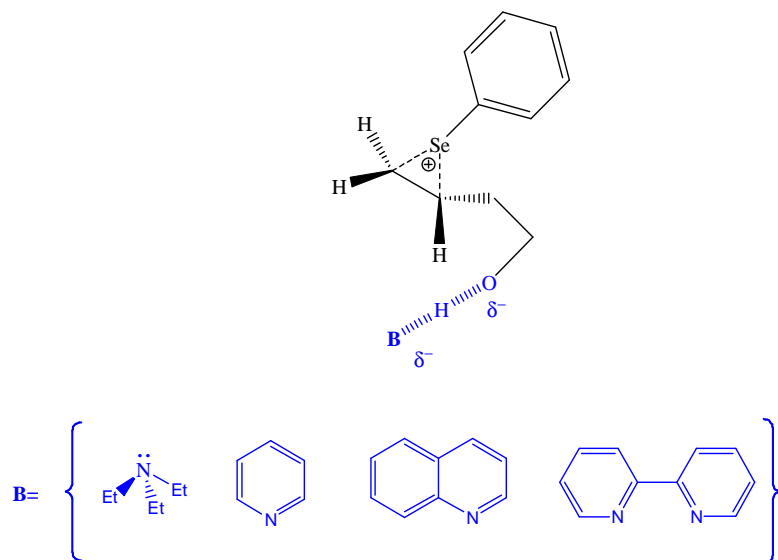
Када је квантним хемијским прорачунима закључено да је стварање водоничне везе одговорно за каталитичку улогу пиридина у процесу фениселеноетерификације, извршена су и додатна кинетичка испитивања реакције у присуству Луисових база које су коришћене у синтетичком делу експеримента: триетиламин, пиридином, хинолином и 2,2'-бипиридином. Као што је већ дискутовано у овом раду, употреба ових катализатора повишава приносе цикличног етра до готово квантитативних. Како се све наведене базе међусобно разликују по базности, стерним карактеристикама и способности да формирају водоничну везу, сматрали смо да је од значаја испитати њихов утицај на брзину и ток реакције фениселеноетерификације.

У оквиру ових испитивања коришћена је стандардна кинетичка метода за одређивање константи брзина. Реакције су праћене спектрофотометријски на претходно одређеној таласној дужини као реакције *псеудо*-првог реда, у тетраhydroфурану као растварачу на 15 °C. Као реагенси су коришћени фениселенил-хлорид и бромид у присуству еквимоларних количина базних катализатора. Резултати за константе брзине су дати у Табелама 6 и 7.

**Табела 6.** Константе брзине за реакцију између пент-4-ен-1-ола и PhSeCl у THF на 288 К у присуству Луисових база као катализатора

<b>T=288K</b>	<b><math>\lambda</math> (nm)</b>	<b><math>k_2</math> (M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>k_1</math> (s<sup>-1</sup>)</b>
<b>Пент-4-ен-1-ол</b>	257	0,47 ± 0,03	(2,4 ± 0,5) × 10 <sup>-4</sup>
<b>Пент-4-ен-1-ол + триетиламин</b>	254	2,02 ± 0,06	-
<b>Пент-4-ен-1-ол + пиридин</b>	258	1,11 ± 0,06	-
<b>Пент-4-ен-1-ол + хинолин</b>	257	0,58 ± 0,03	-
<b>Пент-4-ен-1-ол + 2,2'-бипиридин</b>	256	0,53 ± 0,03	-

Резултати за константе брзине реакције циклизације представљени у Табелама 6 и 7 потврђују каталитичку улогу коришћених Луисових база. Вредности за константу  $k_1$ , која описује споредну реакције адиције, су у случају реакција са катализаторима практично безначајне. Брзина реакције циклизације је директно одређена природом коришћеног базног катализатора и његовом способношћу да у прелазном стању створи водоничну везу са водоником из хидроксилне групе алкенола. У случају фенилселенил-хлорида као реагенса, триетил-амин убрзава реакцију око пет пута, пиридин-два пута, док присуство 2,2'-бипиридина и хинолина има нешто мањи ефекат на повећање брзине. Међу коришћеним Луисовим базама, триетиламин је најјача алифатична база ( $pK_a=10,64$ ) са највећом способношћу да у прелазном стању створи водоничну везу ( $DN=61$ ), чиме се може објаснити највећи ефекат на повећање брзине реакције. Нешто ниже вредности за константе брзине у случају хинолина и 2,2'-бипиридина се могу приписати стерним сметњама које ови катализатори стварају у фази затварања прстена (Слика 6.).



**Слика 6.** Утицај стерних сметњи на фенилселеноетерификацију пент-4-ен-1-ола

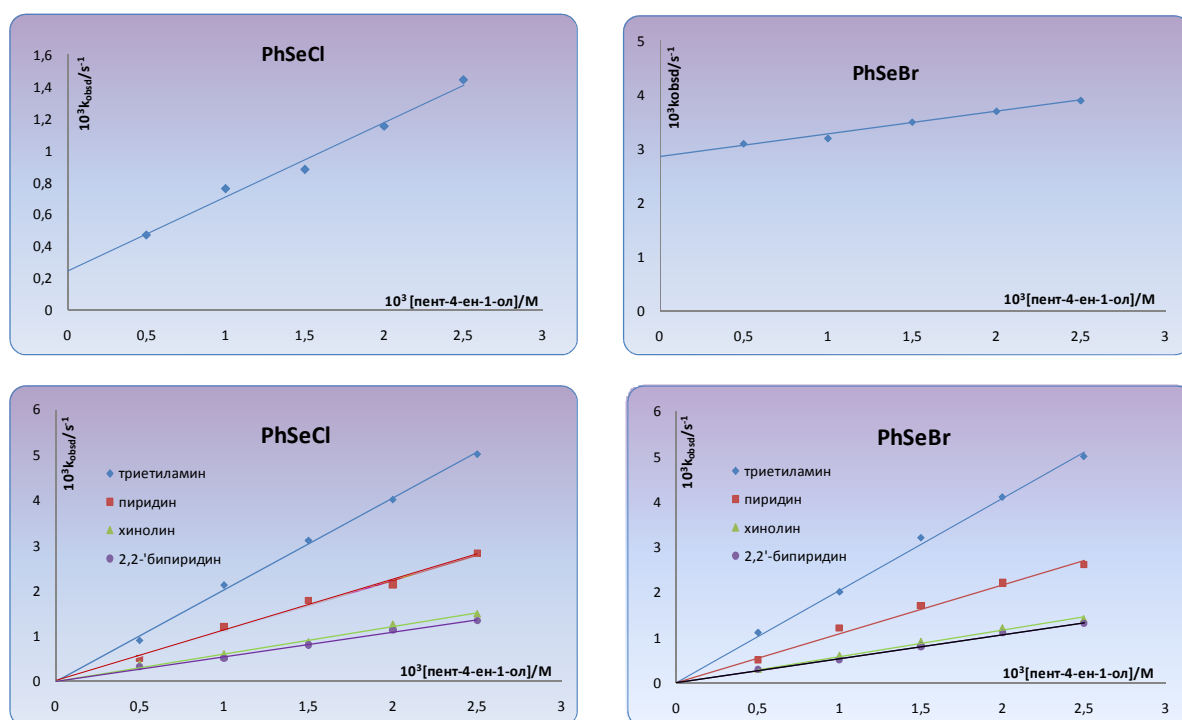
Упоредним испитивањем аналогних реакција са фенилселенил-бромидом као реагенсом добијене су нешто ниже вредности за константе брзина, па је и на тај начин потврђена мања реактивност овог реагенса. Брзине реакција следе идентичан редослед као код фенилселенилхлорида ( $Et_3N > Py > Qui > 2,2'-BiPy$ ).



**Табела 7.** Константе брзине за реакцију између пент-4-ен-1-ола и PhSeBr на 288 К у присуству Луисових база као катализатора

T=288K	$\lambda$ (nm)	$k_2$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	$k_1$ (s <sup>-1</sup> )
Пент-4-ен-1-ол	253	0,42 ± 0,03	(28,5 ± 0,5) × 10 <sup>-4</sup>
Пент-4-ен-1-ол + триетиламин	253	1,98 ± 0,06	-
Пент-4-ен-1-ол + пиридин	255	1,04 ± 0,06	-
Пент-4-ен-1-ол + хинолин	271	0,56 ± 0,02	-
Пент-4-ен-1-ол + 2,2'-бипиридин	253	0,52 ± 0,02	-

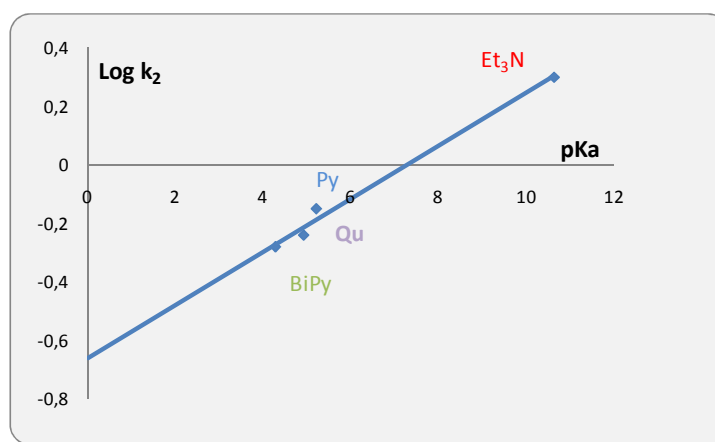
Утицај коришћених Луисових база се може видети и са графика зависности  $k_{obsd}$  од концентрације алкенола (Слика 7).



**Слика 7.** Константе брзине *pseudo*-првог реда,  $k_{obsd}$ , као функција концентрације алкенола за катализоване и некатализоване реакције између пент-4-ен-1-ола и PhSeCl у THF

Вредности константи *псеудо*-првог реда ( $k_{\text{obsd}}$ ) расту линеарно са повећањем концентрације алкенола. У случају катализованих реакција графици полазе скоро из самог координантног почетка што је доказ да је утицај споредне реакције адиције сведен на минимум. Нешто већи одсечак може се видети у случају реакције са фенилселенил бромидом као реагентом.

Зависност константе брзине од  $pK_a$  коришћеног катализатора указује да базе коришћене у овим реакцијама повећавају брзину и приносе истим реакционим механизмом (Слика 8).



**Слика 8.** Зависност  $\log k_2$  од  $pK_a$  вредности коришћених Луисових база

Испитивањем утицаја који на кинетику и ток реакције имају коришћени растварачи, дошло се до помало неочекиваних резултата. Добијене вредности константи брзина за реакције извођене у угљен-тетрахлориду као растварачу на 288 К и аналогних реакција у тетраhydroфурану, указују да су реакције са фенилселенил-хлоридом брже у угљен-тетрахлориду, како за реакцију катализовану пиридином, тако и за некатализовану реакцију, док је у случају фенилселенил-бромида реакција бржа у тетраhydroфурану (Табела 8).

**Табела 8.** Константе брзине директне реакције фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола на 288 К у THF и CCl<sub>4</sub>

	$k_2$ (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )			
	PhSeCl	PhSeCl + пиридин	PhSeBr	PhSeBr + пиридин
<b>THF</b>	0,47 ± 0,03	1,11 ± 0,06	0,42 ± 0,03	1,04 ± 0,06
<b>CCl<sub>4</sub></b>	0,7 ± 0,01	2,12 ± 0,09	0,12 ± 0,01	0,45 ± 0,03

Способност угљен-тетрахлорида као растварача да прихвати електронски пар је описана акцепторским бројем (AN=8,6) који је већи од акцепторског броја тетраhydroфурана (AN=8). Ова особина му обезбеђује већи афинитет за халогенидни јон из циклизационог реагенса и активацију самог циклизационог реагенса. Са друге стране, тетраhydroфуран поседује особине Луисове базе које су окарактерисане доворским бројем DN= 0,52 и као такав може да буде акцептор водоника из хидроксишне групе алкенола и да на тај начин убрза реакцију. Утицај тетраhydroфурана се може приписати и његовој већој поларности која може додатно да утиче на стабилизацију наелектрисаног прелазног стања и повећање реакционе брзине.

## 2.4. Закључак

Имајући у виду велики значај цикличних етара тетрахидропиранско- и тетрахидрофуранског типа као структурних јединица многих природних производа и биолошки активних једињења, у оквиру овог рада представљена је синтеза 2-(фенилселанилметил)оксолана помоћу реакције фенилселеноетерификације  $\Delta^4$ -незасићеног алкенола пент-4-ен-1-ола, у присуству каталитичких и еквимоларних количина неких Луисових киселина и база као катализатора. PhSeBr и PhSeCl су коришћени као циклизациони реагенси. Од Луисових киселина коришћени су кобалт(II)-хлорид и калај(II)-хлорид, док су од Луисових база коришћени триетиламин, 2,2'-бипиридин, пиридин и хинолин.

Резултати истраживања указују да се употребом наведених катализатора може спречити формирање нежељеног адиционог производа, као и да се принос цикличног етра може увећати до готово квантитативног. Такође, израженија је и региоселективност, и у свим испитиваним случајевима тетрахидрофурански етар је добијен као једини реакциони производ. Луисове базе су ефикаснији катализатори од коришћених Луисових киселина, што се одражава у вишим приносима цикличног етра. Најбољи резултати су остварени у случају најјаче базе - триетил-амина као катализатора. Остварени резултати пружају могућност примене наведене методе на широк спектар  $\Delta^4$ - и  $\Delta^5$ - супституисаних алкенола за синтезу различитих петочлани- и шесточланих кисеоничних хетероцикала у високим приносима.

Каталитичка улога пиридина је потврђена на основу снижених вредности за енергију активације, као и већих вредности за константе брзине које су добијене проучавањем кинетике реакције фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у угљентетрахлориду као растварачу. Утицај пиридина се огледа не само у повећању брзине константи за директну реакцију циклизације, већ и у смањењу утицаја споредне реакције адиције, која је окарактерисана константом брзине  $k_1$ . Брзина реакције је директно одређена и типом реагенса који се користи за циклизацију, па је у случају свих испитиваних реакција фенилселенил-хлорид потврђен као ефикаснији реагенс од фенилселенил-бромида.

Механизам реакције је утврђен на основу вредности термодинамичких параметара као што су промена енталпије активирања ( $\Delta H^\ddagger$ ), промена ентропије активирања ( $\Delta S^\ddagger$ ) и енергија активирања  $E_a$ . Негативне вредности за ентропију

активирана која је најпоузданији од свих наведених критеријума за утврђивање механизма, указују на  $S_N2$  механизам супституције.

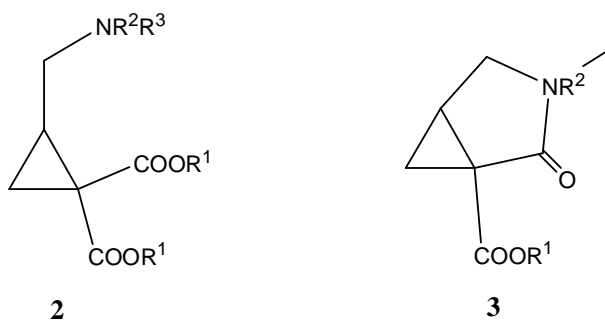
Квантним хемијским прорачунима је потврђено да прелазно стање одговара прелазном стању за  $S_N2$  тип реакција. Такође је утврђено да је стварање водоничне везе између хидроксилне групе алкенола и пиридина процес који је најповољнији у енергетском смислу и који објашњава каталитичку улогу пиридина.

Резултати добијени квантним хемијским прорачунима су потврђени и праћењем кинетике реакције фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у присуству Луисових база које су коришћене у синтетичком делу експеримента (триетиламин, хинолин, 2,2'-бипиридин, пиридин) као катализатора. Поред потврђене каталитичке улоге наведених Луисових база, утврђено је да брзине реакција зависе од способности коришћеног катализатора за стварање водоничне везе, његове базности, као и стерних карактеристика. Реакција је најбржа у случају триетиламина као катализатора, који је најјача база а уједно има и највећу могућност за стварање водоничне везе са водоником из хидроксилне групе алкенола. Такође, линеарна зависност вредности константи брзина од  $pK_a$  коришћеног катализатора указује да базе у овим реакцијама повећавају брзину и приносе истим реакционим механизмом. И у оквиру овог дела истраживања потврђена је већа ефикасност фенилселенил-бромида као циклизационог реагенса.

## 2.5. Синтеза 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине као нове конформационо-ограничене $\gamma$ -амино-дикиселине

Синтеза деривата 2-(аминометил)-циклопропан-1-карбоксилне киселине заузима посебно место у органској синтези зато што су ове функционализоване циклопропанкарбоксилне киселине биолошки и синтетички важни деривати  $\gamma$ -амино киселина.<sup>187</sup> Најважнији представници ове класе једињења, *cis*- и *trans*- изомери 2-(аминометил)-циклопропан-1-карбоксилне киселине, су биоактивни као аналози инхибитора неуротрансмитера  $\gamma$ -аминобутанске киселине, познатије као ГАВА.<sup>188</sup> Структурне јединице *trans*-2-(аминометил)-циклопропан-1-карбоксилне киселине су такође и градивни елементи  $\gamma$ -пептида.<sup>189</sup> И поред великог интересовања за овај тип једињења, одговарајући деривати 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине **2** (Слика 9) су истраживани у нешто мањој мери. Објављено је само неколико синтеза деривата бицикличне 3-аза-2-оксабицикло[3.1.0]хексан-1-карбоксилне киселине **3**<sup>190</sup> - синтеза конформационо ограничених деривата  $\alpha$ -амино киселина,<sup>191</sup> 3,4-метано-  $\beta$ -пролина,<sup>192</sup> конформационо ограничених  $\beta$ -аминокиселина и *Lusporodium* алкалоида (+)-фастигиатина.<sup>193</sup>

Такође, истраживање Pt(II)-комплекса, као што су карбоплатина и оксаплатина са бидентатним дикарбоксилатним лигандима, међу којима је и циклопропил-1,1-дикарбоксилат (CPDCA),<sup>194</sup> заслужује посебну пажњу у погледу потенцијалне антитуморске активности ових комплекса платине.<sup>195</sup> Присуство додатне аминогрупе у дикарбоксилатном лиганду омогућава даљу функционализацију која може изазвати побољшање физичко-хемијских и фармаколошких особина комплекса.<sup>196</sup> Из свих ових разлога, сматрали смо да је проналажење услова за синтезу 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине од посебног значаја.



Слика 9.

Синтеза 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине је остварена кроз низ реакција које су обухватиле јодокарбоциклизацију диметил-2-алилмалоната, реакцију добијеног јодида са натријум-азидом, сапонификацију и редукцију (Схема 6). На овај начин су избегнуте непожељне реакције као што су: отварање прстена циклопропана у правцу настајања деривата  $\delta$ -амино киселина или лактамизација у правцу настајања бицикличних алкил 3-аза-2-оксобицикло[3.1.0.]хексан-1-карбоксилата.

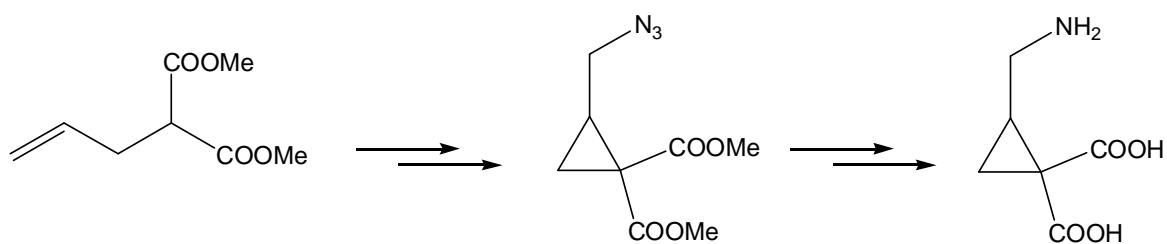


Схема 6.

У потрази за економичним и једноставним начином за синтезу нашег једињења, првобитно је као директан начин за синтезу испитивана редукција диетил-2-цијаноциклопропан дикарбоксилата **6** (Схема 7). Диетил 2-цијаноциклопропандикарбоксилат **6** је синтетисан помоћу реакције Michael-овог затварања прстена диетил бромомалоната и акрилонитрила у присуству калијум-карбоната у тетраhydroфурану као растварачу, према већ објављеној синтетичкој процедури.<sup>197</sup>

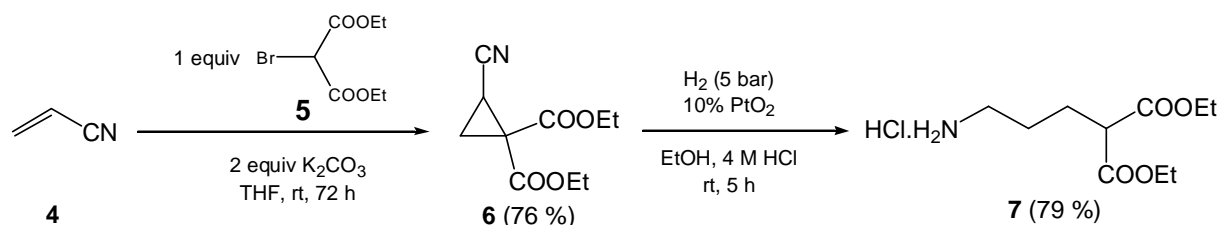


Схема 7.

Нажалост, сви покушаји да се селективно редукује овај тип једињења су били неуспешни. На пример, приликом третирања циклопропанкарбонитрила **6** са  $BH_3$  у

THF на собној температури није дошло до реакције, док је хидрогенизацијом у етанолу и присуству 4М HCl (aq.), катализованом са PtO<sub>2</sub> у току 5 сати долазило до редукције и отварања прстена до  $\delta$ -амино диестра **7** у приносу од 79 %.

Интересантно је нагласити да је одговарајућа трифлуороацетатна со овог естра скорије коришћена за синтезу  $\delta$ -дикарбоксибутил фосфорамидат-коњугата 2'-дезоксигуанидин-5'-монофосфата који делује као супстрат за ДНК полимеризацију помоћу HIV-1 реверсне транскриптазе.<sup>198</sup>  $\delta$ -дикарбоксилни аминокиселински део молекула је одабран као имитатор пирофосфата у којем бидентатни хелатни дианјон малоната може довести до координације катјона магнезијума у оквиру полимеризације. Штавише, 5'-фосфорилисани динуоклеотид који носи бис-негативно наелектрисану  $\delta$ -дикарбоксил аминокиселинску страну ланца је ефикасан инхибитор полимеразе вируса хепатитиса C (HCV) NS5B.<sup>199</sup>

Редукција циклопропана **6** са NaBH<sub>4</sub>-NiCl<sub>2</sub> системом у MeOH на собној температури води до формирања неидентификованих реакционих производа.

Претпостављено је да би супституција диметил 2-(јодометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилата **8** (који је добијен јодокарбоциклизацијом диметил алилмалоната са јодом у присуству NaH)<sup>200</sup> са погодним азотним нуклеофилима могла бити једна од алтернативних синтетичких стратегија за синтезу 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине (Схема 8). Као амонијачни еквивалент коришћен је натријум-азид.



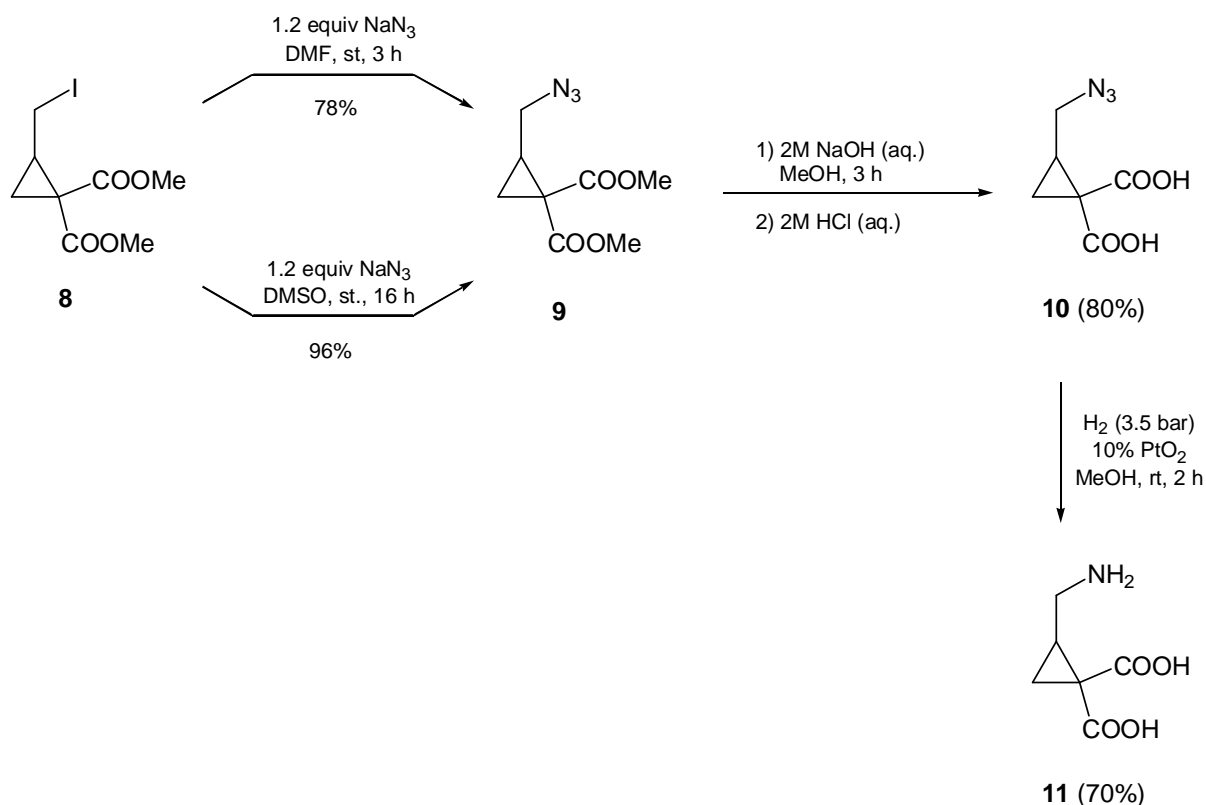


Схема 8.

Битно је поменути да је синтеза диетил-2-(азидометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата у приносу од 83 % помоћу реакције диетил 2-(бромометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилата са 8 еквивалента натријум-азида у DMF на 70 °C у току 5 сати и присуству крунског естра описана.<sup>192</sup> Супституција јодида **8** до одговарајућег азида **9** је остварена под благим реакционим условима, помоћу 1,2 еквивалента натријум-азида у DMF на собној температури у току 3 сата, у приносу од 78 %. Принос азида **9** може бити повишен до 96 % после реакције јодида **8** са 1,2 еквивалента натријум-азида у DMSO на собној температури у току 16 сати. Да би се избегла лактамизација у току хидрогенизације, диметил 2-(азидометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилна киселина је сапонификована са 2M NaOH у метанолу на собној температури и закишењена са 2M HCl (aq.) да би се добила 2-(азидометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселина **10** у приносу од 80 %. Коначно, синтеза жељене 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине је једноставно извршена помоћу хидрогенизације азидо дикиселине **10** у метанолу на собној температури у току 2 сата у приносу од 70 % после рекристализације у етил-ацетату.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ  
ДЕО

---

### 3. Опште напомене

Комерцијално доступни растварачи и реагенси су добијени од добављача и коришћени су без даљег пречишћавања. Дихлорметан је дестилован изнад калцијум-хидрида. Метанол је сушен са магнезијумом и дестилован.

Флеш хроматографија је извођена на стакленој колони пуњеној силика гелом (Acros, зрна величине 0,035 – 0,070 mm, дијаметар пора 6 nm и E.Merch 60, величина зрна 0,063-0,200 mm). TLC (хроматографија на танком слоју) је извођена на стакленим силика-гел плочама (Merck Kieselgel 60 F254, превучене 025 mm), које су развијане користећи стандардне технике визуализације или агенсе за развијање: UV флуоресценцију (254 nm и 366 nm), бојење са јодом, раствор перманганата / $\Delta$  или 50% раствор сумпорне киселине/ $\Delta$ . Чистоћа синтетисаних једињења или реакционих смеша је праћена помоћу стандардних метода одређивања.

$^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектри су рађени у  $\text{CDCl}_3$  и деутерисаној води на Varian Gemini 200 MHz и Jeol Eclipse FT 300 NMR спектрометру на собној температури. Једињења су снимана у деутерисаном хлороформу и деутерисаној води, док су пикови дати у ppm (parts per million) у односу на тетраметилсилан (TMS,  $\delta=0$ ).

IR спектри су рађени на Perkin-Elmerovim (Модел 137B, Nicolet 7000 FT и Spectrum One FT) спектрофотометрима. Чврсте супстанце су мешане са калијум бромидом и пресоване под јаким притиском док се не добије провидни диск. За течне узорке спектри су снимани припремањем танког слоја једињења између натријум хлоридних плочица. IR спектри су такође добијани од узорака помоћу ATR (Attenuated Total Reflectance) опреме. Само одабране абсорбанце ( $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ) су представљене.

Масени спектри су добијени помоћу Agilent 1100 Series VL (ES, 4000V) или Agilent 1100 Series SL (ES, 4000V) опреме, користећи електронспреј јонизацију на 4 kV (позитиван мод) или 3,5 kV (негативан мод) и фрагментацију на 70 eV. Описивани су само молекуларни и главни пикови са интензитетом описаним као процент од основног пика.

Гасно-масене анализе су извођене на Hewlett-Packard 6890 GC Plus повезаним са FID детектором опремљеним са CIS-4-PTV (програмирано температурно испаравање) инјектором (Gerstel), и HP5- MS капиларном колоном (fused silica, AT-1, дебљина филма 0,25 mm, дужина 30 mm, као носећи гас коришћен је He), јонизациона EI на 70 eV.

Гас-течност хроматографске анализе су рађене на Deni инструменту, модел 2000 снабденим капиларним неполарним колонама.

Тачке топљења кристалних једињења су мерене помоћу Büchi 540 уређаја.

Кинетичка мерења су вршена спектрофотометријски користећи UV-Vis Perkin Elmer Lambda 35 спектрофотометар опремљен са хелијом за термостатирање.

### 3.1. Синтетичке процедуре

#### 3.1.1. Општи препаративни поступак за синтезу 2-(фенилселанилметил)-оксолана

У раствор пент-4-ен-1-ола (1 mmol) и катализатора (0,1 mmol у случају каталитичких или 1 mmol у случају еквимоларних количина) у сувом дихлорметану (5 cm<sup>3</sup>) уз мешање, дода се раствор PhSeCl (0,212 g, 1,1 mmol) или PhSeBr (0,260g, 1,1 mmol) у дихлорметану на собној температури. Реакција је завршена за неколико минута. У случају Луисових база као катализатора, бледо жут раствор се испира са 1M HCl (5 ml), засићеним раствором NaHCO<sub>3</sub> и водом. Када се као катализатори користе Луисове киселине, раствор се испира најпре са водом, потом са засићеним раствором NaHCO<sub>3</sub> и на крају са водом. Органски слој се суши изнад анхидрованог Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрује се и хроматографише. Производ је добијен после елуирања трагова дифенил диселенида на силика гел-дихлорметан колони. Производ је окарактерисан и идентификован на основу спектралних података.

#### 2-(фенилселенометил)оксолан **1c**

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=1,52-1,71 (4H, dva m, 3H i 4H), 2,98 (1H, A deo ABX spectra, J<sub>AX</sub>=6,9 Hz, J<sub>AB</sub>= -12,1 Hz, 6-H<sub>a</sub>), 3,12 (1H, B deo ABX spectra, J<sub>BX</sub>=5,8 Hz, 6-H<sub>B</sub>), 3,76 (1H, m, J<sub>5a-5b</sub>=-8.3 Hz 5-H<sub>b</sub>), 3,90 (1H, kvintet, J 6.3 Hz), 7,24 (3H, m, Ph), 7,52 ppm (2H, m, Ph).

<sup>13</sup>C NMR (50,32 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=25,69 (t, C-4, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=120 Hz), 31,26 (t, C-3, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=131 Hz), 32,77 (t, C-6, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=142 Hz), <sup>1</sup>J<sub>Cse</sub>=65,5 Hz), 68,03 (t, C-5, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=161 Hz), 128,75 (d, C-9, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=161 Hz), 130,15 (s, C-7), 132,19 ppm (d, C-8, <sup>1</sup>J<sub>CH</sub>=161 Hz).

IR (филм): ν<sub>max</sub>= 3070, 3058, 2865, 1580, 1478, 1470, 1436, 1355, 1095, 1058, 1020, 920, 870, 738, 690 i 670 cm<sup>-1</sup>.

MS: m/z = 242 (M)<sup>+</sup>, 172 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SeCH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 157 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>Se)<sup>+</sup>, 85, 71, 51, 43.

Елементарна анализа: C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>OSe (M=241,07 g/mol)

Изречунато: C 54,80 H 5,81 Se 32,75

Нађено: C 54,79 H 5,80 Se 32,75

### 3.1.2. Синтеза диметил 2-(јодометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата

У раствор диметил алилмалоната (5 mmol) у тетраhydroфурану (15 ml) под атмосфером аргона се дода NaH (6 mmol) на 0 °C. После мешања у току 10 минута, I<sub>2</sub> (5 mmol) се додаје у порцијама и смеша се рефлуктује у току 4 сата. После завршетка реакције, реакциона смеша се улије у водени раствор NH<sub>4</sub>Cl и производи се екстрахују са етром. Етарски екстракт се пере са воденим раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, суши изнад MgSO<sub>4</sub> и упари до сува. Пречишћавање остатака помоћу хроматографије на колони (хексан/АсОEt=9) даје једињење **8**.

Диметил 2-(јодометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат **8**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 3,80 (3 H, s), 3,74 (3 H, s), 3,21 (1 H, dd, J= 7,7;10,2 Hz), 3,12 (1 H, dd, J= 8,4; 10,2 Hz), 2,47 (1 H, dddd, J= 7,5; 7,7; 8,4; 8,9 Hz), 1,61 (1 H, dd, J= 5,1; 8,9 Hz), 1,52 ppm (1 H, dd, J= 5,1; 7,5 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ =169,3; 167,6; 52,8; 52,7; 38,4; 31,1; 24,1; 1,6 ppm.

IR (филм): ν<sub>max</sub>= 3005, 2953, 2848, 1723 cm<sup>-1</sup>.

MS: (m/z)= 298 (M)<sup>+</sup>, 267, 171, 139, 113, 71.

Чврсто једињење беле боје. Тачка топљења 37 °C.

### 3.1.3. Синтеза диметил 2-(азидометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилата

Начин а: У раствор од 298 mg једињења **8** у 3 ml DMSO, додато је 78,52 mg (1,2 mmol)  $\text{NaN}_3$ . Реакциона смеша је мешана на собној температури у току 16 сати, после чега је додата у засићен раствор  $\text{NaCl}$ , и екстрахована 3 пута са по 15 ml диетил-етра. Сакупљени органски екстракти су опрани два пута са засићеним раствором  $\text{NaCl}$ , и сушени изнад анхидрованог  $\text{MgSO}_4$ . Упаравање растварача даје производ **9** као безбојно уље.

Начин б: У раствор од 150 mg једињења **8** у 3 ml DMF додато је 39,26 mg (0,6 mmol)  $\text{NaN}_3$ . Реакциона смеша је мешана на собној температури у току 3 сата. Када је реакција завршена, растварач је уклоњен дестилацијом под сниженим притиском и добијено је једињење **9** без даљег пречишћавања.

Диметил 2-(азидометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилат **9**

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3,3 (dd,  $J$  = 13,2 Hz, 1 H), 3,4 ( $J$  = 44,9 Hz, 1H), 2,1 (m, 1H) 3,76 (s, 3H), 3,80 ppm (s, 3 H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19,43; 26,53; 49,89; 53,00; 53,13; 76,69; 77,10; 77,52 ppm.

IR (филм):  $\nu_{\text{N}_3}$  = 2094,  $\nu_{\text{C=O}}$  = 1724  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (ES, поз. мод):  $m/z$  (%): 214 ( $\text{M-H}^+$ , 100).

Безбојна уљаста супстанца.

### 3.1.4. Синтеза 2-(азидометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине

У раствор од 213 mg једињења **9** у 5 ml метанола додато је 5 ml 2М натријум хидроксида. Реакциона смеша је мешана на собној температури у току 3 сата. После упаравања метанола, раствор је закишељен са 2М HCl и водени слој је екстрахован 3 пута са по 10 ml етил-ацетата. Органски слој је онда испиран са водом, сушен изнад анхидрованог MgSO<sub>4</sub>, филтриран и после упаравања растварача до сува добијен је производ **10** као жута уљаста супстанца.

2-(азидометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилна киселина **10**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=2,00 (1H, dd, J = 8,53 Hz, 4,7 Hz, CH(H)), 2,13 (1H, dd, J = 9,36 Hz, 4,95 Hz, CH(H)), 2,46-2,57 (1H, m, CH), 3,63 (1H, dd, J = 13,21 Hz, 9,36 Hz, NCH(H)), 3,77 ppm (1H, dd, J = 13,21 Hz, 6,05 Hz, NCH(H)).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24,6; 29,2; 35,1; 48,9; 173,1; 175,8 ppm.

IR (филм): ν<sub>OH</sub> = 3444 (slaba), ν<sub>N<sub>3</sub></sub> = 2098, ν<sub>C=O</sub> = 1728 cm<sup>-1</sup>.

MS (ES, нег. мод): m/z (%): 184 (M-H<sup>+</sup>, 100).

Жута уљаста супстанца.



### 3.1.5. Синтеза 2-(аминометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине

У раствор 2-(азидометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине (100 mg, 0,54 mmol) у метанолу (4 mL) додат је PtO<sub>2</sub> (10 mg). Реакциона смеша је хидрогенизована (H<sub>2</sub>, 3.5 bar) на собној температури у току 2 сата. После филтрирања преко Celite®, растварач је уклоњен помоћу редукованог притиска. Остатак је прекристалисан из етил-ацетата да да 2-(аминометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилну киселину **11**. (60 mg, 70 % принос).

2-(аминометил)циклопропан-1,1-дикарбоксилна киселина **11**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ=1,62 (1H, dd, J = 7,98 Hz, 4,7 Hz, CH(H)), 1,80 (1H, dd, J = 9,36 Hz, 4,40 Hz, CH(H)), 2,19 (1H, ddt, J = 9,36 Hz, 7,71 Hz, 7,15 Hz, CH), 3,39 ppm (2H, d, J = 7,15 Hz, NCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 23,0; 29,3; 30,7; 38,3; 176,6; 178,2 ppm.

IR (филм): ν<sub>NH<sub>2</sub></sub> = 3422 (слаба), ν<sub>C=O</sub> = 1691 cm<sup>-1</sup>.

MS (ES, поз. мод): m/z (%): 182 (M+Na<sup>+</sup>, 57), 160 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Чврсто једињење жуте боје. Тт. 183.2-184.1 °С.

### 3.2. Кинетичка мерења

Супституционе реакције између PhSeX (X=Cl, Br) и пент-4-ен-1-ола у присуству катализатора су испитиване спектрофотометријски. Када је као растварач коришћен угљентетрахлорид реакције су праћене на 5 различитих температура, док је у случају терахидрофурана реакциона температура износила 288 K.

Сви раствори су припремани у одговарајућем растварачу (CCl<sub>4</sub> или THF) мерењем израчунатих количина супстанци (PhSeCl, PhSeBr, пент-4-ен-1-ол, катализатори). Реакција је иницирана мешањем једнаких запремина фенилселенил-халогенида и раствора алкенола у кварцној кивети. Током свих експеримената концентрација халогенида је била константна ( $1 \cdot 10^{-4}$  M), док је концентрација алкенола варијала од најмање 10 пута у вишку у односу на концентрацију халогенида. Када је концентрација алкохола била  $5 \cdot 10^{-4}$  M, концентрација халогенида је била  $5 \cdot 10^{-5}$  M, да би се одржали услови за кинетику реакције *псеудо*-првог реда. У реакцијама са катализаторима (пиридин, триетиламин, хинолин, 2,2'-бипиридин), њихова концентрација је била еквимоларна концентрацији коришћеног реагенса, (PhSeCl или PhSeBr). Кинетички подаци су добијени праћењем промене апсорбанце на одређеној таласној дужини од времена.

Константа брзине *псеудо*-првог реда је израчуната према једначини 1 (Наши радови), док су константе брзине директне и паралелне реакције одређене из линеарне зависности  $k_{\text{obsd}}$  и концентрације алкенола, као што је већ објашњено у Нашим радовима. Измерена константа брзине *псеудо*-првог реда представља средњу вредност 2 до 5 независних кинетичких мерења. За обраду података коришћени су програми Microsoft Excel и Origin.

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

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

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

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

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

Промена енталпије активирања  $\Delta H^\ddagger$  одређује се из једначине 3.

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

Вредност  $\Delta S^\ddagger$  одређије се на основу Eyring-ове једначине 4:

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

С обзиром да се промена слободне енергије  $\Delta G^\ddagger$  може изразити преко промене енталпије активирања и промене ентропије активирања, једначина 5:

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

заменом у изразу добија се једначина 6:

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

Логаритмовањем једначине 6 добија се израз 7:

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

На основу израза 7 видимо да постоји линеарна зависност  $\ln(k/T)$  од  $1/T$ , тј. графички на основу ове једначине из нагиба добијене праве одређује се вредност промене

енталпије активирања, а из одсечка праве израчунава се вредност промене ентропије активирања.

### ***3.3. Квантно-хемијски прорачуни***

Све структуре су комплетно оптимизоване програмом B3LYP/6-311+G\*\*, и окарактерисане као структуре са минимумом енергије или енергије прелазног стања помоћу израчунавања вибрационих енергија. Како DFT прорачуни имају нека ограничења, енергије су додатно израчунате користећи MP2(fc)/6-311+G \*\* прорачуне (MP2(f c)/ 6-311+ G \*\* //B3 LYP/6 -31 1+G \*\* + ZPE-(B3LYP/6-311+G \*\*). Пакет програма Gaussian 03 је коришћен за прорачуне.

# ПРИЛОГ

---

**Табела III.** Константа брзине *псеудо*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , као функција концентрације пент-4-ен-1-ола и температуре за реакције са PhSeCl у CCl<sub>4</sub>.

( $C_{\text{PhSeCl}} = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ )

Пент-4-ен-1-ол			Пент-4-ен-1-ол и пиридин		
$\lambda = 280 \text{ nm}$			$\lambda = 295 \text{ nm}$		
T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}}/\text{s}^{-1}$	T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}}/\text{s}^{-1}$
288.1	1,0	1,6 (3)	288.0	1,0	2,18 (5)
	1,5	1,9 (4)		1,5	3,20 (4)
	2,0	2,1 (3)		2,0	4,10 (3)
	2,5	2,7 (2)		2,5	5,40 (4)
293.0	0,5	1,4 (4)	293.0	0,5	1,25 (5)
	1,0	2,0 (3)		1,0	2,70 (4)
	1,5	2,4 (4)		1,5	3,50 (3)
	2,0	3,0 (2)		2,0	4,90 (4)
	2,5	3,3 (3)		2,5	6,30 (4)
298.0	0,5	1,8 (4)	298.0	0,5	1,6 (4)
	1,0	2,4 (3)		1,0	3,5 (3)
	1,5	3,1 (3)		1,5	4,8 (3)
	2,0	3,7 (3)		2,0	6,6 (4)
	2,5	4,4 (2)		2,5	8,2 (4)
308.1	0,5	2,1 (3)	303.0	0,5	2,35 (4)
	1,0	2,9 (2)		1,0	4,60 (3)
	1,5	3,8 (3)		1,5	6,70 (3)
	2,0	4,9 (3)		2,0	8,80 (3)
	2,5	5,5 (4)		2,5	11,4 (4)
308.1	0,5	2,8 (4)	308.0	0,5	3,9 (4)
	1,0	4,5 (4)		1,0	8,4 (3)
	1,5	5,9 (4)		1,5	11,8 (3)
	2,0	7,5 (3)		2,0	16,0 (2)

**Табела 2П.** Константа брзине *псеудо*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , као функција концентрације пент-4-ен-1-ола и температуре за реакције са PhSeBr у CCl<sub>4</sub>.

( $C_{\text{PhSeBr}} = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ )

Пент-4-ен-1-ол			Пент-4-ен-1-ол и пиридин		
$\lambda = 275 \text{ nm}$			$\lambda = 275 \text{ nm}$		
T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}}/\text{s}^{-1}$	T(K)	$10^{-3} C_{\text{al}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}}/\text{s}^{-1}$
288.0	1,0	0,40 (4)	288.0	0,5	0,20 (5)
	1,5	0,45 (4)		1,0	0,50 (3)
	2,0	0,50 (3)		1,5	0,70 (3)
	2,5	0,59 (3)		2,0	0,95 (3)
293.0	0,5	0,40 (4)	293.0	2,5	1,11 (4)
	1,0	0,48 (3)		0,5	0,20 (4)
	1,5	0,57 (3)		1,0	0,60 (3)
	2,0	0,66 (4)		1,5	0,80 (3)
	2,5	0,75 (4)		2,0	1,15 (4)
298.0	0,5	0,50 (4)	298.0	2,5	1,20 (3)
	1,0	0,60 (3)		0,5	0,3 (5)
	1,5	0,75 (3)		1,0	0,7 (4)
	2,0	0,90 (4)		1,5	1,0 (3)
	2,5	1,0 (3)		2,0	1,3 (4)
303.0	0,5	0,54 (4)	303.0	2,5	1,6 (4)
	1,0	0,69 (3)		0,5	0,5 (5)
	1,5	0,87 (4)		1,0	1,1 (3)
	2,0	1,05 (4)		1,5	1,4 (3)
	2,5	1,18 (3)		2,0	2,0 (5)
308.0	0,5	0,60 (3)	308.0	2,5	2,5 (4)
	1,0	0,78 (3)		0,5	0,6 (4)
	1,5	1,0 (3)		1,0	1,5 (4)
	2,0	1,2 (2)		1,5	1,9 (3)
				2,0	2,6 (3)

**Табела 3П.** Константа брзине *псеудо*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , као функција концентрације пент-4-ен-1-ола за реакције са PhSeCl у THF.

( $C_{\text{PhSeCl}} = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ )

	$10^{-3} C_{\text{alc.}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}}/\text{s}^{-1}$
<b>Без катализатора</b>	2,5	1,44 (5)
	2	1,15 (3)
	1,5	0,88 (4)
	1,0	0,76 (2)
	0,5	0,47 (5)
<b>Триетиламин</b>	2,5	5,00 (2)
	2	4,00 (2)
	1,5	3,10 (3)
	1,0	2,12 (2)
	0,5	0,90 (4)
<b>Пиридин</b>	2,5	2,82 (2)
	2	2,13 (2)
	1,5	1,78 (2)
	1,0	1,20 (4)
	0,5	0,51 (4)
<b>Хинолин</b>	2,5	1,49 (2)
	2	1,25 (2)
	1,5	0,86 (3)
	1,0	0,59 (2)
	0,5	0,36 (2)
<b>2,2'-Бипиридин</b>	2,5	1,32 (3)
	2	1,11 (3)
	1,5	0,79 (2)
	1,0	0,48 (3)
	0,5	0,31 (5)



**Табела 4П.** Константа брзине *псеудо*-првог реда,  $k_{\text{obsd}}$ , као функција концентрације пент-4-ен-1-ола за реакције са PhSeBr у THF.

( $C_{\text{PhSeBr}} = 1 \cdot 10^{-4} \text{ M}$ )

	$10^{-3} C_{\text{alc.}}/\text{M}$	$10^{-3} k_{\text{obsd}}/\text{s}^{-1}$
<b>Без катализатора</b>	2,5	3,90 (5)
	2	3,70 (3)
	1,5	3,50 (4)
	1,0	3,20 (2)
	0,5	3,10 (5)
<b>Триетиламин</b>	2,5	5,00 (2)
	2	4,10 (2)
	1,5	3,20 (3)
	1,0	2,00 (2)
	0,5	1,10 (4)
<b>Пиридин</b>	2,5	2,82 (2)
	2	2,13 (2)
	1,5	1,78 (2)
	1,0	1,20 (4)
	0,5	0,51 (4)
<b>Хинолин</b>	2,5	1,40 (2)
	2	1,20 (2)
	1,5	0,90(3)
	1,0	0,60 (2)
	0,5	0,30 (2)
<b>2,2'-Бипиридин</b>	2,5	1,30 (3)
	2	1,10 (3)
	1,5	0,80 (2)
	1,0	0,50 (3)
	0,5	0,30 (5)

## Литература

1. Berzelius, J. J. *Afhandl. Fys. Kemi Mineralogi* **1818**, 6, 42. 2.
2. Schwarz, K.; Foltz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3292.
3. Andreesen, J. R.; Ljungdahl, L. *J. Bacteriol.* **1973**, 116, 867.
4. Turner, D. C.; Stadtman, T. C. *Arch. Biochem. Biophys.* **1973**, 154, 366.
5. Flohe´, L.; Günzler, E. A.; Schock, H. H. *FEBS Lett.* **1973**, 32, 132.
6. Rotruck, J. T.; Pope, A. L.; Ganther, H. E.; Swanson, A. B.; Hafeman, D. G.; Hoekstra, W. G. *Science* **1973**, 179, 588.
7. Wöhler F.; Siemens, C. *Ann Chem* **1847**, 61, 360
8. Klayman, D. L.; Günther, W. H. H. *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology*; Eds.; Wiley: New York, 1973.
9. Sies, H. Oxidative Stress: Introductory Remarks. In *Oxidative Stress*; Sies, H. Ed.; Academic Press: London, 1985, p1.
10. Sies, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 1058.
11. Epp, O.; Ladenstein R.; Wendel, A. *Eur. J. Biochem.*, **1983**, 133, 51.
12. Maiorino, M.; Aumann, K. D.; Brigelius-Flohe´, R.; Doria, D.; van den Heuvel, J.; McCarthy, J.; Rovey, A.; Ursini, F.; Flohe´, L. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* **1995**, 376, 651.
13. Rocher, C.; Lalanne, J. -L.; Chaudie`re, J. *Eur. J. Biochem.* **1992**, 205, 955.
14. Maddipati, K. R.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 17398.
15. Chu, F.-F.; Doroshov, J. H.; Esworthy, R. S. *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 2571.
16. Brigelius-Flohe´, R. *Free Radical Biol. Med.* **1999**, 27, 951.
17. a) Moller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3235 – 3239; b) Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G.; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* **1984**, 33, 3241 – 3245; c) Mugesh, G.; Singh, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 347 – 357; d) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125 – 2179.
18. Lesser R.; Weiss, R. *Dtsch. Chem. Ges.*, **1924**, 57, 1077.
19. Engman L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2964.
20. Cantineau, R.; Tihange, G.; Plenevaux, A.; Christiaens, L.; Guillaume, M.; Welter, A.; Dereu, N. *Labelled Comp. Radiopharm.*, **1985**, 23, 59.
21. Jacquemin, P. V.; Christiaens, L. E.; Renson, M. J.; Evers, M. J.; Dereu, N.

- Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3863.
22. Reich H. J.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5549.
  23. Chaudiere, J.; Erdelmeier, I.; Moutet, M.; Yadan, J. C. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, **1998**, *136, 137 & 138*, 467.
  24. Back T. G.; Dyck, B. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2079.
  25. Galet, V.; Bernier, J. L.; Hénichart, J. P.; Lesieur, D.; Abadie, C.; Rochette, L.; Lindenbaum, A.; Chalas, J.; Renaud de la Faverie, J. F.; Pfeiffer B.; Renard, P. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 2903.
  26. Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R.-R. C.; Spector, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5936.
  27. Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2557.
  28. Fujihara, H.; Mima, H.; Furukawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10153.
  29. Wirth, T. *Molecules* **1998**, *3*, 164.
  30. Wirth, T. *Liebigs Ann/Recueil* **1997**, 2189.
  31. Wirth, T.; Fragale, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1894.
  32. Mughesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2227.
  33. Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4114.
  34. Koppenol, W. H.; Mereno, J. J.; Pryor, W. A.; Ischiropoulos, H.; Beckman, J. S. *Chem. Res. Toxicol.* **1992**, *5*, 834.
  35. Pryor, W. A.; Squadrito, G. L. *Am. J. Physiol.* **1995**, *268*, L699.
  36. Sies, H.; Sharov, V. S.; Klotz, L.-O.; Briviba, K. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 27812.
  37. Arteel, G. E.; Mostert, V.; Oubrahim, H.; Briviba, K.; Abel, J.; Sies, H. *Biol. Chem.* **1998**, *379*, 1201.
  38. Wang, J.-F.; Komarov, P.; Sies, H.; de Groot, H. *Hepatology* **1992**, *15*, 1112.
  39. Masumoto, H.; Sies, H. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 1057.
  40. Daiber, A.; Zou, M.-H.; Bachschmid, M.; Ullrich, V. *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 153.
  41. Woznichak, M. M.; Overcast, J. D.; Robertson, K.; Neumann, H. M.; May, S. W. *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *379*, 314.
  42. Esterbauer, H. *Free Radicals, Lipid Peroxidation and Cancer*; McBrien, D. C. H., Ed.; Academic Press: London, 1982; p 101.
  43. Narayanaswami, V.; Sies, H. *Free Radical Res. Commun.* **1990**, *10*, 237.

44. Cotgreave, I. A.; Moldéus, P.; Engman, L.; Hallberg, A. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1481.
45. Salonen, J. T. *Ann. Clin. Res.* **1986**, *18*, 18.
46. Schrauzer, G. N. Selenium and Cancer. In *Selenium in Medicine and Biology*; Ne' ve, J.; Favier, A., Ed.; W. de Gruyter: Berlin/ New York, 1988; p 251.
47. Schrauzer, G. N. Selenium in Nutritional Cancer Prophylaxis: an update. In *Vitamins, Nutrition and Cancer*; Karger: Basel, 1984; p 240.
48. Tanaka, T.; Reddy, B. S.; El-Bayoumy, K. *Jpn. J. Cancer Res.* , **1985**, *76*, 462.
49. Reddy, B.S.; Sugie, S.; Maruyama, H.; El-Bayoumy, K.; Marra, P. *Cancer Res.* , **1987**, *47*, 5901.
50. Jibril, I.; Abd Alhadi, E.; Hamadah, Z. *Transition Metal Chem.*, **2000**, *25*, 407.
51. Nayini, J.; El-Bayoumy, K.; Sugie, S.; Cohen, L. A.; Reddy, B. S. *Carcinogenesis* , **1989**, *10*, 509.
52. Sohn, O. S.; Fiala, E. S.; Upadhyaya, P.; Chae, Y. H.; El-Bayoumy, K. *Carcinogenesis* , **1999**, *20*, 615.
53. Jacob, L.A.; Matos, B.; Mostafa, C.; Rodriguez, J.; Tillotson, J. K. *Molecules* , **2004**, *9*, 622.
54. Ito, H.; Wang, J.-Z.; Shimura, K.; Sakakibara, J.; Ueda, T. *Anticancer Res.* **1990**, *10*, 891.
55. Kumar, Y.; Green, R.; Borysko, K. Z.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3843.
56. Kumar, Y.; Green, R.; Wise, D. S.; Wotring, L. L.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3849.
57. Hu, J.; Engman, L.; Cotgreave, I. A. *Carcinogenesis* **1995**, *16*, 1815.
58. Ip, C.; Lisk, D. J.; Ganther, H. E. *Anticancer. Res.* **1998**, *18*, 4019.
59. Engman, L.; Cotgreave, I.; Angulo, M.; Taylor, C. W.; Paine- Murrieta, G. D.; Powis, G. *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 4599.
60. Deng, S. J.; Kuang, B.; Zhou, X.; Yan, J.; Zhao, F.; Jia, X. Y.; Zeng, H. H. *J. Peking Univ. (Health Sci.)* **2003**, *35*, 108.
61. Osajda, M.; Kloc, K.; Młochowski, J.; Piasecki, E.; Rybka, K. *Pol. J. Chem.* **2001**, *75*, 823.
62. Koketsu, M.; Yang, H. O.; Kim, Y. M.; Ichihashi, M.; Ishihara, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1705.
63. Rosenthal, I. *Photochem. Photobiol.* **1991**, *53*, 859.

64. Gomer, C. J. *Photochem. Photobiol.* **1991**, *54*, 1093.
65. Henderson, B. W.; Dougherty, T. J. *Photochem. Photobiol.* **1992**, *55*, 145.
66. Dougherty, T. J.; Gomer, C. J.; Henderson, B. W.; Jori, G.; Kessel, D.; Korbelik, M.; Moan, J.; Peng, Q. *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 889.
67. Kato, H. J. *Photochem. Photobiol. B: Biol.* **1998**, *42*, 96.
68. Puolakkainen, P.; Schroder, T. *Dig. Dis.* **1992**, *10*, 53.
69. Detty, M. R. *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **1987**, *847*, 68.
70. Detty, M. R.; Merkel, P. B.; Powers, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5920.
71. Kessel, D. *Photochem. Photobiol.* **1991**, *53*, 73.
72. Powers, S. K.; Walstad, D. L.; Brown, J. T.; Detty, M. R.; Watkins, P. J. *J. Neuro-Oncology* **1989**, *7*, 179.
73. Leonard, K. A.; Nelen, M. I.; Anderson, L. T.; Gibson, S. L.; Hilf, R.; Detty, M. R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3942.
74. Leonard, K. A.; Nelen, M. I.; Simard, T. P.; Davies, S. R.; Gollnick, S. O.; Oseroff, A. R.; Gibson, S. L.; Hilf, R.; Chen, L. B.; Detty, M. R. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3953.
75. Marcinkowska, E.; Zióklowski, P.; Pacholska, E.; Latos-Grażynski, P.; Radzikowski, C. Z. *Anticancer Res.* **1997**, *17*, 3313.
76. Nozawa, R.; Yokota, T.; Fujimoto, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1388.
77. Elander, R. P. *Appl. Microbiol. Technol.* **2003**, *61*, 385.
78. Alpegiani, M.; Bedeschi, A.; Perrone, E.; Franceschi, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3041.
79. Brown, G. A.; Anderson, K. M.; Murray, M.; Gallagher, T.; Hales, N. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5579.
80. Brown, G. A.; Anderson, K. M.; Large, J. M.; Planchenault, D.; Urban, D.; Hales, N. J.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, *1*, 1897.
81. Koketsu, M.; Ishihara, H.; Hatsu, M. *Res. Commun. Mol. Path. Pharmacol.* **1998**, *101*, 179.
82. Wójtowicz, H.; Kloc, K.; Maliszewska, I.; Młochowski, J.; Pietka, M.; Piasecki, E. *IL Farmaco*, **2004**, *59*, 863.
83. Młochowski, J.; Kloc, K.; Syper, L.; Ingot, A. D.; Piasecki, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1239.
84. Wu, J.; Li, W. P.; Liu, X. F.; Xu, H. S. *Youji Huaxue*, **1999**, *19*, 68.

85. Li, X.; Liu, Y.; Wu, J.; Liang, H.; Qu, S. *Thermochim. Acta*, **2001**, 375, 109.
86. Combs, D. W.; Rampulla, M. S.; Demers, J. P.; Falotica, R.; Moore, J. B. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 172.
87. *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology*; Klayman, D. L.; Gunther, W. H. H., Eds.; Wiley: New York, 1973.
88. Shamberger, R. J. *Biochemistry of Selenium*; Plenum Press: New York, 1983.
89. Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug Res.* **1991**, 36, 9.
90. Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 445.
91. Kuttan, R.; Robins, R. K.; Saunders, P. P. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, 107, 862.
92. Goldstein, B. M.; Leary, J. F.; Farley, B. A.; Marquez, V. E.; Rowley, P. T. *Blood*, **1991**, 78, 593.
93. Bonnet, P. A.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 635.
94. Robins, R. K.; Ravankar, G. R. *In Advances in Antiviral Drug Design*; De Clercq, E., Ed.; JAI Press: London, 1993.
95. Patani, G. A.; LaVoie, E. *J. Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147.
96. Goudgaon, N. M.; Schinazi, R.F. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3305.
97. Goudgaon, N. M.; McMillan, A.; Schinazi, R.F. *Antiviral Chem. Chemother.* **1992**, 3, 263.
98. Cohen, J. *Science*, **1997**, 276, 520.
99. Du, J.; Surzhykov, S.; Lin, J. S.; Newton, M. G.; Cheng, Y.C.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2991.
100. Chu, C.K.; Li, M.; Olgen, S.; Pierra, C.; Du, J.; Gumina, G.; Gullen, E.; Cheng, Y.C.; Schinazi, R.F. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3906.
101. Müller, S.; Senn, H.; Gsell, B.; Vetter, W.; Baron, C.; Böck, A. *Biochemistry*, **1994**, 33, 3404.
102. Pegoraro, S.; Fiori, S.; Rudolph-Böhner, S.; Watanabe, T. X.; Moroder, L. *J. Biol. Chem.* **1998**, 284, 779.
103. Stocking, E. M.; Schwarz, J. N.; Senn, H.; Salzmann, M.; Silks, L. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**, 1, 2443.
104. Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M. Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. E. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2040.
105. Hendrickson, W. A.; Horton, J.; LeMaster, D. *EMBO J.* **1990**, 9, 1665.
106. Budisa, N.; Steipe, B.; Demange, P.; Eckerskorn, C.; Kellermann, J.; Huber, R. *Eur.*

- J. Biochem.* **1995**, 230, 788.
107. Budisa, N.; Huber, R.; Golbik, R.; Minks, C.; Weyher, E.; Moroder, L. *Eur. J. Biochem.* **1998**, 253, 1.
108. Gassner, N. C.; Baase, W. A.; Hausrath, A. C.; Matthews, B. W. *J. Mol. Biol.* **1999**, 294, 17.
109. Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Herve', Y.; Potier, P.; Thierry, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4983.
110. Krief, A.; Trabelsi, M. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1203.
111. Esaki, N.; Shimoi, H.; Soda, Y.-S. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1989**, 11, 312.
112. Koch, T.; Buchardt, O. *Synthesis* **1993**, 1065.
113. Karnbrock, W.; Weyher, E.; Budisa, N.; Huber, R.; Moroder, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 913.
114. Silks, L. A.; Boles, J. O.; Modi, B. P.; Dunlap, R. B. Odom, J. D. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1555.
115. Welch, M.; Phillips, R. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 637.
116. Berzelius, J. *J. Ann. Chem. Pharm.* **1837**, 21, 261.
117. Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry*; Springer: Berlin, 1988; p 2.
118. Neamtüu, G.; Bodea, C. *Rev. Roum. Biochim.* **1969**, 6, 157.
119. Wittgenstein, E.; Sanricki, E. *Mikrochim. Acta* **1970**, 765.
120. Gennity, J. M.; Bottino, N. R.; Zingaro, R. A.; Wheeler, A. E.; Irgolic, K. J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, 118, 173.
121. Miki, W. *Pure. Appl. Chem.* **1991**, 63, 141.
122. Krinsky, N. I. In *Carotenoids: Chemistry and Biology*; Krinsky, N. I.; Mathews-Roth, M. M.; Jaylor, R. F., Eds. Plenum: New York, 1989; p 279.
123. Sliwka, H.-R.; Liaaen-Jensen, S. *Acta Chim. Scand.* **1995**, 49, 428.
124. Szejtli, J. *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*; Akadémiai Kiadó: Budapest, 1982.
125. Okabe, Y.; Yamamura, H.; Obe, K.-I.; Ohta, K.; Kawai, M.; Fujita, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 581.
126. Liu, Y.; Li, B.; Han, B.-H.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 2, 563.
127. Liu, Y.; You, C.-C.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3630.
128. Liu, Y.; Li, B.; Wada, T.; Inoue, Y. *Supramol. Chem.* **1999**, 10, 173.
129. Schiesser, C.H.; Zheng, S. L. *Tet. Lett.* **1999**, 40, 5095-5098.

130. Lucas, M. A.; Nguyen, O. T. K.; Schiesser, C. H.; Zheng, S.-L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3995.
131. Theodoropoulos, D.; Schwartz, I. L.; Walter, R. *Biochemistry* **1967**, *6*, 3927.
132. Besse, D.; Pegoraro, S.; Diercks, T.; Kessler, H.; Moroder, L. In: Peptides; Range, R., Ed.; Mayflower Scientific Ltd.: Kingswinford, 1996.
133. Scheufler, C.; Brinker, A.; Bourenkov, G.; Pegoraro, S.; Moroder, L.; Bartunik, H.; Hartl, F. U.; Moarefi, I. *Cell* **2000**, *101*, 199.
134. Oikawa, T.; Esaki, N.; Tanaka, H.; Soda, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 3057.
135. Tamura, T.; Oikawa, T.; Ohtaka, A.; Fujii, N.; Esaki, N.; Soda, K. *Anal. Biochem.* **1993**, *208*, 151.
136. Koide, T.; Itoh, H.; Otaka, A.; Yasui, H.; Kuroda, M.; Esaki, N.; Soda, K.; Fuji, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 502.
137. Soda, K. *Phosphorus, Sulfur, Silicon* **1992**, *67*, 461.
138. Polgár, L. *Acta Biochem. Biophys. Acad. Sci. Hung.* **1976**, *11*, 81.
139. Nakatsuka, T.; Sasaki, T.; Kaiser, E. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3808.
140. Wu, Z.-P.; Hilvert, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4513.
141. Luo, G.; Zhu, Z.; Ding, L.; Gao, G.; Sun, Q.; Liu, Z.; Yang, T.; Shen, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *198*, 1240.
142. Liu, J.; Luo, G.; Gao, S.; Zhang, K.; Chen, X.; Shen, J.; *Chem. Commun.* **1999**, 199.
143. Zahn, H.; Traumann, K. *Z. Naturforschg.* **1954**, *9b*, 518.
144. Zhu, Z.; Ding, L.; Luo, G.; Liu, Z.; Sun, Q.; Yang, T.; Shen, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *202*, 1645.
145. May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959.
146. Herman, H. H.; Husain, P. A.; Colbert, J. E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1082.
147. Kruse, L. I.; Kaiser, C.; DeWolf, W. E. Jr. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 887.
148. May, S. W.; Herman, H. H.; Roberts, S. F. *Biochemistry* **1987**, *26*, 1626.
149. May, S. W.; Wimalasena, K.; Herman, H. H.; Fowler, L. C.; Ciccarello, M. C.; Pollock, S. H. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1066.
150. Pollock, S. H.; Herman, H. H.; Fowler, L. C.; Edwards, A. S.; Evans, C.-O.; May, S. *W. J. Pharm. Exp. Ther.* **1988**, *246*, 227.
151. May, S. W.; Wang, L.; Gill-Woznichak, M. M.; Browner, R. F.; Ogonowski, A. A.; Smith, J. B.; Pollock, S. H. *J. Pharm. Exp. Ther.* **1997**, *283*, 470.
152. Forest, M.-C.; Lahouratate, P.; Martin, M.; Nadler, G.; Quiniou, M. J.;



- Zimmermann, R. G. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 163.
153. Faulkner, D. J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1421.
154. Schmitz, F. J.; Prasad, S.; Gopichand, M.; Hossain, B.; Helm, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2467.
155. Lin, Y. Y.; Risk, M. M.; Ray, M. S.; Engen, D. V.; Clardy, J.; Golik, J.; James, C.; Nakanishi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6773.
156. Nicolaou, K. C.; Duggan, E.; Hwang, A.; Somers, P. K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1358.
157. Suzuki, T.; Suzuki, A.; Furusaki, T.; Matsumoto, A.; Kato, A.; Imanaka, Y.; Kurosawa, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1329.
158. Corley, D. G.; Herb, R.; Moore, R. E.; Scheuer, P. J.; Paul, V. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3644.
159. Sakemi, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4287.
160. Wesley, J. W. (1982) In *Polyether Antibiotics Naturally Occurring Acid Ionophores*, Dekker M (ed), Volumes 1 and 2. New York.
161. (a) Huang, F. C.; Zmijewski, M.; Girdaukas, G.; Sih, C. *J. Bioorg. Chem.* **1977**, *6*, 311; (b) Sih, J. C.; Johnson, R. A.; Nidy, E. G.; Graber, D. R. *Prostaglandins* **1978**, *15*, 409.
162. (a) Corey, E. J.; Keck, G. E.; Szekely, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2006; (b) Reference 3b. See also: Larock, R. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 27, and references cited therein.
163. Simonidesz, V.; Gombos-Wisky, A.; Lovacs, G.; Baitz-Gacs, E.; Radics, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6756.
164. Campos, M. M.; Petragnani, N. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 317.
165. Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Vaish, N. K.; Jayaraman, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5273-5308. (b) Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valduga, C. *J. Tetrahedron* **2001**, *57*, 1411-1448. (c) Tiecco, M. Electrophilic Selenium, Selenocyclization, in *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*; Springer, Heidelberg, 2000; pp 7-54.
166. (a) Nicolaou, K. C.; Barnette, W. E.; Magolda, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3480-3485. (b) Corey, E. J.; Keck, G. E.; Szekely, I.; Ishiguro, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1023-1026.
167. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

168. (a) Schmid, G. H.; Garratt, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3991. (b) Remion, J.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3743. (c) Jackson, W. P.; Ley, S. V.; Whittle, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 1173. (d) Murata, S.; Suzuki, T. *Chem. Lett.* **1987**, 849. (e) Murata, S.; Suzuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4297, 4415.
169. Tobe, M. L.; Burgess, J. in *Inorganic Reaction Mechanism*, Longman, England, 1999, p. 70; p. 364.
170. (a) Bugarcic, Z. M.; Rvovic, M. D.; Divac, V. M. *Arkivoc* **2009**, , 135. (b) Divac, V. M.; Puchta, R.; Bugarcic, Z. M. *J. Phys. Chem.* **2012**, 116, 7783.
171. Bugarcic, Z. M.; Petrovic, B. V.; Rvovic, M. D. *J. Mol. Cat. A, Chem.* **2008**, 287, 171.
172. Stevens, P. J.; Devlin, F. J.; Chablowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623.
173. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
174. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
175. Koch, W.; Holthausen, M. C. *A chemist's guide to density functional theory*, ch 13, 2nd edn. Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
176. Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; von Ragué Schleyer, P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3631.
177. Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; Pascal, R. A.; de Meijere, A. P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3635.
178. Grimme, S.; Steinmetz, M.; Korth, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2118.
179. Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Schreiner, P. R.; Fokin, A. A.; von Ragué Schleyer, P. *Org. Lett.* **2006**, 9, 1851.
180. Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4217.
181. Hehre, W. J.; Radom, L.; von Ragué Schleyer, P.; Pople, J. A. (1986) *Ab initio molecular orbital theory*. Wiley, New York.
182. Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J. S.; Politzer, P. J. *J. Mol. Model.* **2007**, 13, 291–296.
183. Murray, J. S.; Lane, P.; Clark, T.; Politzer, P. J. *J. Mol. Model.* **2007**, 13, 1033–1038.
184. Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. J. *Int. J. Quantum Chem.* **2008**, 108, 2770–2781.
185. Politzer, P. J.; Murray, J. S.; Concha, M. M. *J. Mol. Model.* **2008**, 14, 659–665.
186. Poleschner, H.; Sepplet, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6461–6464.
187. (a) Aitken, D. J.; Bull, S. D.; Davies, I. R.; Drouin, L.; Ollivier, J.; Peed, J. *Synlett*

- 2010**, 2729. (b) Rodríguez-Soria, V.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2750. (c) Baxendale, I. R.; Ernst, M.; Krahnert, W.-R.; Ley, S. V. *Synlett* **2002**, 1641. (d) Marrazzo, A.; Pappalardo, A.; Prezzavento, O.; Vittorio, F.; Ronsisvalle, G. *ARKIVOC* **2004**, v, 156. (e) Vervisch, K.; D'hooghe, M.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3271. (f) D'hooghe, M.; Vervisch, K.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7329. (g) Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1997**, *8*, 133. (h) Paulini, K.; Reissig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 549. (i) Paulini, K.; Reissig, H.-U. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 455.
188. (a) Vien, J.; Duke, R. K.; Mewett, K. N.; Johnston, G. A. R.; Shingai, R.; Chebib, M. Br. *J. Pharmacol.* **2002**, *135*, 883. (b) Duke, R. K.; Chebib, M.; Balcar, V. J.; Allan, R. D.; Mewett, K. N.; Johnston, G. A. R. *J. Neurochem.* **2000**, *75*, 2602. (c) Abdel-Halim, H.; Hanrahan, J. R.; Hibbs, D. E.; Johnston, G. A. R.; Chebib, M. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2008**, *71*, 306. (d) Crittenden, D. L.; Park, A.; Qiu, J.; Silverman, R. B.; Duke, R. K.; Johnston, G. A. R.; Jordan, M. J. T.; Chebib, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 447. (e) Hanrahan, J. R.; Johnston, G. A. R. Synthesis of  $\gamma$ -aminobutyric acid analogs. In: A.B. Hughes, Editor, *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry Vol. 1*, Wiley, Weinheim (2009), p. 367.
189. (a) Qureshi, M. K. N.; Smith, M. D. *Chem. Commun.* **2006**, 5006. (b) Jones, C. R.; Qureshi, K. K. N.; Truscott, F. R.; Hsu, S.-T. D.; Morrison, A. J.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7099.
190. (a) Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Weingarten, M. D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3247. (b) Baldovini, N.; Bertrand, M.-P.; Carrière, A.; Nouguier, R.; Plancher, J.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3205. (c) Gilligan, P. J.; Krenitsky, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3441. (d) Brown, D. S.; Elliott, M. C.; Moody, C. J.; Mowlem, T. J.; Marino, J. P. Jr.; Padwa, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2447
191. Galeazzi, R.; Geremia, S.; Mobbili, G.; Orena, M. *Tetrahedron: Asymm.* **1996**, *7*, 3573.
192. Medda, A. K.; Lee, H.-S. *Synlett* **2009**, 921.
193. Liao, B. B.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9594.
194. (a) Rochon, F. D.; Massarweh, G.; Bonnier, C. *Inorg. Chim. Acta* **2008**, *361*, 1437. (b) Al-Allaf, T. A. K.; Rashan, L. J.; Ketler, G.; Fiebig, H.-H.; Al-Dujaili, A. H. *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 173.
195. (a) Harper, B. W.; Krause-Heuer, A. M.; Grant, M. P.; Manohar, M.; Garbutcheon-

- Singh, K. B.; Aldrich-Wright, J. R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7064. (b) Abu-Surrah, A. S.; Kettunen, M. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1337. (c) Dufrasne, F.; Galanski, M. B. *Curr. Pharm. Design* **2007**, *13*, 2781.
196. (a) Hartinger, C. G.; Nazarov, A. A.; Ashraf, S. M.; Dyson, P. J.; Keppler, B. K. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2574. (b) Wang, X.; Guo, Z. *Dalton Trans.* **2008**, 1521.
197. Le Menn, J.-C.; Tallec, A.; Sarrazin, J. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 761.
198. Zlatev, I.; Giraut, A.; Morvan, F.; Herdewijn, P.; Vasseur, J.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7008.
199. Priet, S.; Zlatev, I.; Barvik, I., Jr.; Geerts, K.; Leyssen, P.; Neyts, J.; Dutartre, H.; Canard, B.; Vasseur, J.-J.; Morvan, F.; Alvarez, K. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6608.
200. a) Beckwith, A. L. J.; Tozer, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4975. (b) Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Sugawara, A.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1011.

## Извод

Супституисана хетероциклична кисеоникова једињења, посебно циклични етри терахидрофуранско- и терахидропиранског типа, привлаче посебну пажњу последњих година, јер представљају структурне јединице многих природних производа. Велики број ових једињења испољава цитотоксичну или антибиотску активност. Због изузетног значаја ове класе молекула развијен је велики број метода за синтезу њихових прекурсора. Данас је добро познато да циклофункционализација незасићених алкохола помоћу електрофилних селенових реагенаса представља ефикасну методу за синтезу овог типа кисеоничних хетероцикала. Предности ове методе се огледају у томе да се увођење хетероатома у циклични молекул, трансформација добијених производа и уклањање функционалних група у бочном ланцу дешавају при једноставним и благим реакционим условима. Присуство пажљиво одабраног катализатора у овим реакцијама може утицати на промену расподеле реакционих производа и побољшање приноса цикличних етара. Иако су ове реакције детаљно испитиване, остаје питање улоге катализатора на кинетику и механизам реакција.

Из ових разлога ће овде бити представљени резултати добијени у детаљном испитивању кинетике и механизма фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у присуству различитих Луисових киселина и база као катализатора. Резултати су изложени следећим редоследом:

- ❖ Интрамолекуларна циклизација пент-4-ен-1-ола са фенилселенил-халогенидима (PhSeCl и PhSeBr) у дихлорметану као растварачу је испитивана у присуству еквимоларних и каталитичких количина неких Луисових киселина и база као катализатора (триетиламин, 2,2'-бипиридин, пиридин, хинолин, кобалт(II)-хлорид и калај(II)-хлорид). Пент-4-ен-1-ол је коришћен као једноставан пример незасићених алкохола. Присуство катализатора у реакцији обезбеђује брзу, лаку и ефикасну циклизацију и спречава формирање споредних адиционих производа. Циклични етар тетрахидрофуранског типа је добијен као једини реакциони производ у скоро квантитативном приносу. Најбољи резултати у погледу приноса добијеног производа су остварени са најјачом базом-триетиламином.
- ❖ Кинетика и механизам реакције фенилселенилхалогенида (PhSeX, X= Cl, Br) и пент-4-ен-1-ола је проучавана UV-Vis спектрофотометријски у угљентетрахлориду као растварачу под условима реакције *псеудо*-првог реда, у присуству и одуству

пиридина на различитим температурама. Под кинетичким условима и катализована и некатализована реакција дају промену апсорбанце реакционе смеше на одређеној таласној дужини. Добијене вредности за константе брзине и енергију активације су потврдиле каталитичку улогу пиридина. Измена циклизационог реагенса такође утиче на брзину реакције и добијене вредности за константу брзине потврђују фенилселенил-хлорид као ефикаснији реагенс. Вредности за активационе параметре у свим испитиваним реакцијама указују на  $S_N2$  механизам супституције. Квантни хемијски прорачуни су потврдили да прелазно стање циклизације одговара прелазном стању  $S_N2$  типа реакција. Такође, ови прорачуни су појаснили да формирање водоничне везе између атома азота са пиридина и хидроксилне групе алкенола спречава интермедијер да се врати у ступањ реактанта и убрзава његову трансформацију у производ реакције. Овај процес стабилизује прелазно стање смањивањем енергије активације.

- ❖ Механизам фенилселеноетерификације пент-4-ен-1-ола у присуству неких Луисових база као катализатора (триетиламин, хиолин, пиридин, 2,2'-бипиридин) је испитиван праћењем кинетике реакције UV-Vis спектрофотометријски (у тетрахидрофурану као растварачу, на 288 К). Интрамолекулска циклизација је олакшана присуством база, захваљујући стварању водоничне везе између атома азота базе и хидроксилне групе алкенола. Ток реакције зависи од стерних и базних карактеристика коришћеног катализатора. Добијене константе реакције другог реда расту са порастом базности коришћеног катализатора. Вредности за константе брзине указују да је реакција са триетиламином најбржа реакција. Линеарна зависност у Бронштедовој зависности  $\log k_2$  са  $pK_a$  указује да сви катализатори повећавају реакциону брзину и приносе са истим механизмом.

Значајан део овог рада је посвећен и синтези 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине као нове конформационо-ограничене  $\gamma$ -амино-дикиселине, имајући у виду значај овог типа једињења као аналога инхибитора неуротрансмитера  $\gamma$ -аминобутанске киселине и градивних блокова  $\gamma$ -пептида. Синтеза је пажљиво планирана како би се избегле нежељене реакције лактамизације у правцу настајања бицикличних алкил 3-аза-2-оксо-бицикло[3.1.0]хексан-1-карбоксилата и отварања цикличног прстена до деривата  $\delta$ -аминокиселина. Синтеза 2-(аминометил)-циклопропан-1,1-дикарбоксилне киселине у приносу од 70 % је остварена кроз низ

реакција које су обухватиле јодокарбоциклизацију диметил 2-алилмалоната, реакцију добијеног једињења са натријум-азидом, праћену сапонификацијом и редукцијом.

## Summary

Substituted oxygen heterocycles, particularly cyclic ethers of tetrahydrofuran- and tetrahydropiran- types, have attracted special attention in recent years due to their occurrence as structural units of many marine natural products. A considerable fraction of these compounds exhibits notable cytotoxic and antibiotic activities. Due to the importance of this class of molecules, a number of methods have been developed for construction of its precursors. It is now well established that selenium-induced cyclofunctionalization of unsaturated alcohols represents a useful method for the synthesis of this type of oxygen heterocycles. This synthetic protocol has advantage that introduction of heteroatom, the manipulation of obtained product and the removal of the function in side chain is facilitated by simple and mild experimental conditions. The presence of properly selected catalyst can change distribution and improve the yields of obtained cyclic ether precursors. While the reaction has been thoroughly studied, questions remain pertaining to the role of catalyst on reaction kinetics and mechanistic pathway.

As consequence of these demands, herein we present a results obtained in detailed kinetic and mechanistic studies of phenylselenoetherification of pent-4-en-1-ol in the presence of various Lewis acid and base catalysts. The results are presented in this order:

- ❖ Intramolecular cyclization of pent-4-en-1-ol with phenylselenyl halides (PhSeCl and PhSeBr) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> media in the presence of equimolar and catalytic amounts of some Lewis base and acid catalysts (triethylamine, 2,2'-bipyridine, pyridine, quinoline, CoCl<sub>2</sub> and SnCl<sub>2</sub>) was studied. Pent-4-en-1-ol was used as simple representative of unsaturated alcohols. The presence of catalysts enables fast, facile and efficient cyclization and prevents formation of side additional product. The cyclic ether of tetrahydrofurane type was obtained as single reaction product in almost quantitative yields. Lewis base catalysts are more efficient catalysts than Lewis acid catalyst. The best results in terms of yields of obtained product were achieved with the strongest base-triethylamine.
- ❖ The kinetics and mechanism of the reaction of phenylselenenyl halides (PhSeX, X= Cl, Br) and primary unsaturated alcohol pent-4-en-1-ol in tetrachloromethane media have been studied, under the *pseudo*-first order conditions, in the presence and



absence of pyridine as catalyst by variable temperature UV–Vis spectrophotometry. Under the kinetic conditions, both the slower uncatalyzed and faster catalyzed (by pyridine) paths give the change of absorbance of the reaction mixture at some wavelength. The obtained values for rate constants and energy of activation confirmed catalytic role of pyridine. Variation of cyclization reagent also influences the difference between rate constants and proved PhSeCl as more effective reagent. The activation parameters for all studied reactions suggest S<sub>N</sub>2 substitution mechanism. Quantum chemical calculations (MP2(fc)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-311+G\*\*) show, that the transition state of the cyclisation is S<sub>N</sub>2 like. Also, it clarified that formation of hydrogen bond between nitrogen atom from pyridine and OH group from alkenol is preventing the intermediate from returning to reactants and directing its transformation to products. This process is stabilizing and so further lowering the energy of the transition state.

- ❖ The mechanism of phenylselenoetherification of pent-4-en-1-ol using some bases (pyridine, triethylamine, quinoline, 2,2'-bipyridine) as catalyst was examined through studies of kinetics of the cyclization, by UV-Vis spectrophotometry (in THF media, at 288 K). It was demonstrated that the intramolecular cyclization is facilitated in the presence of bases caused by the hydrogen bond between base and alkenol's OH-group. The observed second order rate constants for cyclization process increase with an increase in basicity strength of used catalyst and its ability for hydrogen bond formation. The fastest reactions are the ones with triethylamine as catalyst. It was also found that cyclization process depends on steric properties of used catalyst which is explaining slightly less acceleration effect of quinoline and 2,2'-bipyridine on rate constants. Linear relationship in the Bronsted plot of log k<sub>2</sub> vs. pK<sub>a</sub> indicates that all used catalysts increase reaction rate and yields with the same reaction mechanism.

Considerable part of this work is dedicated to synthesis of 2-(aminomethyl)-cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid as a new conformationally constrained  $\gamma$ -amino diacid, owing to the great importance of this type of compounds as analogues of the inhibitory neurotransmitter  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and building blocks of  $\gamma$ -peptides. The synthesis was carefully planned in the order to avoid some undesirable processes, such as ring opening of the cyclopropane toward acyclic  $\delta$ -amino acid derivatives or lactamisation toward bicyclic alkyl 3-aza-2-oxobicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylates. The synthesis of 2-

(aminomethyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylic acid in 70 % yield was developed involving sequential iodocarbocyclization of dimethyl 2-allylmalonate, azidation, saponification and reduction.

## Биографија

Марина Д. Рвовић је рођена 11.12.1981. године у Пријепољу. Основну школу је завршила у Пријепољу, а Медицинску школу у Ужицу са одличним успехом (носилац је Вукове дипломе). На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група-Хемија, смер истраживање и развој, уписала се 2000. године, где је и дипломирала, јуна 2006. године, са просечном оценом 9,34. Докторске студије, на смеру Органска хемија, уписала је школске 2007/2008. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. У току 2009. године, као учесник Базилеус пројекта, провела је шест месеци на Факултету за биохемијски инжењеринг, Универзитета у Генту (Белгија), где је у оквиру истраживачке групе професора Норберта Де Кимпе-а радила на реакцијама за синтезу неких деривата  $\gamma$ -амино циклопропанкарбоксилних киселина и њихових деривата. Од 01.01.2007. године запослена је на ПМФ-у као истраживач-приправник, а одлуком Наставно-научног већа од 09.06.2010. године бира се на радно место и у звање истраживач-сарадник. У оквиру свог ангажовања на факултету, Марина Д. Рвовић водила је вежбе из предмета Фармацеутска и биолошка хемија 1, а активно је учествовала и у раду Регионалног центра за таленте као сарадник у организацији рада Центра.



## Kinetics and mechanism of the pyridine-catalyzed reaction of phenylselenenyl halides and some unsaturated alcohols

Zorica M. Bugarčić\*, Biljana V. Petrović, Marina D. Rvović

University of Kragujevac, Faculty of Science, Department of Chemistry, Radoja Domanovića 12, P.O. Box 60, 34 000 Kragujevac, Serbia

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 October 2007  
Received in revised form 10 March 2008  
Accepted 10 March 2008  
Available online 20 March 2008

#### Keywords:

Alcohol  
Cyclization  
Kinetics  
Mechanism  
Pyridine

### ABSTRACT

The kinetics and mechanism of the reaction of phenylselenenyl halides (PhSeX, X = Cl, Br) and some primary unsaturated alcohols (pent-4-en-1-ol and hex-5-en-1-ol) in tetrachloromethane media have been studied, under the *pseudo*-first order conditions, in the presence and absence of pyridine as catalyst by variable temperature UV–vis spectrophotometry. Under the kinetic conditions, both the slower uncatalyzed and faster catalyzed (by pyridine) paths give the change of absorbance of the reaction mixture at some wavelength. The obtained values for rate constants have shown that the reactions with phenylselenenyl bromide are slower. Also, the reactions of both phenylselenenyl halides with hex-5-en-1-ol are faster than those with pent-4-en-1-ol. The negative values for entropy of activation for all studied reactions confirm the S<sub>N</sub>2 mechanism of substitution.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

During last years, cyclic ether units are important synthetic targets in organic and medical chemistry due to their widespread occurrence in many complex natural compounds, exhibiting important biological activities [1]. These units can be found isolated in monocyclic or polycyclic compounds, fused with other cyclic ethers or forming spiro systems [2]. The presence of molecules with oxygenated heterocycles in nature is receiving considerable attention considering their capacity for modification of the transport of metallic cations Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, and Ca<sup>2+</sup> through the lipid membranes [3,4], this activity being responsible for their antibiotic [3], neurotoxic [5], antiviral [6] and cytotoxic actions [7] and as growth regulators [3,8] or inhibitors of the level of cholesterol in blood [9].

A number of synthetic approaches have been devised in order to construct the cyclic ether moiety, using a carbon–carbon [10] or a carbon–oxygen [11] cyclization step or modifying cyclic precursor [12]. For some time we have been involved in the development and exploration of new methods for cyclofunctionalization of unsaturated alcohols [11h,12g,15–17].

For many reasons selenocyclofunctionalization has the advantage because the introduction of the heteroatom, the manipulation of the obtained product and the removal of the function are facilitated by simple and mild condition required [11–17]. This methodology has been extended to more complex systems having

alcohol and double bond functions. The reactions of phenylselenenyl halides and unsaturated alcohols are usually considered to be a two-step mechanism: electrophilic addition of the reagent to the double bond of the alkenols and nucleophilic attack of the hydroxylic oxygen results in the formation of a ring. That is a rate-determining first step leading to the formation of a seleniranium ion followed by a second product-determining step (Fig. 1).

However such a mechanism is not unique. Indeed if the reaction of phenylselenenyl halides and alkenols is regarded as a nucleophilic displacement at bivalent selenium, several variations of this two-step mechanism can be envisioned: the first, analogous to the S<sub>N</sub>1 mechanism at a saturated carbon atom, and second, analogous to S<sub>N</sub>2 mechanism and finally an addition–elimination mechanism [18].

Recently, we presented an approach to cyclic ethers from tertiary alkenols using PhSeX (X = Cl, Br) in the presence of pyridine [16,17]. Procedure works smoothly resulting in quantitative formation of the cyclic ethers. We were interested in exploring how primary alkenols pent-4-en-1-ol and hex-5-en-1-ol behave in the presence of pyridine and have therefore undertaken a study of the reaction of these alkenols with PhSeX (X = Cl, Br) in the presence of pyridine which is resulting in almost quantitative formation of the cyclic ethers (Fig. 1). This observation may be ascribed to the role of the pyridine. It appears that the presence of pyridine is beneficial to the cyclization process and more likely due to its basic properties. In addition, pyridine could enhance the nucleophilicity of the hydroxyl group of the alkenol and also mediate the stabilization of oxonium ion intermediates by abstracting

\* Corresponding author. Tel.: +381 34 300 262; fax: +381 34 335 040.  
E-mail address: [zoricab@kg.ac.yu](mailto:zoricab@kg.ac.yu) (Z.M. Bugarčić).

the hydrogen (1b and 2b, Fig. 1). It seems that pyridine could play several roles. Prompted by what we found, we considered it synthetically interesting and profitable for our purposes to do some kinetic measurements to confirm that observation. We have used a conventional kinetic method to determine the values of rate constants and other thermodynamic parameters.

## 2. Experimental

### 2.1. Instrumentation

Gas-liquid chromatography (GLC) analysis was performed by a Deni instrument, model 2000 with capillary apolar columns.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were run in  $\text{CDCl}_3$  on a Varian Gemini 200 MHz NMR spectrometer. IR spectra were obtained with PerkinElmer Model 137B and Nicolet 7000 FT spectrophotometers. Microanalyses were performed in "Dornis and Colbe" laboratory

(Germany). Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on 0.25 mm E. Merck precoated silica gel plates (60F-254) using UV light for visualization. For column chromatography, E. Merck silica gel (60, particle size 0.063–0.200 mm) was used.

### 2.2. General procedure

All synthetic reactions (for preparation, isolation and identification of cyclic ethers 1c and 2c, Fig. 1) were carried out on a 1 mmol scale. To a magnetically stirred solution of alkenol (1 mmol) and catalyst (1 mmol) in dry dichloromethane (dried over  $\text{CaCl}_2$ ) or tetrachloromethane (the results are almost equal in both solvents, but it is better to use dichloromethane for the reason of easily removing from reaction mixture) dried over  $\text{CaCl}_2$  ( $5\text{ cm}^3$ ) solid  $\text{PhSeCl}$  (0.212 g, 1.1 mmol) or  $\text{PhSeBr}$  (0.260 g, 1.1 mmol) was added at room temperature. The reaction was completed in few minutes. The pale yellow solution was washed with 1 M HCl aqueous solution ( $5\text{ cm}^3$ ), saturated  $\text{NaHCO}_3$  aqueous solution and water. The organic

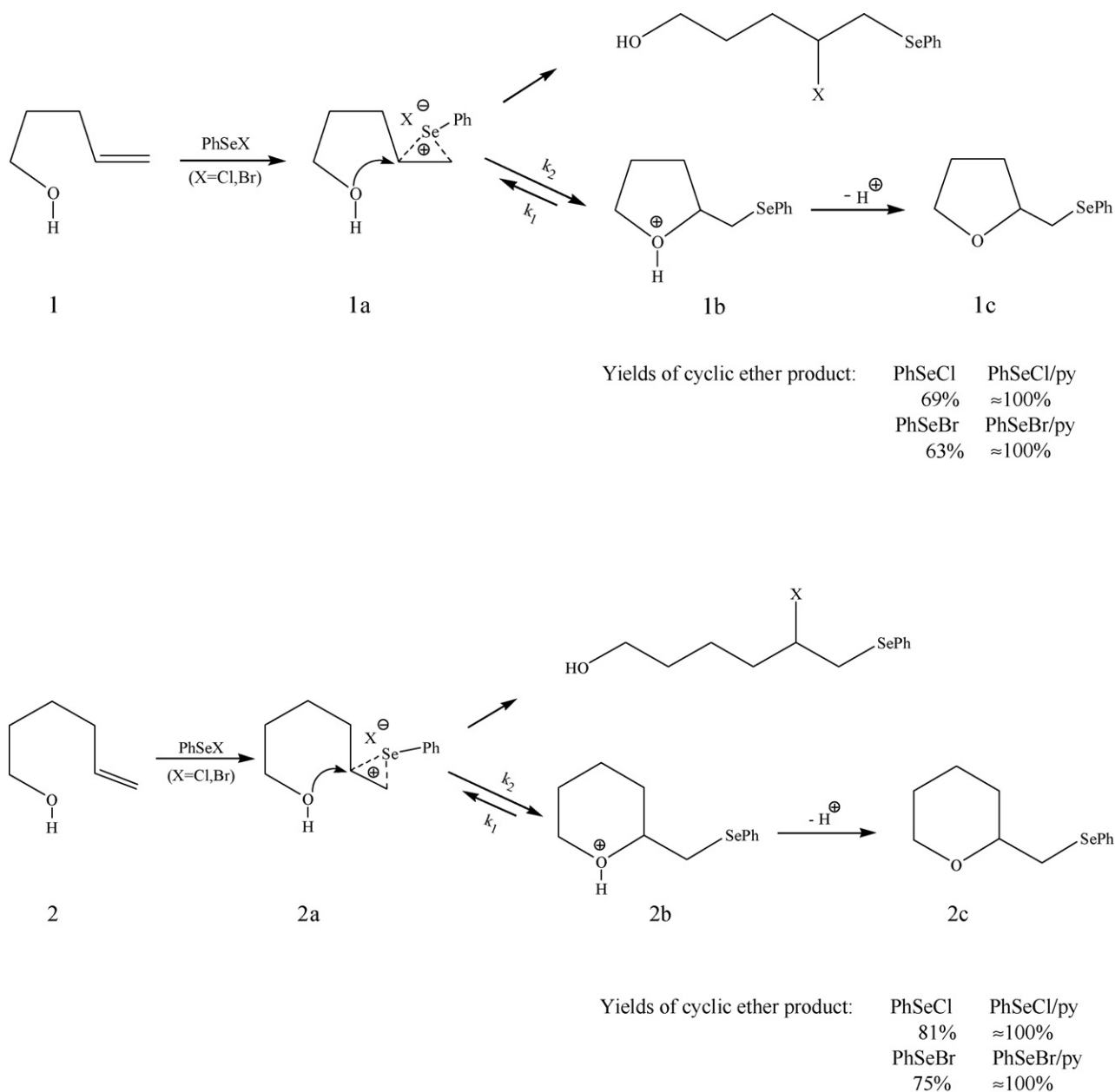
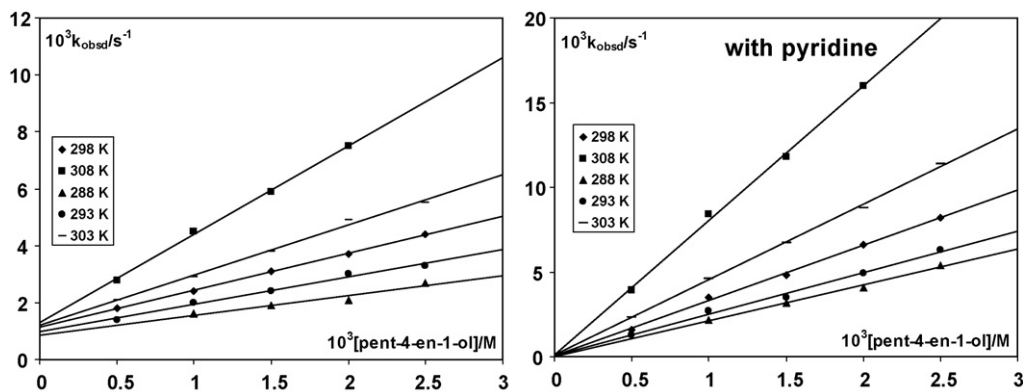


Fig. 1. Phenylselenoetherification of pent-4-en-1-ol and hex-5-en-1-ol.



**Fig. 2.** Pseudo-first order rate constants,  $k_{\text{obsd}}$ , as a function of concentration of alcohol and temperature for the reactions between PhSeCl and pent-4-en-1-ol in  $\text{CCl}_4$  in the presence and absence of pyridine.

layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrated and chromatographed. The products (1c and 2c, Fig. 1) were obtained after the elution of the traces of diphenyl diselenide from a silica gel-dichloromethane column. All the products were characterized and identified on the basis of their spectral data [11h].

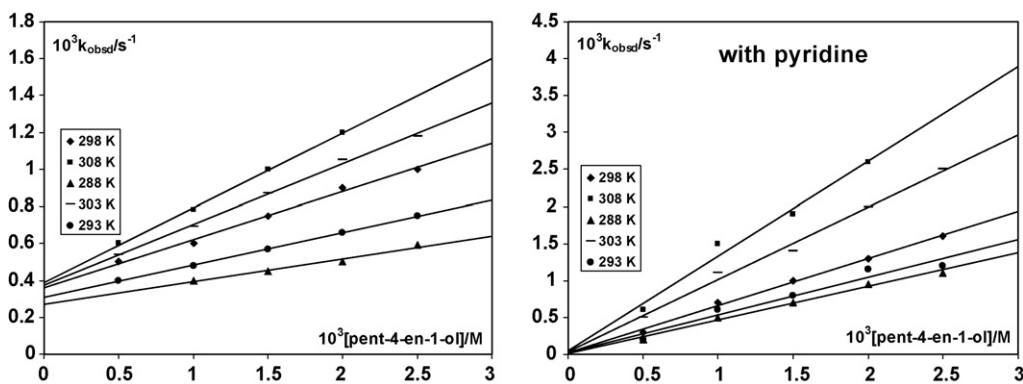
### 2.3. Kinetic measurements

A conventional kinetic method for determination of the values of rate constants and other thermodynamic parameters was used regarded the reaction as a nucleophilic displacement at bivalent selenium.

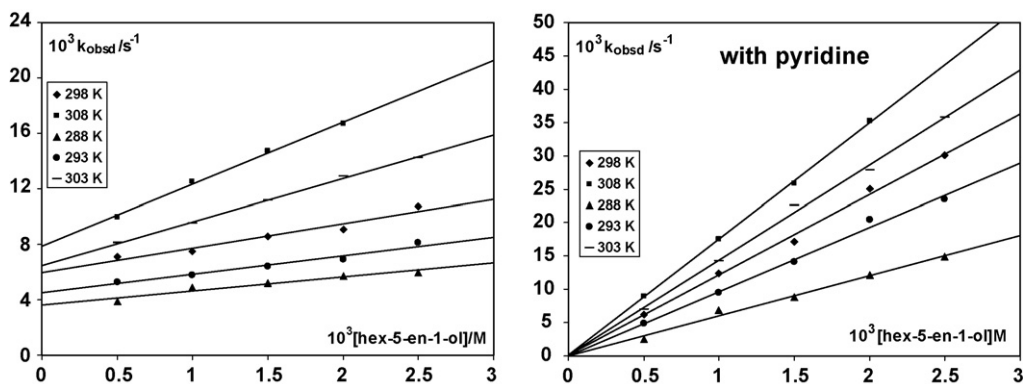
Substitution reactions between phenylselenenyl halides and primary unsaturated alcohols were studied spectrophotometrically

using UV-vis PerkinElmer Lambda 35 spectrophotometer equipped with water thermostated cell. All reactions were followed at five different temperatures (15, 20, 25, 30, and 35 °C). The temperatures of reaction mixtures were controlled throughout all kinetic experiments to  $\pm 0.1$  °C.

All solutions were prepared by measuring the calculated amounts of substances in tetrachloromethane. Tetrachloromethane is more suitable than dichloromethane for kinetic experiments in terms of the boiling point, but for synthetic purpose it is better to use dichloromethane which is removed easily from reaction mixture and does not change yields. The reactions were initiated by mixing equal volumes of phenylselenenyl halide and alcohol solutions in the quartz cuvette. During all experiments the concentration of halide was constant ( $1 \times 10^{-4}$  M), while the concentration



**Fig. 3.** Pseudo-first order rate constants,  $k_{\text{obsd}}$ , as a function of concentration of alcohol and temperature for the reactions between PhSeBr and pent-4-en-1-ol in  $\text{CCl}_4$  in the presence and absence of pyridine.



**Fig. 4.** Pseudo-first order rate constants,  $k_{\text{obsd}}$ , as a function of concentration of alcohol and temperature for the reactions between PhSeCl and hex-5-en-1-ol in  $\text{CCl}_4$  in the presence and absence of pyridine.

of alcohol was varied from  $5 \times 10^{-4}$  M to  $2.5 \times 10^{-3}$  M. For the experiments with the presence of pyridine, the concentration of pyridine was equimolar to phenylselenenyl halide concentration.

Spectral changes, resulting from the mixing of phenylselenenyl halide and alcohol solutions, were recorded over the wavelength range 220–600 nm to establish a suitable wavelength at which kinetic experiments could be performed. The *pseudo*-first-order rate constants,  $k_{\text{obsd}}$ , were determined according to Eq. (1) by fitting all kinetic runs as single exponential function.

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

The observed *pseudo*-first order rate constants,  $k_{\text{obsd}}$ , were calculated as the average value from two to five independent kinetic runs using computational program Microsoft Excel and Origin 6.1. Obtained experimental data are reported in Tables 1S–4S (Supporting Material).

### 3. Results and discussion

In recent years, we have studied intramolecular cyclization of some  $\Delta^4$ - and  $\Delta^5$ -alkenols by means of phenylselenenyl halides [11h], PhSeX (X=Cl, Br). Intramolecular heterocyclization is the main reaction in the case of all investigated primary and secondary alkenols, while tertiary alkenols, under the same experimental conditions, are not converted into cyclic products at all by PhSeBr and in a small amount with PhSeCl. On the other hand in the presence of the pyridine all alkenols (primary, secondary and tertiary) cyclized in excellent yields with both reagents (PhSeCl and PhSeBr) [16,17b].

In this paper the kinetics of the reactions between phenylselenenyl halides (PhSeX, X=Cl, Br) and some unsaturated alcohols (pent-4-en-1-ol and hex-5-en-1-ol) in the presence and absence of pyridine were studied under the *pseudo*-first-order conditions at five different temperatures in tetrachloromethane as a solvent. The calculation of  $k_{\text{obsd}}$  was explained in Section 2.

The concentration dependence of  $k_{\text{obsd}}$  for studied reactions is presented by the plots in Figs. 2–5 (data are given in Tables from 1S to 4S in Supporting Material). However,  $k_{\text{obsd}}$  linearly depends of the concentration of alcohol.

The observed rate constants,  $k_{\text{obsd}}$ , as a function of total alcohol concentration can be described by the following equation:

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

In this equation  $k_2$  presents the second order rate constant for the forward reaction, which depends on alcohol concentration, and  $k_1$  shows the effect of reverse (or parallel) reactions on the substitution process (Fig. 1). The rate constant  $k_1$  is independent of the alcohol concentration. The values for  $k_2$  were calculated from the slopes of the plots  $k_{\text{obsd}}$  versus of the alcohol concentration [19], while the values for  $k_1$  were determined from the intercept of the observed lines (Figs. 2–5).

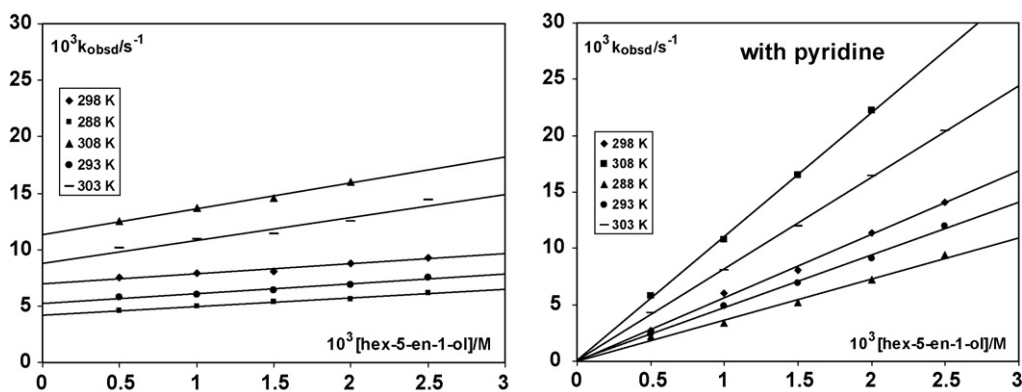
The experimental data are summarized in Figs. 2–5 and calculated values for rate constants and activation parameters are given in Table 1.

Data from Table 1 show that the second order rate constants,  $k_2$ , are about three to five order of magnitude larger than  $k_1$ .

Hex-5-en-1-ol is more reactive than pent-4-en-1-ol for all studied conditions. This confirms the fact that in the process of intramolecular cyclization it is much easier to form cyclic ether by nucleophilic attack of OH group starting from hex-5-en-1-ol than from pent-4-en-1-ol, which also gives the more thermodynamic stable products (2c, Fig. 1) than with pent-4-en-1-ol (1c, Fig. 1). So, the type of alkenols has a large influence on the kinetic and thermodynamic characteristics of cyclization products. Also, PhSeCl is more reactive than PhSeBr.

**Table 1**  
Rate constants and activation parameters for the reactions between phenylselenenyl halides and unsaturated primary alcohols in the presence and absence of pyridine in  $\text{CCl}_4$

	PhSeCl				PhSeBr								
	T (K)	$\lambda$ (nm)	$k_2$ ( $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ )	$k_1$ ( $\text{s}^{-1}$ )	$E_a$ ( $\text{kJ M}^{-1}$ )	$\Delta H^\ddagger$ ( $\text{kJ M}^{-1}$ )	$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J K}^{-1} \text{M}^{-1}$ )	$\lambda$ (nm)	$k_2$ ( $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ )	$k_1$ ( $\text{s}^{-1}$ )	$E_a$ ( $\text{kJ M}^{-1}$ )	$\Delta H^\ddagger$ ( $\text{kJ M}^{-1}$ )	$\Delta S^\ddagger$ ( $\text{J K}^{-1} \text{M}^{-1}$ )
pent-4-en-1-ol	288		$0.70 \pm 0.01$	$(0.85 \pm 0.02) \times 10^{-3}$	53	$50 \pm 2$	$-74 \pm 3$	275	$0.12 \pm 0.01$	$(2.7 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	44	$42 \pm 3$	
	293		$0.96 \pm 0.06$	$(0.98 \pm 0.09) \times 10^{-3}$					$0.18 \pm 0.02$	$(3.1 \pm 0.4) \times 10^{-4}$			
	298	280	$1.30 \pm 0.02$	$(1.13 \pm 0.03) \times 10^{-3}$					$0.26 \pm 0.01$	$(3.6 \pm 0.3) \times 10^{-4}$			$-1.19 \pm 5$
	303		$1.76 \pm 0.08$	$(1.20 \pm 0.08) \times 10^{-3}$					$0.33 \pm 0.01$	$(3.4 \pm 0.2) \times 10^{-4}$			
	308		$3.10 \pm 0.08$	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^{-3}$					$0.40 \pm 0.01$	$(3.9 \pm 0.2) \times 10^{-4}$			
pent-4-en-1-ol and pyridine	288		$2.12 \pm 0.09$	$(2.4 \pm 0.2) \times 10^{-5}$	48	$45 \pm 3$	$-83 \pm 4$	275	$0.45 \pm 0.03$	$(1.1 \pm 0.5) \times 10^{-5}$	40	$38 \pm 2$	$-122 \pm 4$
	293		$2.46 \pm 0.09$	$(4.0 \pm 0.2) \times 10^{-5}$					$0.51 \pm 0.06$	$(2.3 \pm 0.2) \times 10^{-5}$			
	298	295	$3.26 \pm 0.10$	$(5.0 \pm 0.2) \times 10^{-5}$					$0.64 \pm 0.02$	$(2.5 \pm 0.4) \times 10^{-5}$			
	303		$4.46 \pm 0.10$	$(8.0 \pm 0.2) \times 10^{-5}$					$0.98 \pm 0.05$	$(3.0 \pm 0.1) \times 10^{-5}$			
	308		$7.94 \pm 0.09$	$(10.0 \pm 0.4) \times 10^{-5}$					$1.28 \pm 0.1$	$(5.0 \pm 0.2) \times 10^{-5}$			
hex-5-en-1-ol	288		$1.0 \pm 0.1$	$(3.46 \pm 0.2) \times 10^{-3}$	56	$54 \pm 4$	$-58 \pm 2$	259	$0.76 \pm 0.06$	$(4.2 \pm 0.1) \times 10^{-3}$	44	$41 \pm 2$	$-104 \pm 3$
	293		$1.34 \pm 0.2$	$(4.49 \pm 0.3) \times 10^{-3}$					$0.86 \pm 0.09$	$(5.2 \pm 0.1) \times 10^{-3}$			
	298	259	$1.76 \pm 0.2$	$(5.96 \pm 0.4) \times 10^{-3}$					$0.90 \pm 0.04$	$(6.9 \pm 0.1) \times 10^{-3}$			
	303		$3.12 \pm 0.1$	$(6.50 \pm 0.2) \times 10^{-3}$					$1.92 \pm 0.2$	$(8.9 \pm 0.4) \times 10^{-3}$			
	308		$4.46 \pm 0.2$	$(7.9 \pm 0.2) \times 10^{-3}$					$2.28 \pm 0.1$	$(11.3 \pm 0.2) \times 10^{-3}$			
hex-5-en-1-ol and pyridine	288		$6.02 \pm 0.3$	$(0.2 \pm 0.06) \times 10^{-4}$	37	$35 \pm 3$	$-108 \pm 4$	260	$3.64 \pm 0.20$	$(2.0 \pm 0.3) \times 10^{-5}$	40	$38 \pm 4$	$-102 \pm 3$
	293		$9.62 \pm 0.5$	$(0.5 \pm 0.08) \times 10^{-4}$					$4.68 \pm 0.08$	$(4.0 \pm 0.2) \times 10^{-5}$			
	298	260	$1.21 \pm 0.5$	$(0.7 \pm 0.09) \times 10^{-4}$					$5.64 \pm 0.06$	$(6.0 \pm 0.1) \times 10^{-5}$			
	303		$14.2 \pm 0.5$	$(0.9 \pm 0.07) \times 10^{-4}$					$8.10 \pm 0.20$	$(8.0 \pm 0.3) \times 10^{-5}$			
	308		$17.4 \pm 0.3$	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^{-4}$					$10.9 \pm 0.02$	$(10 \pm 3) \times 10^{-5}$			



**Fig. 5.** Pseudo-first order rate constants,  $k_{\text{obsd}}$ , as a function of concentration of alcohol and temperature for the reactions between PhSeBr and hex-5-en-1-ol in  $\text{CCl}_4$  in the presence and absence of pyridine.

The catalytic function of pyridine has also been described by the second order rate constants, presented in Table 1. The reactions with pyridine are faster. The catalytic effect is slightly different depending on the type of alcohol and phenylselenenyl halides that are used. Taking into account the results from Table 1 at 298 K pyridine increases the rate of reaction of pent-4-en-1-ol about 2.5 times (with PhSeCl and PhSeBr) and in the case of hex-5-en-1-ol the increase is about 6.7 times with PhSeCl and 6.3 with PhSeBr.

From Figs. 2–5 some differences between the reactions with and without pyridine are remarkable. All lines in the reactions with pyridine start almost from the origin of the graph. This means that these reactions have no reverse or parallel runs, which is in agreement with the synthetically obtained yields ( $\approx 100\%$ ) for cyclization products in the reactions with pyridine as the catalyst (Fig. 1).

According to Eyring equation (Eq. (3)) the enthalpy and entropy of activation were determined.

$$\ln\left(\frac{k_2}{T}\right) = -\frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \left[\ln\left(\frac{k_t}{h}\right) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right] \quad (3)$$

The negative values for entropy of activation indicate that the reactions of PhSeX ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ) with pent-4-en-1-ol and hex-5-en-1-ol in the presence and in the absence of pyridine follow the mechanism of bimolecular nucleophile substitution  $\text{S}_{\text{N}}2$  pathway.

## Acknowledgement

This work was funded by the Ministry of Science and Environmental Protection of the Republic of Serbia (Grant: 142008B).

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.molcata.2008.03.014.

## References

- [1] T. Yasumoto, M. Murata, Chem. Rev. 93 (1993) 1897.
- [2] D.J. Faulkner, Nat. Prod. Rep. 14 (1997) 259.
- [3] J.W. Wesley, Polyether Antibiotics Naturally Occurring Acid Ionophores, vols. I and II, Marcel Dekker, New York, 1982.
- [4] (a) G.R. Painter, B.C. Presman, Top. Curr. Chem. 101 (1982) 83; (b) W.C. Still, P. Hauck, D. Kempf, Tetrahedron Lett. 28 (1987) 2817; (c) P.W. Smith, W.C. Still, J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 7917.
- [5] (a) Y. Shimizu, Marine Natural Products, vol. I, Academic press, New York, 1978, p. 1; (b) S. Ellis, Toksikol 23 (1985) 469.
- [6] S. Sakemi, T. Higa, C.W. Jefford, G. Bernardinelli, Tetrahedron Lett. 27 (1986) 4287.
- [7] (a) T. Suzuki, A. Suzuki, T. Furusaki, A. Matsumoto, A. Kato, Y. Imanaka, E. Kurosawa, Tetrahedron Lett. 26 (1985) 1329; (b) D.G. Corley, R. Herb, E. Moore, P.J. Scheuer, V.J. Paul, J. Org. Chem. 53 (1988) 3644.
- [8] (a) V.M. Cochran, Physiology of Fungi, Wiley, New York, 1958; (b) S.L. Schreiber, S.E. Kelly, J.A. Porco, T. Sanmakia, E.M. Suh, J. Am. Chem. Soc. 110 (1988) 6210.
- [9] A.G. González, J.D. Martin, V.S. Martin, M. Norte, R. Pérez, J.Z. Ruano, S.A. Drexler, J. Clardy, Tetrahedron 38 (1982) 1009.
- [10] (a) J.L. Ravelo, A. Regueiro, J.D. Martin, Tetrahedron Lett. 33 (1992) 3389; (b) R.W. Hoffmann, I. Münster, Tetrahedron Lett. 36 (1995) 1431; (c) E. Alvarez, M.T. Diaz, L. Hanxing, J.D. Martin, J. Am. Chem. Soc. 117 (1995) 1437; (d) J.S. Clark, J.G. Kettle, Tetrahedron Lett. 38 (1997) 127; (e) M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, Tetrahedron Lett. 38 (1997) 1611; (f) D. Berger, L.E. Overman, P.A. Renhowe, J. Am. Chem. Soc. 119 (1997) 2446; (g) M.T. Crimmins, A.L. Choy, J. Org. Chem. 62 (1997) 7548.
- [11] (a) K.C. Nicolaou, C.V.C. Prasad, C.K. Hwang, M.E. Duggan, C.A. Veale, J. Am. Chem. Soc. 111 (1989) 5321; (b) K.C. Nicolaou, C.V.C. Prasad, P.K. Somers, C.K. Hwang, J. Am. Chem. Soc. 111 (1989) 5330; (c) K.C. Nicolaou, C.V.C. Prasad, P.K. Somers, C.K. Hwang, J. Am. Chem. Soc. 111 (1989) 5335; (d) A.J. Cooper, R.G. Salomon, Tetrahedron Lett. 31 (1990) 3813; (e) T. Suzuki, O. Sato, M. Hirama, Tetrahedron Lett. 31 (1990) 4747; (f) T.D. Aicher, K.R. Buszek, F.K. Fang, C.J. Forsyth, S.H. Jung, Y. Kishi, P.M. Scola, Tetrahedron Lett. 33 (1992) 1549; (g) V.S. Martin, J.M. Polazón, Tetrahedron Lett. 33 (1992) 2399; (h) S. Konstantinovic, Z. Bugarčić, S. Milosavljevic, G. Schroth, M.L.J. Mihailovic, Leibigs. Ann. Chem. 261 (1992); (i) B.W. Gung, M.B. Francis, J. Org. Chem. 58 (1993) 6177; (j) C. Mukai, Y. Ikeda, Y. Sugimoto, M. Hanaoka, Tetrahedron Lett. 35 (1994) 2179; (k) C. Mukai, Y. Sugimoto, Y. Ikeda, M. Hanaoka, Tetrahedron Lett. 35 (1994) 2183; (l) J.M. Palazoin, V.S. Martin, Tetrahedron Lett. 36 (1995) 3549.
- [12] (a) L.A. Paquette, T.J. Sweeney, J. Org. Chem. 55 (1990) 1703; (b) K.C. Nicolaou, D.G. McGarry, P.K. Somers, B.H. Kim, W.W. Ogilvie, G. Yiannikouras, C.V.C. Prasad, C.A. Veale, R.R. Hark, J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 6263; (c) R.W. Carling, J.S. Clark, A.B. Holmes, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1992) 83; (d) R.W. Carling, J.S. Clark, A.B. Holmes, D.J. Sartor, Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1992) 95; (e) M.A. Fuhry, A.B. Holmes, D.R. Marshall, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1993) 2743; (f) E. Alvarez, M.T. Diaz, R. Pérez, J.L. Ravelo, A.A. Requeiro, J.A. Vera, D. Zurita, J.D. Martin, J. Org. Chem. 59 (1994) 2848; (g) Z. Bugarčić, S. Konstantinovic, B. Mojsilovic, Ind. J. Chem. B 38 (1999) 728.
- [13] (a) C. Paulimer, in: I.E. Baldwin (Ed.), Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis, vol. 4, Pergamon Press, New York, 1986; (b) C. Paulimer, in: S. Patai (Ed.), Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, vol. 2, Wiley, New York, 1987.
- [14] M. Tiecco, Top. Curr. Chem. 208 (2000) 7.
- [15] (a) Z. Petrovic, B. Mojsilovic, Z. Bugarčić, J. Mol. Catal. A: Chem. 142 (1999) 393; (b) Z.M. Bugarčić, M.P. Gavrilović, V.M. Divac, Monats. Chem. 138 (2007) 149; (c) Z.M. Bugarčić, V.M. Divac, M.P. Gavrilović, Monats. Chem. 138 (2007) 985.
- [16] B. Mojsilovic, Z. Bugarčić, Heteroatom Chem. 12 (2001) 475.
- [17] (a) Z. Bugarčić, B. Mojsilovic, Heteroatom Chem. 2 (2004) 146; (b) Z.M. Bugarčić, B.M. Mojsilović, V.M. Divac, J. Mol. Catal. A: Chem. 170 (2007) 267.
- [18] G.H. Schmid, D.G. Garrat, J. Org. Chem. 48 (1983) 4169.
- [19] J.H. Espenson, Chemical Kinetics and Reaction Mechanism, 2nd ed., McGraw Hill, New York, 1995 (ch. 2 and 6).



# Mechanistic investigation of the base-promoted cycloselenoetherification of pent-4-en-1-ol

Marina D. Rvovic · Vera M. Divac · Ralph Puchta · Zorica M. Bugarčić

Received: 22 June 2010 / Accepted: 27 July 2010 / Published online: 15 August 2010  
© Springer-Verlag 2010

**Abstract** The mechanism of phenylselenoetherification of pent-4-en-1-ol using some bases (pyridine, triethylamine, quinoline, 2,2'-bipyridine) as catalyst was examined through studies of kinetics of the cyclization, by UV-VIS spectrophotometry. It was demonstrated that the intramolecular cyclization is facilitated in the presence of bases caused by the hydrogen bond between base and alkenol's OH-group. The obtained values for rate constants have shown that the reaction with triethylamine is the fastest one. Quantum chemical calculations (MP2(fc)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-311+G\*\*) show, that the transition state of the cyclisation is  $S_N2$  like.

**Keywords** Alcohols · Cyclization · Kinetics

## Introduction

Intramolecular cyclization of alkenols is one of the most important approaches for the stereoselective construction of oxygen heterocycles, which are present in the skeletons of several biologically active natural products and related compounds. Applications of selenium reagents in organic

chemistry have developed over the past years, and comprehensive reviews on this area have appeared [1–11]. Tetrahydrofuran and tetrahydropyran derivatives can be prepared through cycloselenoetherification of alkenols under extremely mild experimental conditions [12–19]. This synthetic strategy has been used to prepare a large number of O-heterocycles, and most of these rings are incorporated into a great number of physiologically active natural products.

The reactions of phenylselenenyl halides and unsaturated alcohols are usually considered to be a two-step mechanism: electrophilic addition of the reagent to the double bond of the alkenols and nucleophilic attack of the hydroxylic oxygen results in the formation of a ring (Fig. 1).

However, such a mechanism is not unique. Indeed if the reaction of phenylselenenyl halides and alkenols is regarded as a nucleophilic displacement at bivalent selenium, several variations of this two-step mechanism can be envisioned: the first, analogous to the  $S_N1$  mechanism at a saturated carbon atom, and second, analogous to  $S_N2$  mechanism and finally an addition-elimination mechanism [20].

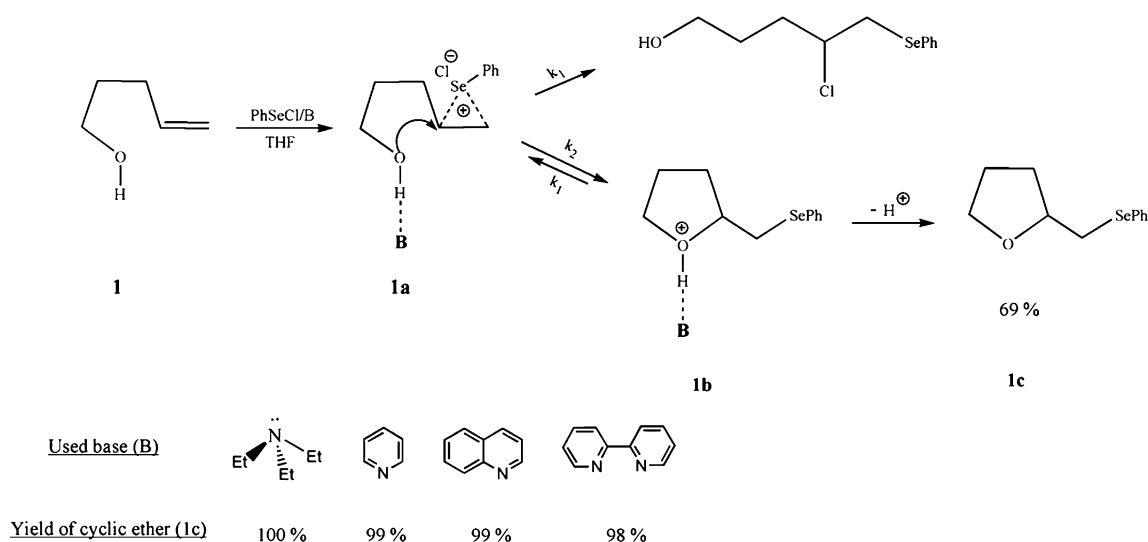
During recent years, there has been some investigation of the cyclization reactions of alkenols in the presence of some additives, which influences the increases of the yield of cyclic ether product [17, 21, 22]. The base mediated cyclizations have been much less studied, but in recent years some results has been achieved [15–19].

Consequently, in view of the above facts and as a part of ongoing investigation into catalyzed cycloselenoetherification reactions, our current interest is focused on the heterocyclizations using pent-4-en-1-ol as substrate, in which base plays an important role.

Recently, we presented an approach to cyclic ethers from pent-4-en-1-ol using PhSeX (X = Cl, Br) in the presence of pyridine [17, 18]. Procedure works smoothly resulting in

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

R. Puchta  
Inorganic Chemistry, Department of Chemistry and Pharmacy,  
University of Erlangen-Nürnberg,  
Egerlandstrasse 1,  
91058 Erlangen, Germany



**Fig. 1** Mechanism of based mediated cycloselenoetherification of pent-4-en-1-ol

quantitative formation of the cyclic ether. Kinetic investigation of these reactions showed that all reactions follow the kinetics of the second order and pyridine presence increases values for rate constants [18]. We were interested in exploring how pent-4-en-1-ol behaves in the presence of other bases and have therefore undertaken a study of the reaction of these alkenol with PhSeCl in the presence of some other bases (triethylamine, quinoline, 2,2'-bipyridine) and its influence on the yield obtained, values of rate constants and mechanism of reaction.

## Experimental section

To investigate the mechanism of the reaction between phenylselenenyl chloride PhSeCl and pent-4-en-1-ol in the presence and absence of some bases the kinetics were studied under the *pseudo*-first-order conditions at 15 °C in THF as a solvent. A conventional kinetic method for determination of the values of rate constants was used.

These reactions were studied spectrophotometrically using UV-VIS Perkin Elmer Lambda 35 spectrophotometer equipped with water thermostated cell. All reactions were followed at 15 °C. The temperatures of reaction mixtures were controlled throughout all kinetic experiments to  $\pm 0.1$  °C.

All solutions were prepared by measuring the calculated amounts of substances in THF. The reactions were initiated by mixing equal volumes of phenylselenenyl chloride and alcohol solutions in the quartz cuvette. During all experiments the concentration of phenylselenenyl chloride was constant ( $1 \cdot 10^{-4}$  M), while the concentration of alcohol was varied from  $1 \cdot 10^{-3}$  M to  $2.5 \cdot 10^{-3}$  M. For the experiments with the presence of bases, the concentration

of bases was equimolar to phenylselenenyl chloride concentration.

Spectral changes, resulting from the mixing of phenylselenenyl chloride and alcohol solutions, were recorded over the wavelength range 220 - 600 nm to establish a suitable wavelength at which kinetic experiments could be performed. The *pseudo*-first-order rate constants,  $k_{obsd}$ , were determined according to the Eq. 1 by fitting all kinetic runs as a single exponential function.

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

The observed *pseudo*-first order rate constants,  $k_{obsd}$ , were calculated as the average value from two to five independent kinetic runs using computational program Microsoft Excel and Origin 6.1.

## Results and discussion

The reaction between alcohol and phenylselenenyl chloride starts with electrophilic attack of phenylselenenyl group on the double bond of alkenol which results in formation of selenonium cation (Fig. 1, 1a). In the next phase of the reaction, nucleophile oxygen from hydroxyl group of alcohol attacks selenonium cation and formation of five-membered ring occurs. Finally, generation of cyclic phenylseleno ether (Fig. 1, 1c) ensues with elimination of proton from oxonium ion.

When reactions were performed in the presence of bases (triethylamine, pyridine, quinoline and 2,2'-bipyridine) the yields of obtained cyclic ether increased to almost quantitative.

It appears that the presence of bases is beneficial to the cyclization process, whereas the bases could play

several roles: (i) its basic properties (ii) bases could enhance the nucleophilicity of the hydroxyl group of the alkenol and (iii) mediate the stabilization of oxonium ion intermediates by abstracting the hydrogen (1b, Fig. 1). With the goal to apply this reaction to retro-synthetic problems detailed knowledge of the mechanism is of fundamental importance, therefore we investigated the mechanistic details by kinetic measurements and quantum calculations.

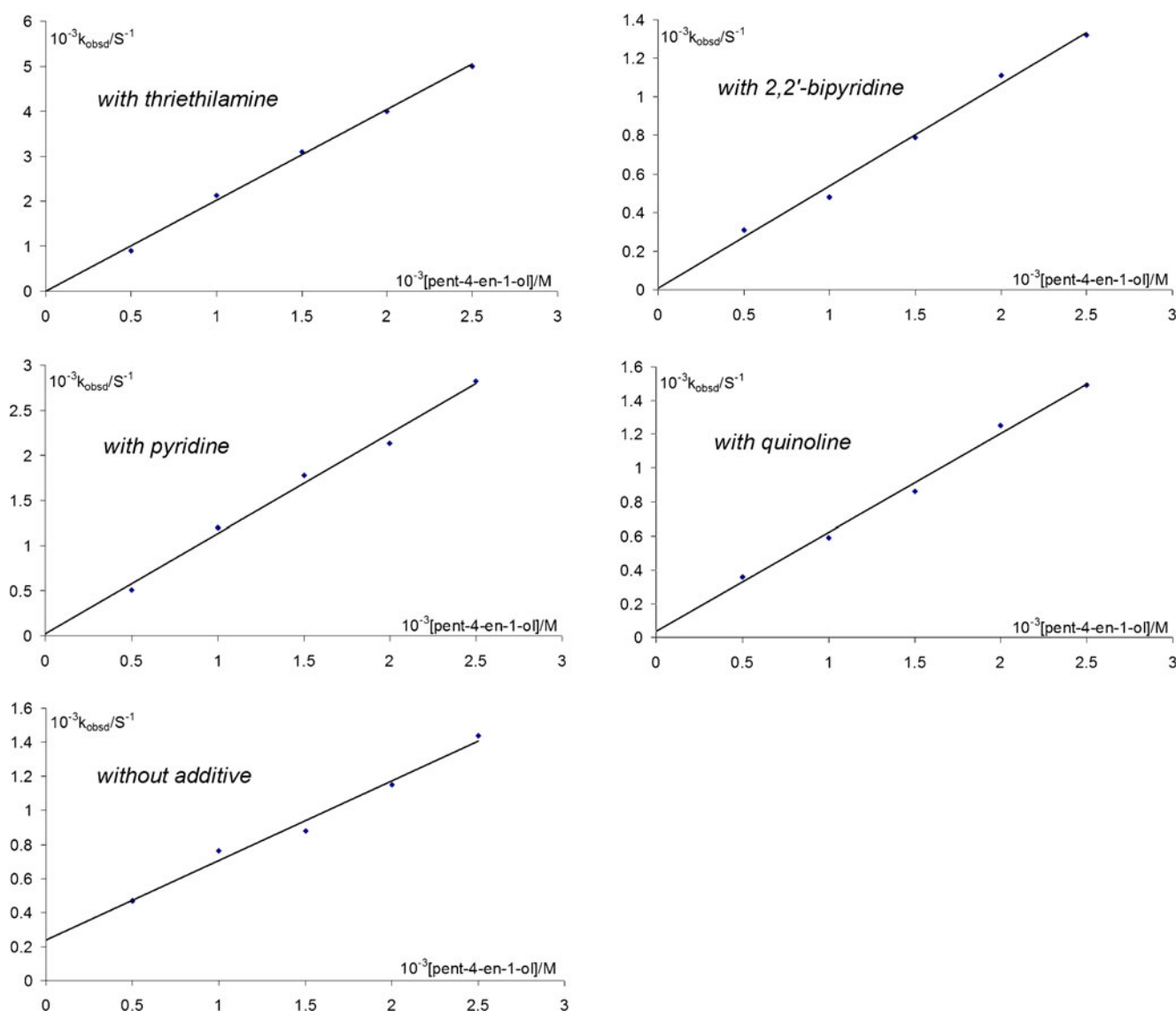
For the kinetic part of the experiment conventional kinetics method on UV/VIS spectrophotometer was used [23]. All reactions were studied as reaction of pseudo-first order at 15 °C in THF as solvent. Reactions were investigated by following the dependence of the absorbance on reaction time at suitable wavelength. The observed rate

constants as a function of total alcohol concentration can be described by the following equation:

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

In this equation,  $k_2$  represents the second order rate constant for the forward reaction, which depends on alcohol concentration and  $k_1$  shows the effects of parallel reaction on the substitution process. The rate constant  $k_1$  is independent of the alcohol concentration. The values for the  $k_2$  were calculated from the slopes of the plots  $k_{\text{obsd}}$  versus of the alcohol concentration while the values for  $k_1$  were determined from the intercept of the observed lines (Fig. 2).

The experimental data are summarized in Fig. 2 and calculated values for rate constants are given in Table 1.



**Fig. 2** Pseudo-first order rate constant,  $k_{\text{obsd}}$ , as a function of concentration of alkenol for reaction between PhSeCl and pent-4-en-1-ol with and without base additive present (triethylamine, pyridine, 2,2'-bipyridine and quinoline) in THF as a solvent

**Table 1** Rate constants for cycloselenoetherification of pent-4-en-1-ol with and without base additive present in THF at 288 K

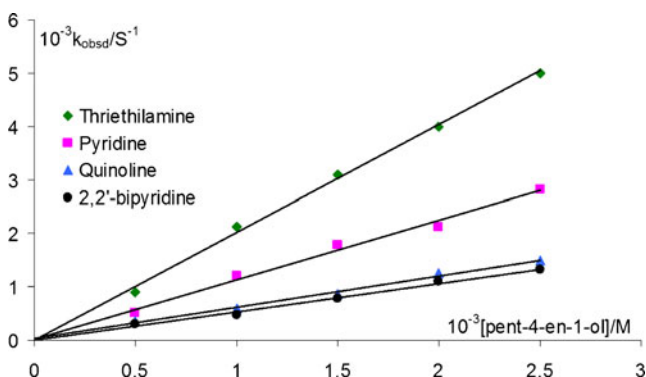
T=288K	$\lambda$ (nm)	$k_2$ ( $M^{-1} s^{-1}$ )	$k_1$ ( $s^{-1}$ )
pent-4-en-1-ol	257	$0.47 \pm 0.03$	$(2.4 \pm 0.5) \times 10^{-4}$
pent-4-en-1-ol and triethylamine	254	$2.02 \pm 0.06$	-
pent-4-en-1-ol and pyridine	258	$1.11 \pm 0.06$	-
pent-4-en-1-ol and quinoline	257	$0.58 \pm 0.03$	-
pent-4-en-1-ol and 2,2'-bipyridine	256	$0.53 \pm 0.03$	-

The catalytic role of bases has also been described by the second order rate constants, presented in Table 1. Data from Table 1 show that values for the  $k_1$  constants are insignificant comparing with values for second order rate constants,  $k_2$ .

The reactions with bases are faster. The catalytic effect is slightly different depending on the type of bases that are used. Taking into account the results from Table 1,  $Et_3N$  increases the rate of reaction of pent-4-en-1-ol about four times. In the case of pyridine, the increase is about two times, while in the presence of Bipy and Qu the increase of the rate constants is smaller which can be explained by influence of steric hindrance on cyclization step.

From Fig. 3 some differences between the reactions with bases are remarkable. All lines in the reactions with bases start almost from the origin of the graph. This means that these reactions have no reverse or parallel runs, which is in agreement with the synthetically obtained yields ( $\approx 100\%$ ) for cyclization products in the reactions with bases as the catalyst (Fig. 1). In addition, it can be seen that there is excellent agreement between rate constants and basicity of used base—the fastest reaction is reaction with triethylamine, which is the strongest base.

Plot  $\log k_2$  vs.  $pK_a$  of additive showed that bases used in these reactions increase the rate and yield with the same reaction mechanism (Fig. 4).

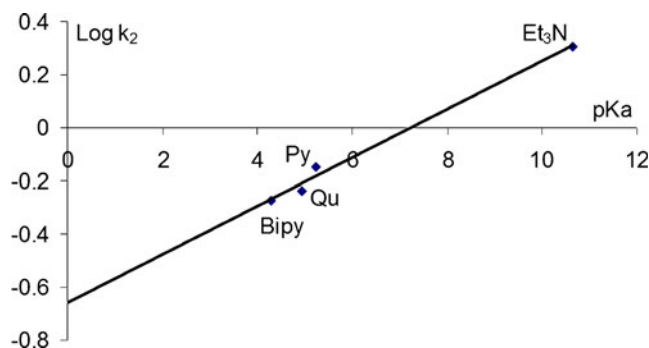
**Fig. 3** Comparison of triethylamine, pyridine, quinoline and 2,2'-bipyridine catalytic influence on the rate of direct reaction

To get deeper insight into the reaction on a molecular level, we performed quantum chemical calculations for the pyridine facilitated and unfacilitated reaction between the reactants pent-4-en-1-ol and PhSeCl respectively their adduct.

All structures were fully optimized at B3LYP/6-311+G\*\* [24–27] and characterized as minima or transition state structures by computation of vibrational frequencies (for minima, all frequencies are positive,  $N_{\text{imag}}=0$ ; for transition state structures, exactly one imaginary frequency is present,  $N_{\text{imag}}=1$ ). Being well aware of the limitations of DFT calculations, [28–32] we evaluated the energies by MP2(fc)/6-311+G\*\* calculations (MP2(fc)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-311+G\*\*+ZPE(B3LYP/6-311+G\*\*)). When employing this approach, one has to keep in mind that activation barriers are generally somewhat different by MP2 compared to B3LYP [33] Gaussian 03 suites of programs were used throughout [34].

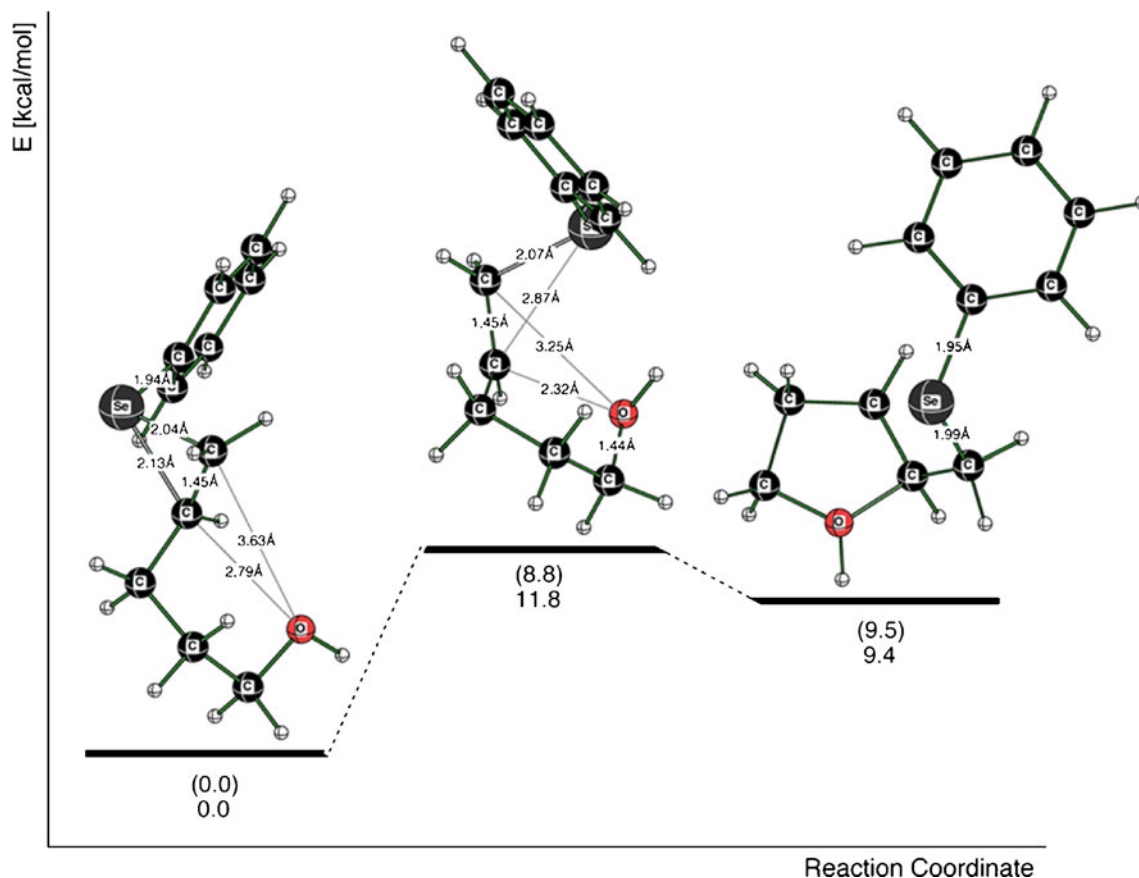
Independent, if pyridine is added or not, in the first step, the Ph-Se-fragment forms in a highly exothermic reaction with the alkenol's double bond a three-membered heterocyclic ring. This reaction can easily be understood and rationalized by Clark's  $\sigma$ -hole concept [35]. The  $\sigma$ -hole concept originally introduced with reference to halogen interactions, also known as halogen bonding, was subsequently extended to chalcogens, too [36–38]. If one half filled p orbital of an atom like selenium is involved in a covalent bond with an electronegative atom (here chlorine), electron deficiency in the outer, non-involved lobe of that orbital can be observed. This electron deficiency is associated with a positive electrostatic potential and concentrated approximately along the extension of the covalent bond. This positive potential will lead to an attractive interaction with the electron density of the C-C double bond and form a three-membered ring.

Such three-membered ring systems are not uncommon in organoselenium chemistry. In the case of the Ph-Se<sup>+</sup> attack

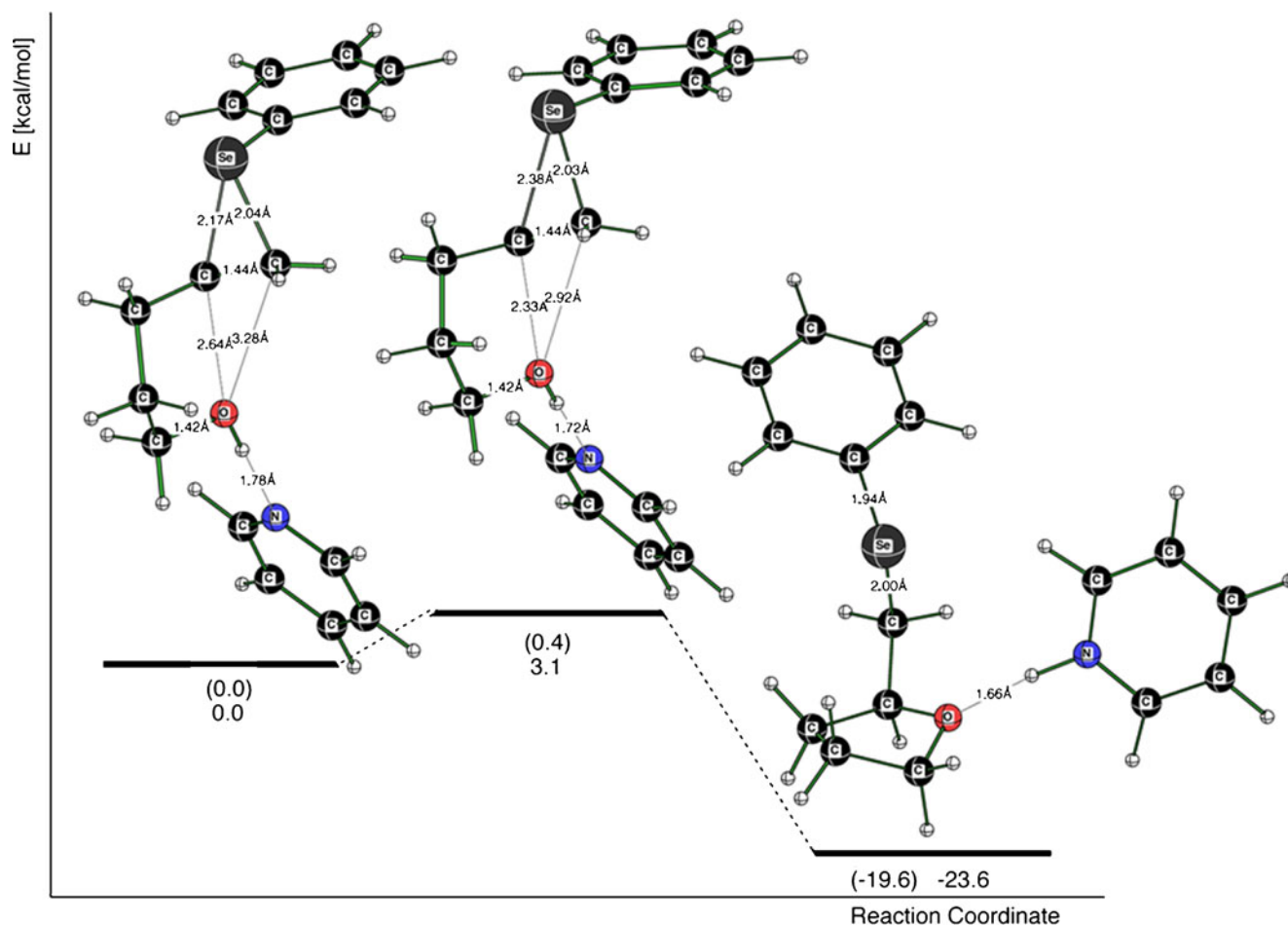
**Fig. 4** Plot of  $\log k_2$  vs.  $pK_a$  of additives for the cycloselenoetherification of pent-4-en-1-ol with base present

onto a triple bond Poleschner and Seppelt were even able to get x-ray structures of such ring systems [39]. The liberated energies are with more than  $50 \text{ kcal mol}^{-1}$  surely exaggerated due to the large electrostatic contribution. Additionally the positive charge of the  $\text{Ph-Se}^+$  fragment will be stabilized by the newly formed three-membered ring. (Unsupported: MP2(fc)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-311+G\*\*:  $65.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ , B3LYP/6-311+G\*\*:  $52.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; Pyridine supported: MP2(fc)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-311+G\*\*:  $73.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ , B3LYP/6-311+G\*\*:  $59.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) (see Figs. 5 and 6). In both cases, the bonds of the formed triangle are very similar. While the  $\text{Se-C}_{\text{CH}_2}$ -bond is identical with  $2.04 \text{ \AA}$  the C-C bond in the unsupported case is  $1.45 \text{ \AA}$  insignificantly  $0.01 \text{ \AA}$  longer. The biggest difference one can see is in the inner  $\text{Se-C}_{\text{CH}}$ -bond, which is in the unsupported system  $2.13 \text{ \AA}$  and in the pyridine facilitated one  $2.17 \text{ \AA}$ . In both molecules the shortest and therefore strongest Se-bond is that one forming in the product  $\text{CH}_2\text{-Se-Ph}$  moiety. A comparison of the distances between the HO-group and the carbon atoms of the former double bond already shows which carbon atom will react with the oxygen atom. The HC-O-distance is in the pyridine-mediated molecule  $2.68 \text{ \AA}$ , while

the unmediated structure has  $2.79 \text{ \AA}$  distance. The  $\text{H}_2\text{C-O}$  distance is in both cases clearly longer than  $3 \text{ \AA}$ . The first significant differences between base mediated, here pyridine, and unmediated reaction is the  $\text{S}_{\text{N}}2$  like ring closing transition state. While in the pure reaction a barrier of  $12 \text{ kcal mol}^{-1}$  (MP2(fc)/6-311+G\*\*//B3LYP/6-311+G\*\*) appears, in the pyridine supported case the barrier lowered to  $3 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Based on DFT values the energy barrier reduces by around  $8 \text{ kcal mol}^{-1}$ , too, but vanishes nearly in the case of the pyridine supported reaction. Within the framework of early and late transition states, the assisted transition appears earlier than the unassisted. In the aided one is the  $\text{Se-CH}$ -bond only elongated by  $0.2 \text{ \AA}$  to  $2.38 \text{ \AA}$ , while the pure is already elongated to  $2.87 \text{ \AA}$ . The C-C bond and the  $\text{Se-CH}_2$ -bond in the selenocycle show no real relevant change. In contrast to the oxygen-carbon distances, responsible for the ring formation, which shorten, as expected. In the pyridine case it is diminished by  $0.3 \text{ \AA}$  to  $2.33 \text{ \AA}$  and in the base free by more than  $0.4 \text{ \AA}$  to  $2.32 \text{ \AA}$ . Additionally the  $\text{H}_2\text{C-O}$ -distances get shorter in both pathways by around  $0.4 \text{ \AA}$ . The hydrogen bond between OH-group and pyridine does not change, as expected.



**Fig. 5** Calculated reaction pathway for the cycloselenoetherification mediated by  $\text{Ph-Se}^+$  without hydrogen bond bound pyridine



**Fig. 6** Calculated reaction pathway for the cycloselenoetherification mediated by  $\text{Ph-Se}^+$  with hydrogen bond bound pyridine

In the product this hydrogen bond changes completely, as the proton now breaks the bond to the ether oxygen and binds to the pyridine ring, keeping a strong hydrogen bond to the oxygen atom of 1.66 Å. We attribute to this proton migration the drastic relative stability difference in both investigated reaction pathways. While the pyridine accepts the former hydroxyl proton and a neutral five membered heterocycle 20 kcalmol<sup>-1</sup> more stable than the educts is formed, it is in the base free pathway the hydrogen atom still at the heterocycle's oxygen atom leading to products more than 9 kcalmol<sup>-1</sup> higher in energy than the educts. In the case of DFT calculations this value is even higher at the transition state. This protonated ether oxygen is not only energetically very unfavorable; it is the first step to the back reaction, the ether cleavage. Both clear reasons for the lower amount of product observed in the experiment without base.

**Acknowledgments** This work was funded by the Minister of Science, Technology and Development of the Republic of Serbia (Grant: 142008). We would like to thank Prof. Rudi van Eldik for support and Prof. Tim Clark for hosting this work in the CCC and the Regionales Rechenzentrum Erlangen (RRZE) for a generous allotment of computer time.

## References

1. Beaulieu PL, Dziel R (1999) In: Back TG (ed) Organoselenium chemistry: A practical approach. Oxford University Press, Oxford, pp 35–66
2. Wirth T (1999) Chiral selenium compounds in organic synthesis. *Tetrahedron* 55:1–28
3. Wirth T (2000) In: Wirth T (ed) Organoselenium chemistry: Modern developments in organic synthesis. (Top Curr Chem), Springer, Berlin, pp 208–259
4. Wirth T (2000) Organoselenium chemistry in stereoselective synthesis. *Angew Chem* 112:3890–3900
5. Wirth T (2000) Organoselenium chemistry in stereoselective synthesis. *Angew Chem Int Ed* 39:3740–3749
6. Wirth T (2006) In: Crabtree RH, Mingos DMP (eds) Comprehensive organometallic chemistry III, vol 9. Elsevier, Oxford, pp 457–500
7. Braga AL, Lüdtkke DS, Vargas F, Braga RC (2006) Catalytic applications of chiral organoselenium compounds in asymmetric synthesis. *Synlett* 10:1453–1466
8. Browne DM, Wirth T (2006) New developments with chiral electrophilic selenium reagents. *Curr Org Chem* 10:1893–1903
9. Freudendahl DM, Shahzad SA, Wirth T (2009) Recent advances in organoselenium chemistry. *Eur J Org Chem* 11:1649–1664
10. Paulimer C (1986) In: Baldwin IE (ed) Selenium reagents and intermediates in organic synthesis, vol 4. Pergamon Press, New York
11. Paulimer C (1987) In: Patai S (ed) Chemistry of organic selenium and tellurium compounds, vol 2. Wiley, New York

12. Tiecco M (2000) Electrophilic selenium, selenocyclizations. *Top Curr Chem* 208:7–54
13. Bugarčić ZM, Gavrilović MP, Divac VM (2007) An improved phenylselenoetherification of pent-4-en-1-ol. *Monatsh Chem* 138:149–151
14. Bugarčić ZM, Divac VM, Gavrilović MP (2007) An efficient route to phenylselenoethers in the presence of Ag<sub>2</sub>O. *Monatsh Chem* 138:985–988
15. Mojsilović B, Bugarcic Z (2001) Pyridine-facilitated phenylselenoetherification of some tertiary alkenols. *Heteroat Chem* 12:475–479
16. Bugarčić Z, Mojsilović B (2004) An improved procedure for phenylselenoetherification of some Delta(5)-alkenols using pyridine, Ag<sub>2</sub>O, and some Lewis acids as catalysts. *Heteroat Chem* 2:146–149
17. Bugarčić ZM, Mojsilović BM, Divac VM (2007) Facile pyridine-catalyzed phenylselenoetherification of alkenols. *J Mol Catal A Chem* 172:288–292
18. Bugarčić ZM, Petrović BV, Rvović MD (2008) Kinetics and mechanism of the pyridine-catalyzed reaction of phenylselenenyl halides and some unsaturated alcohols. *J Mol Catal A Chem* 287:171–175
19. Bugarcic ZM, Rvovic MD, Divac VM (2009) Based catalyzed phenylselenoetherification of 6-methylhept-5-en-2-ol. *ARKIVOC* 14:135–145
20. Schmid GH, Garrat DG (1983) Organoselenium chemistry. 13. Reaction of areneseleeny chlorides and alkenes. An example of nucleophilic displacement at bivalent selenium. *J Org Chem* 48:4169–4172
21. Divac VM, Bugarcic ZM (2009) Regio- and stereoselectivity in phenylselenoetherification of (Z)- and (E)-Hex-4-en-1-ols. *Synthesis* 21:3684–3688
22. Divac VM, Rvovic MD, Bugarcic ZM (2008) Rapid SnCl<sub>2</sub> catalyzed phenylselenoetherification of (Z)- and (E)-hex-4-en-1-ols. *Monatsh Chem* 139(11):1373–1376
23. Espenson JH (1995) Chemical kinetics and reaction mechanism, ch 2 and 6, 2nd edn. McGraw Hill, New York
24. Stevens PJ, Devlin FJ, Chablowski CF, Frisch MJ (1994) Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J Phys Chem* 98:11623–11627
25. Becke AD (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J Chem Phys* 98:5648–5652
26. Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B* 37:785–789
27. Koch W, Holthausen MC (2001) A chemist's guide to density functional theory, ch 13, 2nd edn. Wiley-VCH, Weinheim
28. Wodrich MD, Corminboeuf C, von Ragué Schleyer P (2006) Systematic errors in computed alkane energies using B3LYP and other popular DFT functionals. *Org Lett* 8:3631–3634
29. Schreiner PR, Fokin AA, Pascal RA, de Meijere AP (2006) Many density functional theory approaches fail to give reliable large hydrocarbon isomer energy differences. *Org Lett* 8:3635–3638
30. Grimme S, Steinmetz M, Korth M (2007) How to compute isomerization energies of organic molecules with quantum chemical methods. *J Org Chem* 72:2118–2126
31. Wodrich MD, Corminboeuf C, Schreiner PR, Fokin AA, von Ragué Schleyer P (2006) How accurate are DFT treatments of organic energies. *Org Lett* 9:1851–1854
32. Schreiner PR (2007) Relative energy computations with approximate density functional theory – a caveat. *Angew Chem Int Ed* 46:4217–4219
33. Hehre WJ, Radom L, von Ragué Schleyer P, Pople JA (1986) *Ab initio molecular orbital theory*. Wiley, New York
34. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Montgomery JA, Vreven T, Kudin KN, Burant JC, Millam JM, Iyengar SS, Tomasi J, Barone V, Mennucci B, Cossi M, Scalmani G, Rega N, Petersson GA, Nakatsuji H, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Klene M, Li X, Knox JE, Hratchian HP, Cross JB, Bakken V, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Ayala PY, Morokuma K, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Zakrzewski VG, Dapprich S, Daniels AD, Strain MC, Farkas O, Malick DK, Rabuck AD, Raghavachari K, Foresman JB, Ortiz JV, Cui Q, Baboul AG, Clifford S, Cioslowski J, Stefanov BB, Liu G, Liashenko A, Piskorz P, Komaromi I, Martin RL, Fox DJ, Keith T, Al-Laham MA, Peng CY, Nanayakkara A, Challacombe M, Gill PMW, Johnson B, Chen W, Wong MW, Gonzalez C, Pople JA (2004) *Gaussian 03, Revision B.03*. Gaussian Inc, Wallingford, CT
35. Clark T, Hennemann M, Murray JS, Politzer PJ (2007) Halogen bonding: the  $\sigma$ -hole. *J Mol Model* 13:291–296
36. Murray JS, Lane P, Clark T, Politzer PJ (2007)  $\sigma$ -hole bonding: molecules containing group VI atoms. *J Mol Model* 13:1033–1038
37. Murray JS, Lane P, Politzer PJ (2008) Simultaneous  $\sigma$ -hole and hydrogen bonding by sulfur- and selenium-containing heterocycles. *Int J Quantum Chem* 108:2770–2781
38. Politzer PJ, Murray JS, Concha MM (2008)  $\sigma$ -hole bonding between like atoms; a fallacy of atomic charges. *J Mol Model* 14:659–665
39. Poleschner H, Sepplet K (2008) Selenirenum and tellurirenum ions. *Angew Chem Int Ed* 47:6461–6464

## Cyclization of Unsaturated Alcohols. Mild and Efficient Selenocyclization of Pent-4-en-1-ol

Marina D. Rvović, Vera M. Divac,  
Ninko Radenković, and Zorica M. Bugarčić

University of Kragujevac, Faculty of Science, Department  
of Chemistry, Radoja Domanovića 12, P. O. Box 60,  
34 000 Kragujevac, Serbia

Reprint requests to Prof. Z. Bugarčić.  
Fax: ++381-34-335-040. Email: zoricab@kg.ac.rs

*Z. Naturforsch.* **2011**, *66b*, 1275–1277;  
received September 29, 2011; revised November 4, 2011

An innovative route for intramolecular cyclization of pent-4-en-1-ol has been delineated through a ring closing reaction with phenylselenyl halides, in good yield. Several catalysts (triethylamine, quinoline, 2,2'-bipyridine, pyridine, CoCl<sub>2</sub> and SnCl<sub>2</sub>) enable fast, facile and efficient cyclization.

**Key words:** Alcohol, Cyclization, Catalyst

### Introduction

Electrophilic cyclizations of alkenyl carboxylic acids, alcohols, amines, amides, and functionalized dienes with participation of seleniranium ions have been broadly applied for the syntheses of diverse heterocyclic and carbocyclic compounds [1–6]. Applications of selenium reagents in organic chemistry have developed rapidly over the past years. Cyclic ether units (products of unsaturated alcohols and selenium reagents) are important synthetic targets in organic and medicinal chemistry due to their widespread occurrence in many complex natural compounds exhibiting important biological activities [7]. A number of synthetic approaches have been devised in order to construct the cyclic ether moiety [8]. In many respects selenocyclofunctionalization has the advantage that the introduction of the heteroatom, the manipulation of the obtained product and the removal of the function are facilitated by simple and mild reaction conditions [9].

For some time we have been involved in the development and exploration of new methods for cyclofunctionalization of unsaturated alcohols [10–13]. Rather new, however, is the use of some catalysts in selenocyclofunctionalization.

An overview of the applications of some catalysts in the synthesis of cyclic phenylselenoethers is presented in this work. We used pent-4-en-1-ol as a simple representative of unsaturated alcohols.

### Results and Discussion

Phenylseleno-etherification of pent-4-en-1-ol can afford a tetrahydrofuran or a tetrahydropyran ring through 5-*exo*-trig or 6-*endo*-trig cyclization. Our previous research on this alkenol showed that only the five-membered ring system **1c** (Scheme 1) was obtained with a yield of 69% in the case of PhSeCl as a reagent, and 63% in the case of PhSeBr. Since there is no steric bulkiness in the alkenol system, the main reaction product is determined by the nucleophilic attack on the product with Markovnikov's orientation.

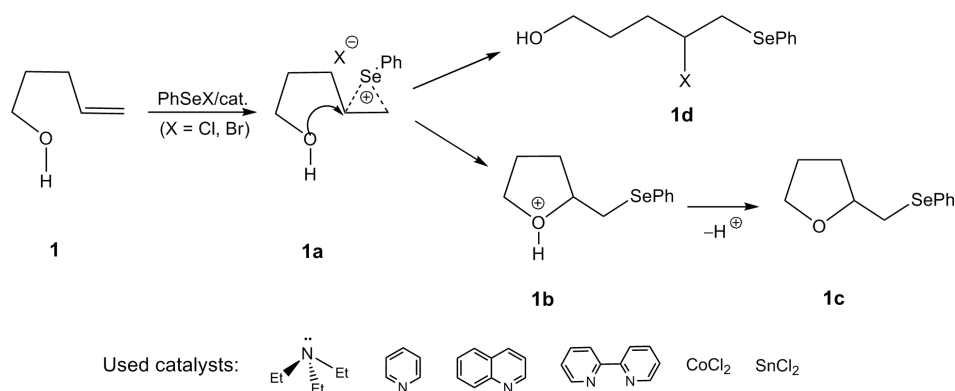
However, the presence of the nucleophilic halide anions is sometimes responsible for some undesirable processes such as the addition of the halide ion (**1d**, Scheme 1), which causes a lower yield of the cyclic ether product. In order to decrease the side reaction and to increase the yields of cyclic products we performed experiments with two different Lewis acidic (SnCl<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>) and Lewis basic (triethylamine, pyridine, quinoline, 2,2'-bipyridine) sets of catalysts. Reactions were performed in the presence of catalytic and equimolar amounts of catalysts. The results of these investigations are given in Tables 1 and 2 showing that all reactions proceeded with excellent yields.

Table 1. Phenylselenocyclization of pent-4-en-1-ol in the presence of catalytic and equimolar amounts of Lewis acids.

Lewis acid	Equivalents of additive	Yields (%) with	
		PhSeCl	PhSeBr
SnCl <sub>2</sub>	0.1	99	100
	1	97	96
CoCl <sub>2</sub>	0.1	96	87
	1	100	88

In Table 1 the results of Lewis acid-promoted reactions are presented. The best results in terms of yields and minimization of side reactions were achieved with SnCl<sub>2</sub> as a catalyst, especially in the case of catalytic amounts of additive. The role of Lewis acids in these reactions is to increase the electrophilicity of the reagent (PhSeX) and to inhibit halide addition by removing the anion from the reagent and in that way to improve yields of the desired products.





Scheme 1. Mechanism of phenylselenoetherification of pent-4-en-1-ol.

Table 2. Phenylselenocyclization of pent-4-en-1-ol in the presence of equimolar and catalytic amounts of Lewis bases.

Lewis base	Equivalents of additive	Yields (%) with	
		PhSeCl	PhSeBr
Triethylamine	0.1	100	100
	1	100	100
Pyridine	0.1	98	99
	1	99	100
Quinoline	0.1	98	99
	1	99	99
2,2'-Bipyridine	0.1	100	100
	1	98	100

From the data in Table 2 (with Lewis bases as catalysts) it can be seen that the cyclization process is the favored pathway. The best results were obtained when the reaction was performed in the presence of a catalytic and equimolar amounts of  $\text{Et}_3\text{N}$ , with both reagents (PhSeCl and PhSeBr). It appears that the presence of bases is beneficial to the cyclization process. Bases can enhance the nucleophilicity of the hydroxyl group of the alkenol by formation of a hydrogen bond. A base can also mediate the stabilization of the oxonium ion intermediate **1b** by abstracting a proton. It is possible that aromatic bases (pyridine, quinoline, 2,2'-bipyridine) are engaged in  $\pi$ - $\pi$  interactions with the reagent (PhSeX) by arene-heteroarene ring stacking [14–17].

## Experimental Section

Gas-liquid chromatography (GLC) analysis was performed with a Deni instrument, model 2000 with capillary apolar columns.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were run in  $\text{CDCl}_3$  on a Varian Gemini 200 MHz NMR spectrometer. IR spectra were obtained with Perkin-Elmer Model 137B and Nicolet 7000 FT spectrophotometers. Microanalyses: Dornis and Kolbe, Mikroanalytisches Laboratorium, Mülheim a. d. Ruhr (Germany). 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.

All reactions were carried out on a 1 mmol scale. To a magnetically stirred solution of alkenol (1 mmol) and catalyst (0.1 mmol or 1 mmol) in dry dichloromethane (5 ml) solid PhSeCl (0.212 g, 1.1 mmol) or PhSeBr (0.260 g, 1.1 mmol) was added at r. t. The reaction went to completion in a few minutes. The pale-yellow solution was washed with 1 M HCl (only in case of basic additives), followed by saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution and water. The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , concentrated and chromatographed. The product was obtained after the elution of the traces of diphenyl diselenide from a silica gel-dichloromethane column. The product was characterized and identified on the basis of its spectral data [13].

## Acknowledgement

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

- [1] D. M. Browne, T. Wirth, *Curr. Org. Chem.* **2001**, *10*, 1893.  
 [2] M. Tiecco in *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*, Vol. 208 (Ed.: T. Wirth), Springer-Verlag, Berlin, **2000**, pp. 7–54.

- [3] T. Wirth, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3741.  
 [4] C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon, Oxford, **1986**.  
 [5] K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, *Selenium in Natural Product Synthesis*, CIS, Inc. Philadelphia, **1984**.

- [6] T. G. Back, *Organoselenium Chemistry, A Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- [7] T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1897.
- [8] J. P. Wolfe, M. B. Hay, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 261.
- [9] C. Paulimer in *Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Vol. 2 (Ed.: S. Patai), Wiley, New York, **1987**.
- [10] Z. M. Bugarcic, B. M. Mojsilovic, V. M. Divac, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *170*, 267.
- [11] Z. M. Bugarcic, B. V. Petrovic, M. D. Rvovic, *J. Mol. Cat. A* **2008**, *287*, 171.
- [12] Z. M. Bugarcic, V. M. Divac, *Synthesis* **2009**, *21*, 3684.
- [13] S. Konstantinovic, Z. Bugarcic, S. Milosavljevic, G. Schroth, M. L. Mihailovic, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 261.
- [14] M. L. Waters, *Current Opinion in Chemical Biology* **2002**, *6*, 736.
- [15] S. K. Burley, G. A. Petsko, *Science* **1985**, *229*, 23.
- [16] W. L. Jorgensen, D. L. Severance, *J. Amer. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4768.
- [17] E. Kim, S. Paliwal, C. S. Wilcox, *J. Amer. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11192.