



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
INSTITUT ZA INFORMACIONE TEHNOLOGIJE



BILJANA ŠMIT

SELENOCIKLIZACIJE

MONOGRAFIJA

Kragujevac, 2022.

SELENOCIKLIZACIJE

Autor:

Dr Biljana Šmit, viši naučni saradnik
Institut za informacione tehnologije, Univerzitet u Kragujevcu

Izdavači:

Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Kragujevcu
Radoja Domanovića 12, 34000 Kragujevac
Institut za informacione tehnologije, Univerzitet u Kragujevcu
Jovana Cvijića bb, 34000 Kragujevac

Za izdavače:

Prof. dr Marija Stanić, dekan
Dr Zoran Marković, direktor

Recenzenti:

Dr Milan Joksović, redovni profesor
Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Kragujevcu
Dr Marija Sakač, redovni profesor
Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Dr Zoran Marković, naučni savetnik
Institut za informacione tehnologije, Univerzitet u Kragujevcu

Tehnički urednik i dizajn korica:

Petar Stanić

Štampa:

OMEGA PHOTO, Kragujevac

Tiraž:

30 primeraka

Odlukom Nastavno-naučnog veća Prirodno-matematičkog fakulteta,
Univerziteta u Kragujevcu, odluka br. 370/V-1 od 06. 07. 2022. godine i Naučnog veća Instituta za
informacione tehnologije, Univerziteta u Kragujevcu odluka br. 01-1035/5 od 07. 07. 2022. godine, ova
monografija odobrena je za publikovanje

SADRŽAJ

UVOD	1
1. SELENSKI REAGENSI	3
2. SELENOCIKLIZACIJE	7
2.1. SELENOCIKLIZACIJE UZ FORMIRANJE C-O VEZE	9
2.1.1. SELENOETERIFIKACIJE	10
<i>4-Egzo-trig</i> ciklizacije	12
<i>5-Endo-trig</i> ciklizacije	15
<i>5-Egzo-trig</i> ciklizacije	29
<i>6-Egzo</i> i <i>6-endo</i> ciklizacije	34
Građenje većih prstenova	47
Asimetrične fenilselenoeterifikacije pomoću hiralnih reagenasa	50
<i>Polimerno vezani hiralni selenski reagensi</i>	53
<i>Hiralni diselenidi na bazi terpena</i>	54
<i>(R,R)- i (S,S)-Bis[2,6-bis(1-etoksietil)fenil]-diselenid</i>	59
<i>2,6-Bis[(2S)-tetrahydrofuran-2-il]fenil-diselenid</i>	61
<i>Optički aktivni diselenidi sa tercijarnom amino-grupom</i>	62

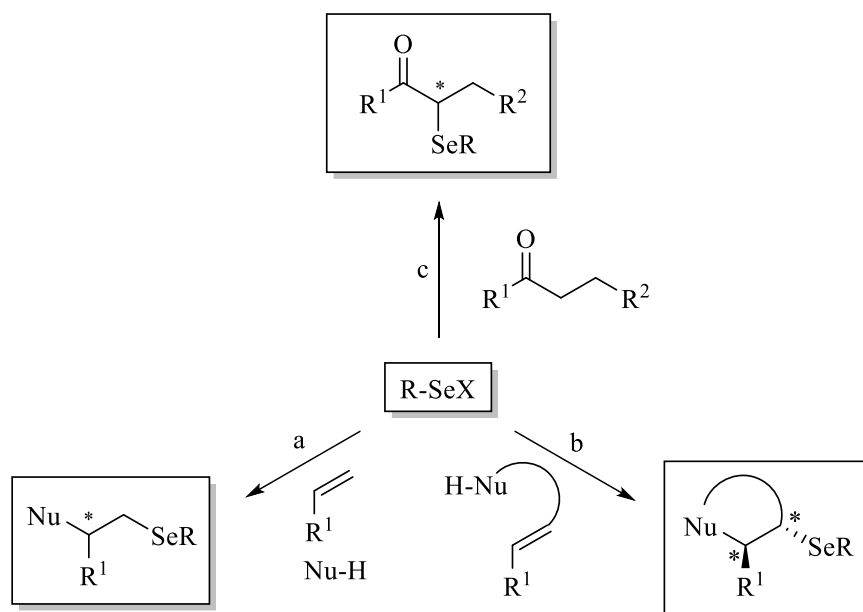
<i>Di-[o-(1-hidroksipropil)fenil]-diselenid i srodni reagensi</i>	66
<i>Hiralni diferoceni-diselenidi</i>	75
2.1.2. SELENOLAKTONIZACIJE	75
2.2. SELENOCIKLIZACIJE UZ FORMIRANJE C-N VEZE	85
2.2.1. INTRAMOLEKULSKA AMINOSELENOVANJA	86
Ciklizacije alkenil-amina	87
Ciklizacije <i>N</i> -zaštićenih amina	90
Ciklizacije alkenimina	101
Ciklizacije nezasićenih oksiamina, oksima i hidrazona	102
2.2.2. INTRAMOLEKULSKA AMIDOSELENOVANJA	106
Ciklizacije alkenamida	106
Ciklizacije alkenil-laktama	107
Ciklizacije alkenil-hidantoina	112
Ciklizacije Biginelli-jevih hibrida	116
Konkurencija između azotnih i kiseoničnih ambidentatnih nukleofila u reakcijama amidoselenovanja	117
2.2.3. AMINO- I AMIDOSELENOVANJA U SINTEZAMA PRIRODNIH PROIZVODA	119
LITERATURA	125
LISTA SKRAĆENICA	149

UVOD

Poslednjih decenija, jedinjenja selena su privukla značajnu pažnju zbog njihovog širokog spektra bioloških aktivnosti i različitih primena u formiranju veza ugljenik-ugljenik ili ugljenik-heteroatom. Fundamentalne primene hemije organoselenovih jedinjenja su opisane u značajnim knjigama i poglavljima.¹⁻⁴ Izvestan broj prilično korisnih preglednih članaka je takođe objavljen.⁵⁻⁸ Sa sintetičke tačke gledišta, atom selena se može uvesti i koristiti kao elektrofil, nukleofil ili kao radikal. Jednom uveden može biti direktno konvertovan u različite funkcionalne grupe ili može biti upotrebljen za brojne hemijske manipulacije u molekulu koje se mogu uraditi pre ili tokom njegovog uklanjanja. Među različitim vrstama reakcija formiranja prstena, one koje se zasnivaju na reakciji elektrofilnog reagensa sa alkenom koji sadrži prikladno pozicioniranu nukleofilnu grupu su svakako najkorisnije. Elektrofilne selenom indukovane/katalizovane heterofunkcionalizacije višestrukih veza ugljenik-ugljenik⁹⁻¹⁶ nude zanimljive mogućnosti, s obzirom na rastuće interesovanje za farmakološka i toksikološka svojstva jedinjenja koja sadrže selen.¹⁷⁻²² Najčešći reagensi/katalizatori koji se koriste za pomenute sintetičke transformacije su PhSeCl, PhSeBr, PhSeSePh i *N*-fenilselenoftalamid (*N*-PSP).²³⁻²⁴ Neki elektrofilni reagensi se mogu generisati *in situ* oksidativnim razlaganjem diselenida, upotrebom neorganskih ili organskih oksidanata, poput persulfata ili hipervalentnog joda. Sposobnost selenskih reagenasa da indukuju reakcije zatvaranja prstena učinila ih je sve popularnijima poslednjih godina, uglavnom zbog lake dostupnosti reagenasa i blagih eksperimentalnih uslova, što je veoma važno zbog stabilnosti supstrata i proizvoda u reakcijama nezasićenih i funkcionalno kompleksnih molekula, naročito na polju prirodnih proizvoda. Reakcije ciklizacije koje podstiče selen na taj način obezbeđuju lak pristup širokom spektru heterocikličnih jedinjenja uopšte, a posebno onima koja sadrže kiseonik i/ili azot kao heteroatom. U poslednjoj deceniji, fokus u hemiji selena je bio na razvoju selenskih katalizatora koji će biti korisni za ciklofunkcionalizaciju različitih specifičnih supstrata u nove heterociklične motive.²⁵

Neka selenska organska jedinjenja poznata su već duže vreme i bila su opisana već sredinom 19. veka,²⁶ ali upotreba selenskih reagenasa i intermedijera je novijeg datuma. Nakon otkrića polovinom XX veka da se jedinjenja tipa PhSeX adiraju stereospecifično

na jednostavne alkene,²⁷ elektrofilna organoselenska jedinjenja postala su korisni i moćni reagensi sintetičkim hemičarima, a selenofunkcionalizacija olefina predstavlja važnu metodu za brzo uvođenje vicinalnih funkcionalnih grupa, često sa istovremenim formiranjem prstenova i stereocentara (Shema 1 a i b).



Shema 1

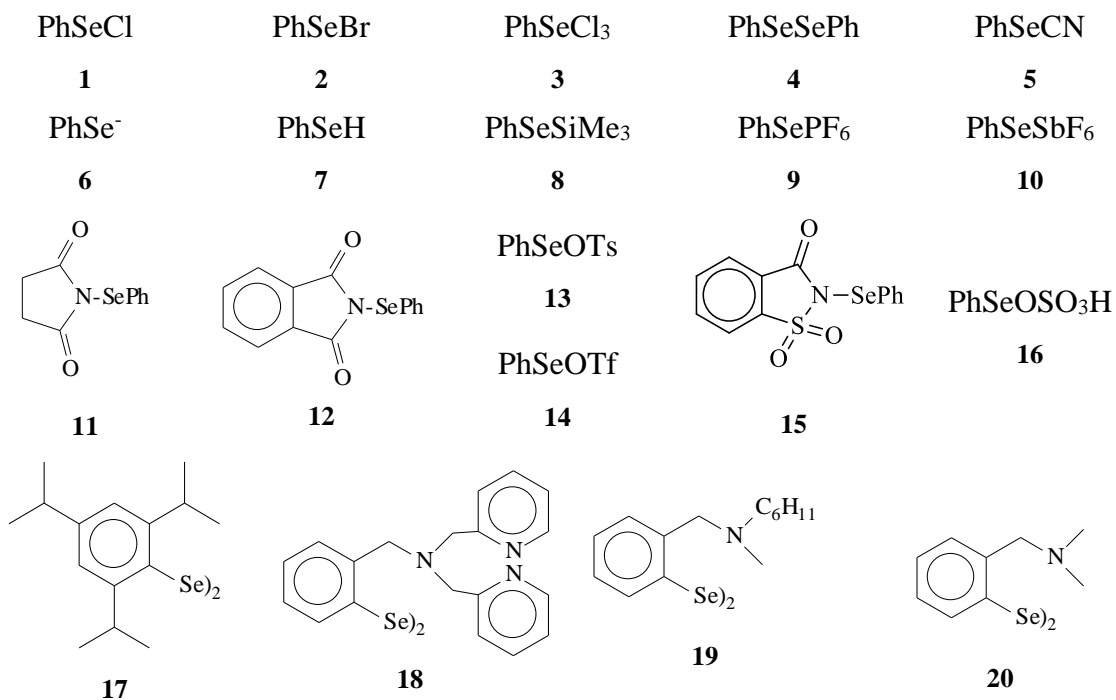
Pored toga, elektrofilni selenski reagensi mogu biti upotrebljeni za α -selenovanje karbonilnih jedinjenja (Shema 1c) dajući korisne intermedijere za sinteze α,β -nezasićenih²⁸ derivata ili 1,2-diketona pomoću seleno-Pummerer-ove reakcije.²⁹

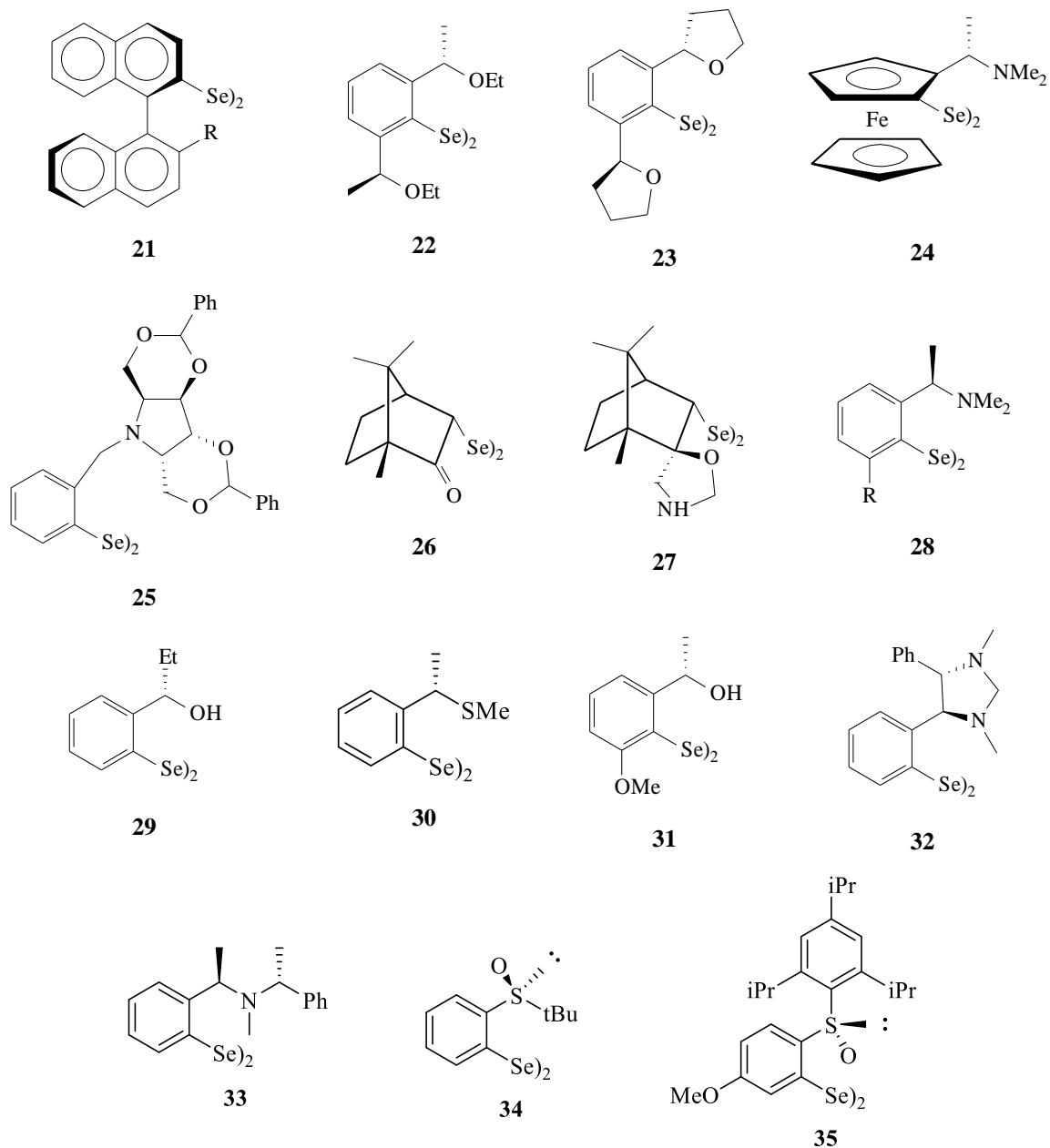
Godinu 1973. uzimamo kao godinu rađanja moderne hemije organoselenskih jedinjenja, a to je takođe i godina kada je publikovana prva knjiga sa postupcima sinteze i korišćenja selenskih organskih jedinjenja.³⁰ Od 1973. do danas objavljen je veliki broj publikacija što je doprinelo porastu saznanja iz ove oblasti. Glavni aspekti organoselenske hemije su opisani u seriji knjiga i revija,³¹⁻⁴⁵ a u skorije vreme, sinteza novih hiralnih selenskih elektrofila kao i njihova primena u asimetričnim sintezama predstavlja veoma interesantno polje koje je u fokusu mnogih istraživačkih grupa.⁴⁶ Pored toga, organoselenska jedinjenja su postala jako značajna istraživačima zbog uticaja koji su ostavila na polju medicinske hemije,^{47,48} hemije materijala⁴⁹ i biohemije.⁵⁰⁻⁵²

Shodno tome, ova monografija će se fokusirati na selenom indukovane ili katalizovane ciklofunkcionalizacije nezasićenih supstrata, ilustrujući i raznovrsnu sintetičku primenu ovih reakcija u sintezama prirodnih proizvoda i drugih biološki aktivnih jedinjenja koja su od farmakološkog značaja.

1. SELENSKI REAGENSI

Fenilseleno-grupa je najčešće korišćena grupa za uvođenje elektrofilnog selena u organske molekule i može biti generisana u prisustvu različitih anjona.^{53,54} Reagensi⁵⁵ koji se najčešće koriste su komercijalno dostupni, kao što su fenilselenil-halogenidi⁵⁶ **1-3**, ili se mogu lako pripremiti iz fenilselenil-hlorida **1**, difenil-diselenida⁵⁷ **4** ili iz fenilseleno-cijanata⁵⁸ **5** (Slika 1). Ovi i rezultujući reagensi mogu biti podeljeni u dve grupe: elektrofilni (kod kojih je nukleofilni ugljenik na selenu) i nukleofilni reagensi (fenilseleno-cijanatan **5**, fenil-selenolat^{59,60} **6**, selenofenol⁶¹ **7** i trimetilsililfenil-selenid⁶² **8**). Fenilselenil-radikali su od manje važnosti jer se obično dobijaju iz elektrofilnih reagenasa na uobičajen način (ozračivanjem ili radikal transfer reakcijama).



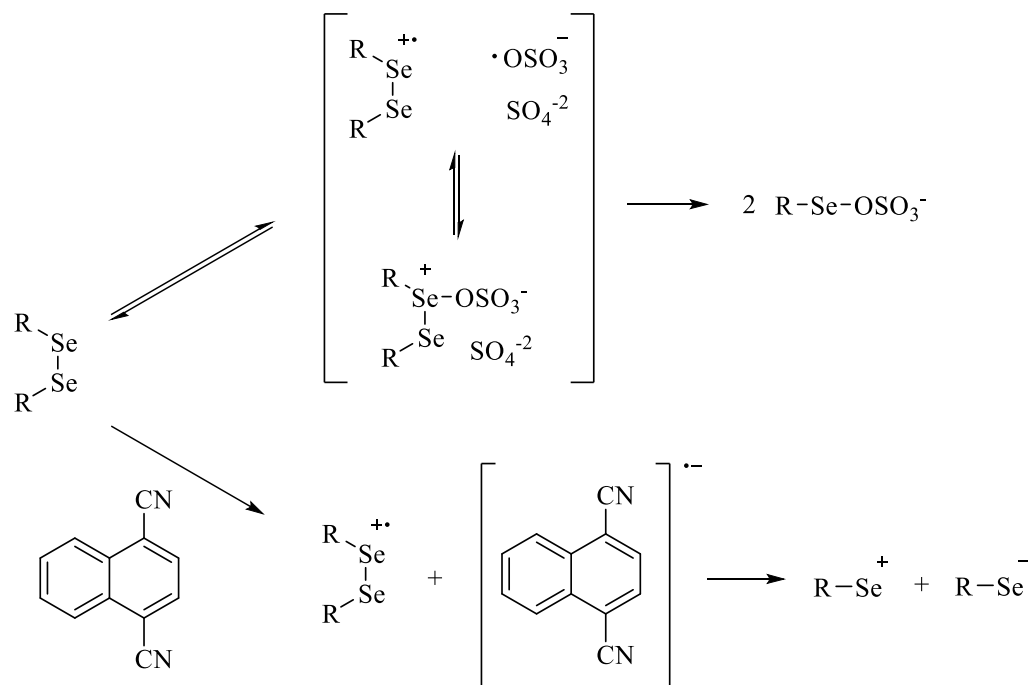


Slika 1. Organoselenski reagensi

Pogodan izbor reagensa je neophodan kako bi se odigrala čista reakcija. Da bi se izbegle konkurentne reakcije sintetisani su reagensi koji ne sadrže nukleofilni anjon. Neki od njih su pripremljeni iz PhSeCl, kao što su *N*-(fenilseleno)sukcinimid (*N*-PSS)⁶³ **11** i *N*-(fenilseleno)ftalimid (*N*-PSP)⁶⁴ **12** ili generisani *in situ* sa solima srebra, kao što su heksafluorofosfat⁶⁵ **9**, heksafluoroantimonat⁶⁵ **10**, toлил-sulfonat **13**^{66,67} ili triflat⁶⁸⁻⁷¹ **14**. Triflat je verovatno najčešće korišćen selenski reagens, iako u mnogim slučajevima

stehiometrijska količina trifluorometansulfonske kiseline koja se oslobađa u reakciji ne pogoduje stabilnosti supstrata i/ili proizvoda. Kasnije je sličnim postupkom dobijen *N*-saharinski derivat **15** koji sadrži sulfonamidni anjon koji je manje nukleofilan i tokom reakcija oslobađa saharin koji je veoma slaba kiselina.⁷² U drugim slučajevima elektrofilni reagensi se proizvode *in situ* oksidacijom difenil-diselenida. Fenilselenil-sulfat (PSS) **16** je veoma efikasan elektrofilni reagens koji se lako dobija reakcijom difenil-diselenida sa amonijum-peroksodisulfatom.⁷³⁻⁷⁵ Dobijanje elektrofilnih agenasa za selenovanje iz difenil-diselenida **4** može biti izvedeno i pomoću nekoliko neorganskih reagenasa, kao što su KNO₃,^{73,76} CuSO₄,⁷³ Ce(NH₄)₂(NO₂)₆⁷⁷ i Mn(OAc)₃.⁷⁸ Azot-dioksid,⁷⁹ *m*-nitrobenzensulfonil-peroksid,^{80,81} jodbenzen-bis(trifluoracetat),⁸² jodbenzen-diacetat⁸³ i 2,3-dihlor-5,6-dicijano-1,4-benzohinon⁸⁴ su takođe pogodni kao oksidacioni agensi.

Fenilselenil-katjon se takođe može dobiti razlaganjem radikalskog katjona koji se dobija fotosenzibilnim jednoelektronskim prelazom sa difenil-diselenida na 1,4-dicijanonaftalen (Shema 2).⁸⁵⁻⁸⁷



Shema 2

Izbor jednog od ovih reagenasa često je diktiran zahtevima pojedinačne reakcije koja se izvodi. Dva reagensa koja su našla najopštiju primenu zbog njihove efikasnosti i čistoće reakcija koje izvode su fenilselenil-triflat **14** i sulfat **16**. Ovaj poslednji se lakše priprema, ali je njegova primena ograničena jer se ne može upotrebiti na temperaturama nižim od -30 °C. Njegova važna i korisna osobina je da može biti upotrebljen za neke konverzije funkcionalnih grupa koristeći samo katalitičke količine difenil-diselenida. U poslednje vreme je sve više istraživanja u oblasti katalitičke primene organoselenskih reagenasa.⁸⁸⁻⁹⁴

Nicolaou je koristeći polistirenske kuglice, napravio polimerno vezani selenijum-bromid i selenijum-ftalimid koji deluju kao efikasni agensi za selenovanje⁹⁵⁻⁹⁷ i čija upotreba predstavlja interesantno unapređenje za sintetičke organske hemičare zbog svoje raznovrsnosti i lakog rukovanja bez formiranja sporednih proizvoda koji su toksični i neprijatnog mirisa. Njihovom upotrebom se postiže lako prečišćavanje proizvoda i recikliranje reagensa za sledeću reakciju pa tako mogu naći korisne primene u sintezama u čvrstoj fazi i kombinatnim sintezama. Dodatno predstavljaju korisnu strategiju u sintezama velikih serija heterocikličnih jedinjenja.^{98,99} Wirth sa saradnicima je upoređivao efikasnost polistirena, TentaGel-a i mezopornog silica gela kao čvrstih nosača za enantioselektivne elektrofilne adicione reakcije.⁹⁶

Difenil-diselenidi koji sadrže supstituente u benzenovom prstenu **17-20** pripremljeni su kako bi se uticalo na reaktivnost i selektivnost odgovarajućih elektrofilnih reagenasa. Tako, (2,4,6-triizopropilfenil)selenijum-bromid, dobijen iz odgovarajućeg diselenida **17** tretiranjem sa bromom, uspešno vrši ciklizaciju homoalilnih alkohola u tetrahydrofurane sa stereoselektivnošću znatno višom nego kod drugih selenskih reagenasa.¹⁰⁰

Nekoliko istraživačkih grupa se bavi pripremanjem različitih tipova optički aktivnih diselenida i njihovom *in situ* transformacijom u elektrofilne selenske reagense. Neki primeri optički aktivnih diselenida su takođe dati na Slici 1. Prvi stereoselektivni elektrofilni selenski reagens pripremili su Tomoda i Iwaoka¹⁰¹⁻¹⁰⁶ polazeći od binaftil-diselenida **21**. Nekoliko godina kasnije Desiel¹⁰⁷⁻¹¹⁰ je napravio efikasne selenske reagense iz C₂-simetričnih diselenida **22** i **23**. Veoma interesantne ferocetil-diselenide **24** sintetisali su Uemura i saradnici metalacijom, tretiranjem elementarnim selenom i oksidativnom obradom.¹¹¹⁻¹¹⁴

Jedinjenje **25** predstavlja primer vrste diselenida koji sadrže različite hiralne pirolidinske segmente, a koje je napravio i upotrebio u stereoselektivnim sintezama Tomoda sa saradnicima.¹¹⁵⁻¹¹⁹ Verovatno najlakše dostupan hiralni diselenid **26** napravio je Back¹²⁰⁻¹²⁴ u jednom stupnju iz kamfora. Iz njega se lako mogu pripremiti drugi diselenidi bazirani na kamforu. Efikasan reagens je diselenid **27** kod koga je karbonilna grupa konvertovana u oksazolidinski prsten. Različite strukturno jednostavnije diselenide **28-35** sintetisao je Wirth¹²⁵⁻¹²⁹ veoma jednostavnom metodom iz komercijalno dostupnih hiralnih prekursora. Strukturna karakteristika svih ovih diselenida je blisko rastojanje heteroatoma (kiseonika, sumpora ili azota) i atoma selena. Interakcija između heteroatoma iz bočnog niza i selena je odgovorna za efikasan hiralni transfer u prelaznom stanju kod adicionih reakcija.¹³⁰

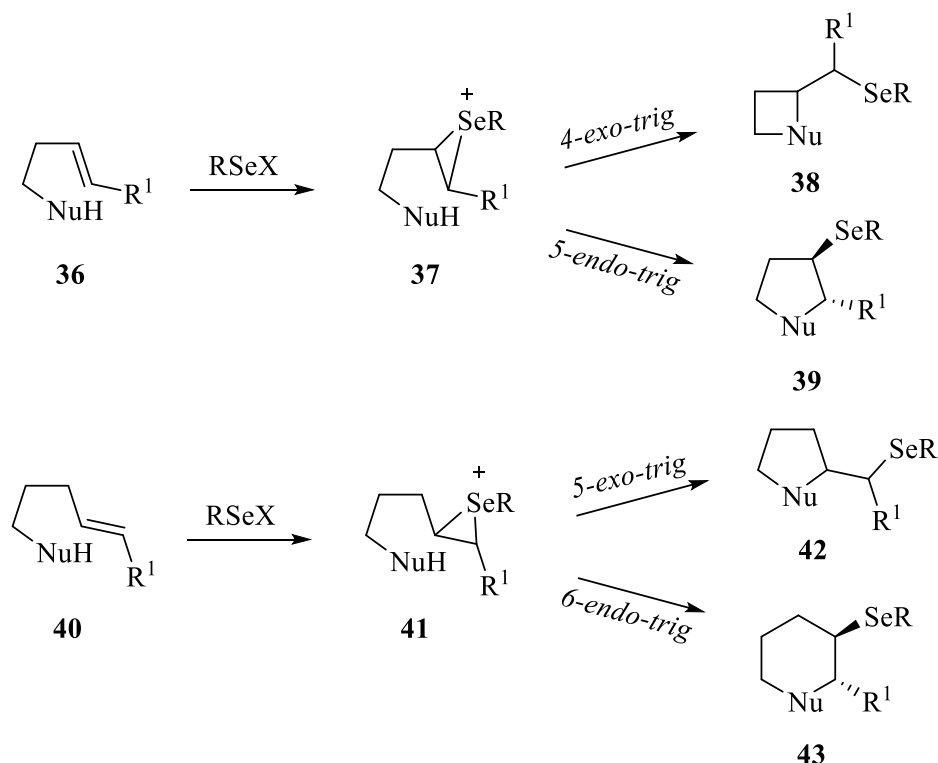
2. SELENOCIKLIZACIJE

Reakcije olefina sa elektrofilnim selenskim reagensima (RSeX) u prisustvu spoljašnjeg nukleofila su stereospecifične *anti*-adicije koje uključuju formiranje seleniranijum-katjona kao intermedijera i odvijaju se u smislu adicije selenskog dela reagensa i nukleofila. U slučaju nesimetričnih alkena adicija ima termodinamički favorizovanu Markovnikov-ljevu orijentaciju. Međutim, kada je nukleofil deo nezasićenog supstrata, proces postaje intramolekulski i dolazi do ciklizacije (Shema 3). Ove transformacije su posebno interesantne zbog velike važnosti heterocikličnih jedinjenja, kako kao finalnih proizvoda tako i kao intermedijera u složenijim sintezama. Uspešnost ovih konverzija delimično potiče od lakoće manipulacije sa uvedenim selenom koji može biti uklonjen ili supstituisan na više načina. Među ostalima, najkorisniji pristup je radikalsko deselenovanje ili oksidacija praćena β -eliminacijom.

Način ciklizacije zavisi od mnogo faktora, kao što su struktura selenskog elektrofila, njegov kontra-jon, rastvarač, priroda eksternog aditiva koji može da se koordinuje za atom selena.¹³¹ Detaljnije mehanističke studije koje je objavio Denmark sa saradnicima¹³² ispitujući selenociklizacije β,γ -nezasićenih kiselina i njihovih derivata pomoću PhSeCl ili PhSeBr su pokazale da je proces ciklizacije ustvari mnogo kompleksniji nego što se

verovalo i da uključuje kinetičko formiranje haloselenilovanih intermedijera koji se nakon toga konvertuju u termodinamički favorizovane ciklizacione proizvode.

Shema 2 ilustruje moguće puteve ciklizacije u zavisnosti od relativnog položaja nukleofila i dvostruke veze u polaznom alkenu. Optički aktivna heterociklična jedinjenja se mogu dobiti pomoću elektrofilnih selenskih reagenasa RSeX kod kojih je R hiralna grupa. Smatra se da reakcija započinje napadom reagensa na olefinski deo molekula pri čemu može S_N2 reakcijom na selenu da nastane seleniranijum-katjon **37** ili **41** (u ranijoj literaturi nazvan episelenuran^{133,134}) ili adicijom² halogen-selenuran (dokazano je da postoji jedinjenje takvog tipa¹³⁴), što zavisi od strukture olefinskog dela supstrata. U sledećoj fazi dolazi do napada nukleofila i najzad eliminacijom protona nastaju ciklični fenilseleno-derivati. Jedinjenja tipa **36** daju četvoročlane ciklične proizvode **38** koji su, u skladu sa Baldwin-ovim pravilima,¹³⁵ rezultat *4-egzo-trig* ciklizacije, ili petočlane derivate **39** kao rezultat *5-endo-trig* ciklizacije. Poznato je samo nekoliko slučajeva u kojima ciklizacijom nastaju četvoročlani ciklični proizvodi.¹³⁶⁻¹³⁸



NuX = OH, COOH, SH, SCOCH₃, NHR, NHCOOR, CH₂SnMe₃, PO(OR)₂

Shema 3

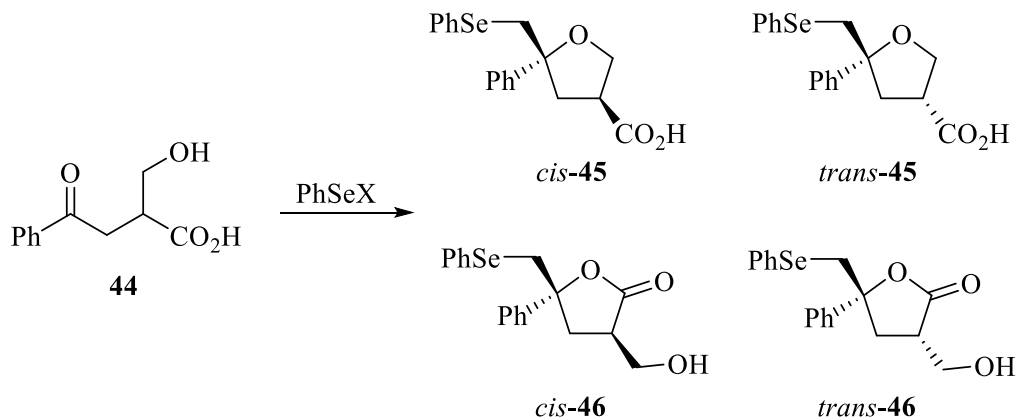
Jedinjenja tipa **40** *5-egzo-trig* ciklizacijom mogu dati **42** ili *6-endo-trig* ciklizacijom **43**. *4-Egzo-trig*, *5-egzo-trig* i *6-endo-trig* ciklizacije su favorizovane. Ipak, objavljeno je nekoliko primera nefavorizovanih *5-endo-trig* ciklizacija koje su se odigrale sa visokom stereoselektivnošću. Knight¹³⁹⁻¹⁴¹ smatra da zbog katjonske prirode reakcije ovaj proces ne bi trebalo smatrati pravim izuzetkom od Baldwin-ovih pravila. Ova ciklofunkcionalizacija takođe može biti primenjena i u sintezama sedmočlanih i većih heterocikličnih jedinjenja.¹⁴² Kao što se iz Sheme 3 vidi, ova reakcija zatvaranja prstena je takođe stereospecifična *anti*-adicija.

Mehanizam selenociklizacija je ispitivan teorijskim metodama,^{143,144} dok su eksperimentalne kinetičko-mehanističke studije izvedene pomoću UV-Vis spektroskopije.¹⁴⁵

U većini slučajeva, interni nukleofil koji napada seleniranijum intermedijer je kiseonični ili azotov nukleofil, a veoma retko sumporni. Veoma važni, iako jako slabo prikazani u literaturi, su primeri selenociklizacija sa internim ugljeničnim nukleofilom u kom slučaju su konačni proizvodi karbocikli.

2.1. SELENOCIKLIZACIJE UZ FORMIRANJE C-O VEZE

Ciklofunkcionalizacija alkena koji sadrže kiseonik kao interni nukleofil je prva i najpotpunije proučavana selenociklizacija zbog važnosti kiseoničnih heterocikličnih jedinjenja. Najvažniji kiseonični nukleofili u ovim procesima su karboksilne kiseline i alkoholi. Reakcije daju laktone i ciklične etre i mogu se nazvati selenolaktonizacijama odnosno selenoeterifikacijama. Ispitivana je i kompeticija između ovih dveju reakcija na sintetisanom jedinjenju **44** koje ima i hidroksilnu i karboksilnu grupu koje su obe pogodno pozicionirane da mogu podleći selenociklizaciji sa različitim regensima i u prisustvu različitih aditiva (Shema 4), pa mogu nastati ciklični etri **45** ili laktone **46**.¹⁴⁶



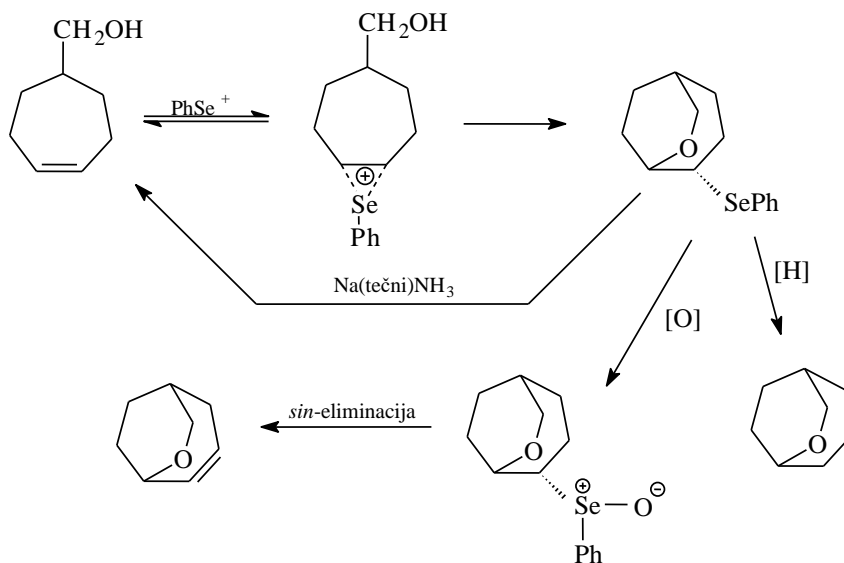
Shema 4

2.1.1. SELENOETERIFIKACIJE

Reakcija ciklizacije nezasićenih alkohola u kojima nastaju ciklični fenilseleno-etri, uopšteno nazvana fenilselenoeterifikacija, opsežno je izučavana poslednjih decenija^{3-14,146-150} i našla je široku primenu. Ovako dobijeni fenilseleno-etri predstavljaju supstrate pogodne za različite transformacije, naročito za oksidativnu konverziju u alilne etre i redukciju u zasićene sisteme³³ (Shema 5).

Oksidacijom cikličnih fenilseleno-etara sa vodonik-peroksidom¹⁴⁷⁻¹⁵⁰, natrijum-perjodatom,¹⁵¹⁻¹⁵³ perkiselinama^{151,154} ili ozonom^{149,155} lako se dobijaju odgovarajući selen-oksidi, koji podležu *sin*-eliminaciji¹⁵⁶ dajući u visokom prinosu nezasićene ciklične etre. Fenilselenocikloeterifikacija ima prednosti nad halogencikloeterifikacijom, jer se uvođenje dvogube veze odvija pod blažim uslovima, a *sin*-eliminacija se dešava selektivno E2 mehanizmom dajući enol-etre definisane geometrije.¹⁵⁷

Lako uklanjanje fenilseleno-grupe redukcionim metodama daje mogućnost jednostavnog formiranja zasićenih cikličnih etara. Hidrogenoliza C-Se veze sa Raney-Ni¹⁵⁸⁻¹⁶² izvodi se na sobnoj temperaturi u tetrahidrofuranu (Shema 5, prinos 94 %), dok tri-*n*-butil-kalajhidrid¹⁶³⁻¹⁶⁵ uklanja fenilseleno-grupu u prisustvu male količine azobisizobutironitrila (AIBN) u toluenu na 110 °C (prinos 98%). Poslednja metoda se naročito koristi kada je važna selektivnost u slučajevima kada u molekulu postoje druge funkcionalne grupe koje se mogu lako redukovati.



Shema 5

Višak natrijuma u tečnom amonijaku ($-78\text{ }^\circ\text{C}$ do $-33\text{ }^\circ\text{C}$) daje polazni hidroksi-olefin u reakciji suprotnoj fenilselenocikloeterifikaciji (Shema 5, prinos 82 %). Pomenuta reakcija povećava mogućnost primene ove metode u sintezama i pruža mogućnost njene upotrebe za zaštitu hidroksi-olefinskog sistema.

Reakcije fenilselenoeterifikacije su veoma brze (gotovo trenutne) i pokazuju visoku regio- i stereoselektivnost. Primarni, sekundarni i tercijarni alkenoli kao i fenoli podležu ovoj reakciji. Različiti regioizomeri mogu biti u nekim slučajevima dobijeni jednostavnim biranjem uslova koji će da favorizuju kinetičku ili termodinamičku kontrolu reakcije. Mogućnost primene ove reakcije ciklizacije kod jedinjenja različite funkcionalnosti, uključujući i silil-etre, ditiane i karbonile, povećava upotrebljivost metode i u kompleksnijim primerima. Selenociklizacija je dobro dokumentovana u literaturi kao pogodan put u sintezama prirodnih proizvoda i srodnih jedinjenja.^{166,167} Verovatno najvažnija karakteristika selenoeterifikacija je njihova opštost i mogućnost dopunjavanja sa drugim reakcijama u sintezama cikličnih etara koji su bitan konstitucioni element mnogih prirodnih proizvoda¹⁶⁸⁻¹⁷⁴ i fiziološki aktivnih jedinjenja.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷

Supstituisani tetrahidropiranski i tetrahidrofuranski prstenovi su često prisutni u mnogim prirodnim proizvodima i igraju važnu ulogu kao gradivni elementi za sinteze raznih biološki aktivnih organskih molekula.¹⁷⁸ Stereoselektivne sinteze^{179,180} supstituisanih cikličnih etara su važne jer se ciklične etarske jedinice vrlo često nalaze u polietarskim

antibioticima,¹⁸¹⁻¹⁸³ C-glikozidima¹⁸⁴ i polienskim mikotoksinima.¹⁸⁵⁻¹⁸⁹ Veliki broj ovih jedinjenja pokazuje izuzetne antibiotske,¹⁸¹ neurotoksične,^{190,191} antiviralne¹⁹² i citotoksične efekte^{193,194} koji otvaraju perspektivu za njihovu kliničku primenu.¹⁹⁵

Kako poseduju različite biološke aktivnosti^{196,197} upotrebljavaju se u farmaceutskoj industriji, industriji parfema i insekticida.^{198,199}

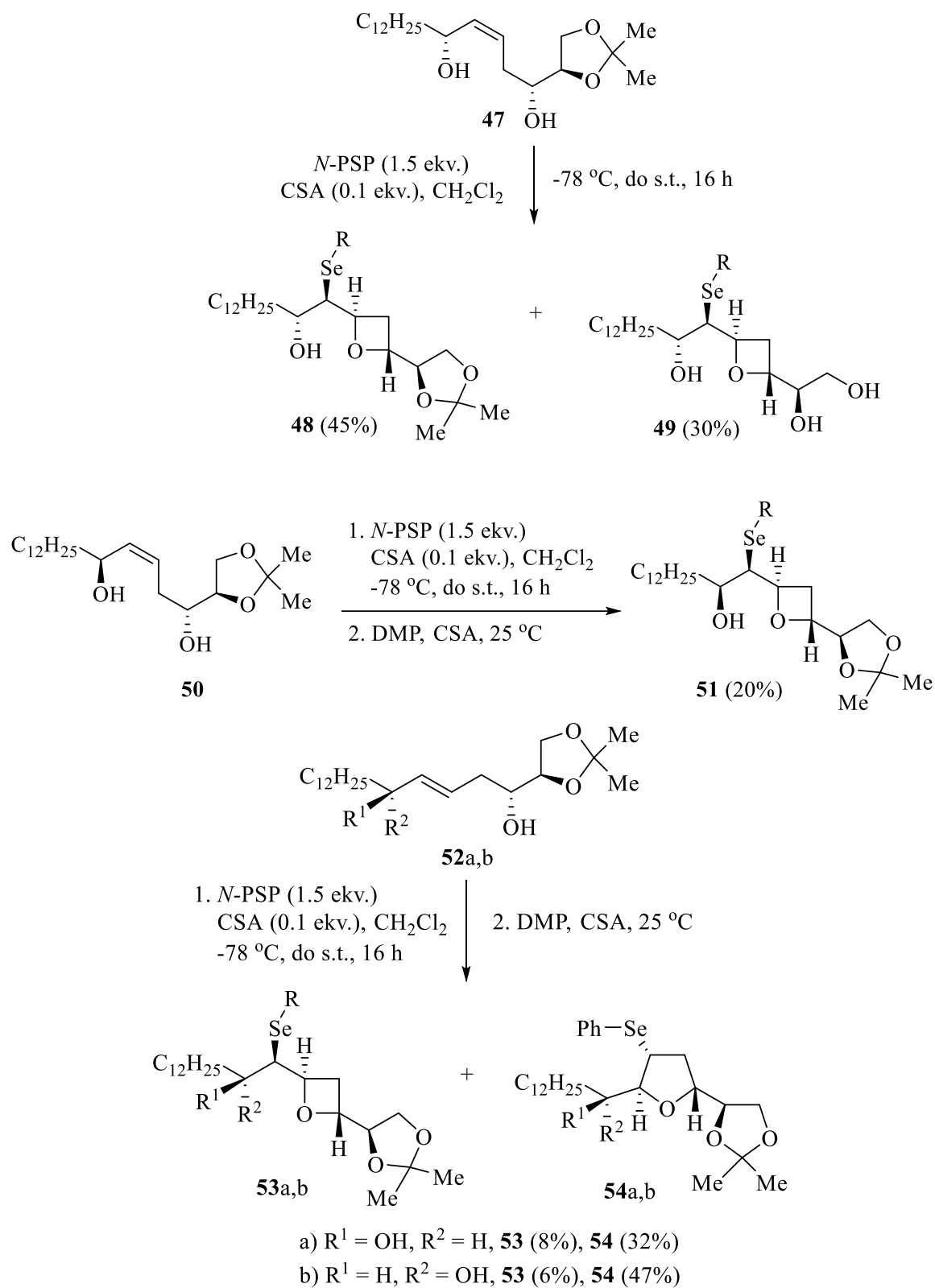
Sve ove činjenice dovode do rastućih potreba za sintezama cikličnih etara uopšte. Kako snabdevanje njima ne može biti pokriveno samo iz prirodnih izvora, iznalaženje metoda za stereoselektivno formiranje tetrahidropiranskog i tetrahidrofuranskog jezgra iz nezasićenih alkohola sve više privlači pažnju.²⁰⁰

4-Egzo-trig ciklizacije

Izračunato je da se reakcije ciklizacije pri kojima nastaju jedinjenja sa tročlanim prstenom odigravaju sa malom entalpijskom barijerom.²⁰¹ Međutim, formiranje četvoročlanog prstena pod istim uslovima se odigrava mnogo teže.²⁰² Ove teškoće javljaju se uglavnom zbog Dunitz-Schumaker-ovog napona (1,3-C—C interakcija), koji je značajan u četvoročlanim prstenovima ali ne postoji u ciklopropanovom.²⁰³ Samo nukleofilne ciklizacije, prilikom kojih su dobijena ciklobutanova jedinjenja, su do sada imale sintetičku primenu. Skorije je objavljeno da i elektrofilne ciklizacije takođe mogu biti sintetički upotrebljive.¹³⁷

Kod jednostavnih homoalilnih alkohola *5-endo* i *4-egzo* ciklizacije su konkurentne.²⁰⁴ Iako je prvi proces (koji vodi formiranju tetrahidrofurana) u principu nefavorizovan,²⁰⁵ u skoro svim slučajevima, bez obzira da li je korišćen (*Z*)- ili (*E*)-alkenol, tetrahidrofur je jedini proizvod reakcije.²⁰⁶⁻²¹¹ Ovo odstupanje od Baldwin-ovih pravila može biti objašnjeno prelaznim stanjem koje je u ovakvim reakcijama piramidalno, pa tako i ne odgovara „pravom” *5-endo-trig* procesu.¹⁹⁹ Nasuprot tome, kod homoalilnih alkohola sa silil-grupom na olefinskom ugljenikovom atomu udaljenijem od hidroksilne grupe dolazi isključivo do formiranja oksetana.²¹² Dokumentovano je samo nekoliko primera elektrofilnih *4-egzo* selenociklizacija alkenola.

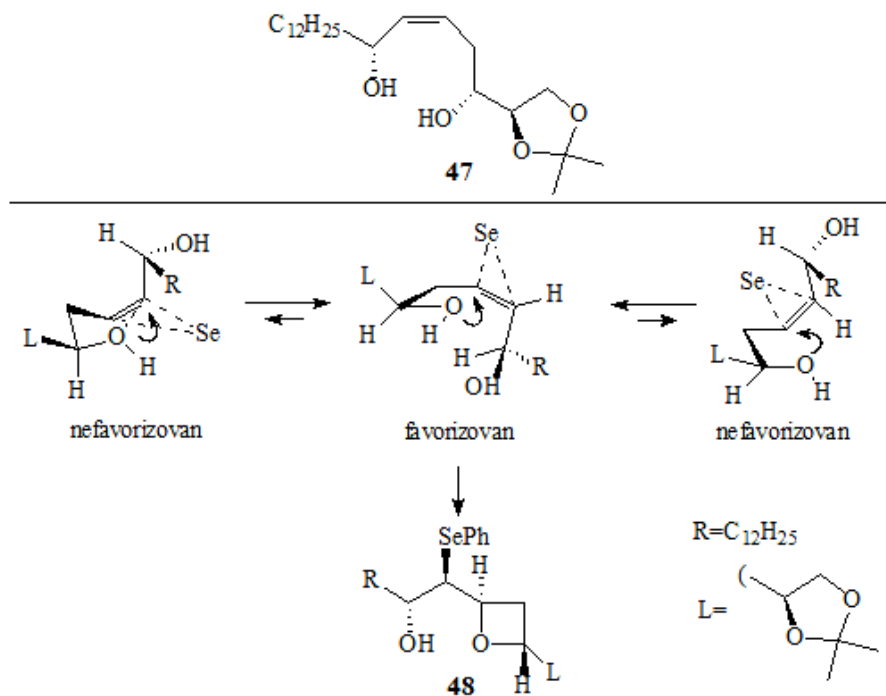
Eustache je u pokušaju da pripremi intermedijer za sintezu acetogenina, koji uključuje selenociklizaciju (*Z*)-2-en-1,5-diola **47** kao ključni korak, dobio isključivo oksetanske proizvode **48** i **49** umesto očekivanih tetrahidrofuranskih derivata²¹³ (Shema 6).



Shema 6

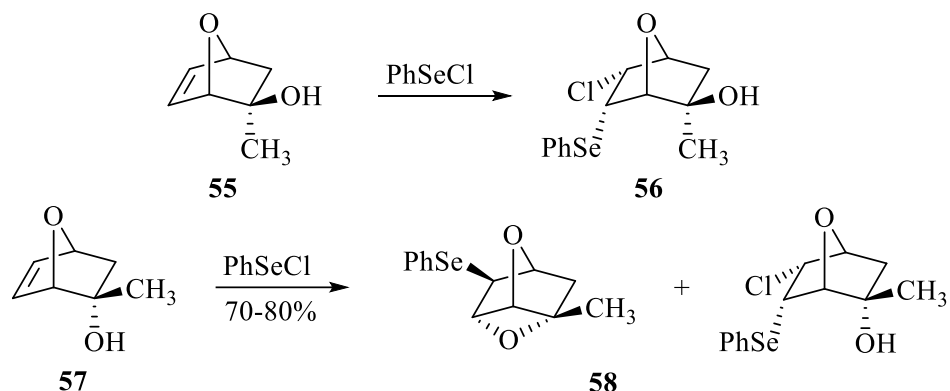
Istraživanja je proširio na još tri druga en-diola, menjajući konfiguraciju dvostruke veze i relativnu konfiguraciju hidroksilnih grupa (*Z* i *E*, *syn* i *anti*). (*E*)-2-en-1,5-dioli **52a,b** daju očekivane tetrahidrofuranske derivate **54a,b** kao glavne proizvode i manju količinu oksetanskih **53a,b**, ali obadva (*Z*)-2-en-1,5-diola **47** i **50** daju isključivo oksetanske derivate **48**, **49** i **51** (Shema 6). Povećane sterne smetnje u en-diolskom sistemu (*Z*)-alkenola su verovatno odgovorne za isključivo formiranje oksetana.

Lakše formiranje *trans*- (u odnosu na *cis*-) oksetana je opisano u literaturi i može biti objašnjeno nefavorizovanim prelaznim stanjem kada su supstituenti sa iste strane formiranog prstena²¹⁴ (Shema 7).



Shema 7

Plumet²¹⁵ je istraživao regio- i stereoselektivnost elektrofilnih adicija fenilselenil-hlorida na izomerne 2-hidroksi-2-metil-7-oksabicyklo[2.2.1]hept-5-ene **55** i **57**. Alkohol **55** daje očekivani adicioni proizvod **56**, dok **57** daje i oksetan **58** (Shema 8). Nađeno je da ova intramolekulska elektrofilna ciklizacija zavisi od reakcione temperature i rastvarača.^{216,217} Ako se reakcije izvode u dihlorometanu na niskoj temperaturi favorizuje se formiranje oksetana.



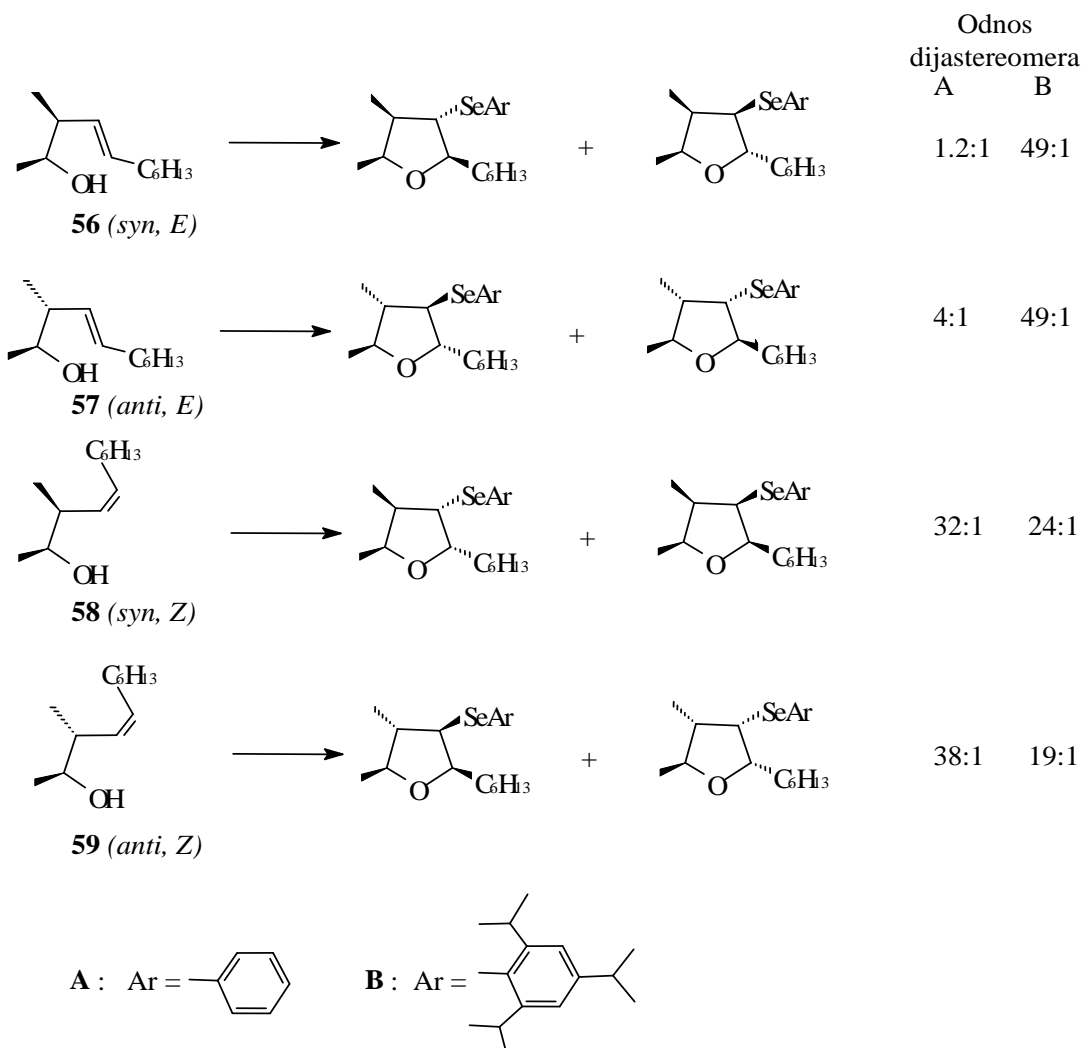
Schema 8

5-Endo-trig ciklizacije

Iako je elektrofilna *5-egzo-trig* ciklizacija supstituisanih alkohola jedan od najpogodnijih i najuspešnijih puteva do supstituisanih tetrahidrofurana,^{182,218,219} treba istaći da je *5-endo-trig* ciklizacija tradicionalno bila smatrana kao nefavorizovana u skladu sa Baldwinovim pravilima, ali je kasnije ipak pokazano da ovaj process nije izuzetak i da je zapravo široko primenjivan u selenoeterifikacionim reakcijama.

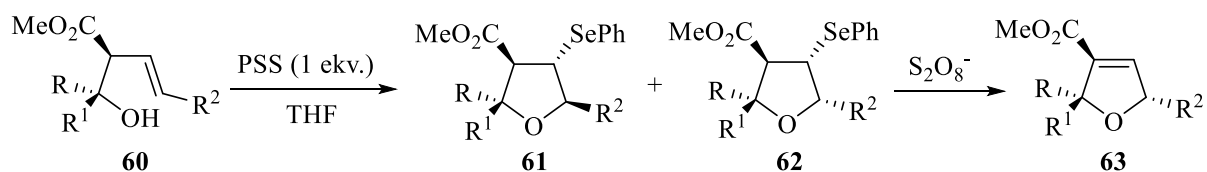
Elektrofilne *5-endo-trig* ciklizacije nastavljaju da budu predmet znatnih istraživačkih napora nekoliko grupa naučnika. Najviše pažnje je fokusirano na stereoselektivnost reakcije zatvaranja prstena homoalilnih alkohola u supstituisane tetrahidrofurane.^{100,220-223} Mihelich²²⁰ je izveo ciklizacije homoalilnih alkohola **56-58** pomoću *N*-(fenilseleno)ftalimida (Schema 9, A). Slaba selektivnost je dobijena u slučajevima (*E*)-olefina **56** i **57**. Nasuprot tome, ciklizacije (*Z*)-olefina **58** i **59** su visoko selektivne.

Kako bi povećao stereoselektivnost ovog ciklizacionog procesa Lipshutz¹⁰⁰ je upotrebio (2,4,6-triizopropilfenil)selenijum-bromid dobijen iz diselenida **17** (Schema 9, B). Dobijena je visoka selektivnost i pri ciklizaciji (*E*)-olefina. Povećana stereoselektivnost dobijena sa novim reagensom objašnjena je na osnovu povećanih sternih smetnji u prilazu elektrofila dvostrukoj vezi pa se on dešava sa suprotne strane alilnog supstituenta.



Shema 9

Sličnu interpretaciju je dao i Tiecco²²¹ da objasni rezultate dobijene ciklizacijom 2-karbometoksi-alk-3-enola **60** u tetrahidrofuranske derivate **61** i **62** pomoću fenilselenil-sulfata (Shema 10). Kao što je prikazano u Shemi 10 jedinjenja **61**, u kojima je PhSe-grupa u *anti*-položaju u odnosu na alilnu karbometoksi-grupu, se formiraju u višku.

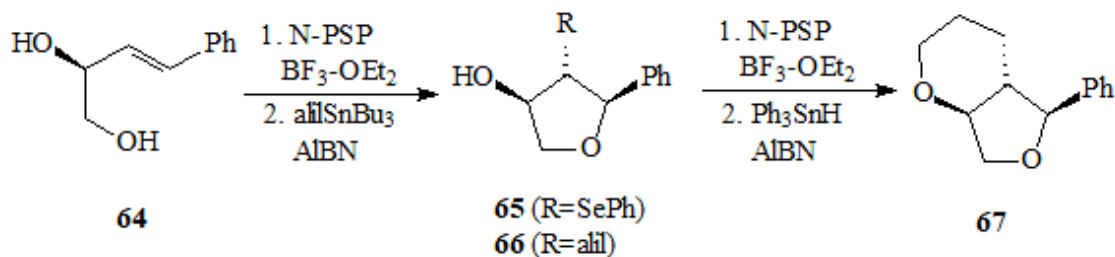


alkenol 60	R	R ¹	R ²	61:62
a	Me	Me	Et	13:1
b	Ph	Ph	Et	10:1
c	Ph	H	Et	11,5:1
d	Ph	H	H	11,5:1
e	Ph	H	Me	13:1
f	Me	H	Ph	19:1
g	H	Ph	Et	19:1
h	H	Ph	H	11,5:1
i	H	Ph	Me	13:1
j	H	Me	Ph	19:1

Shema 10

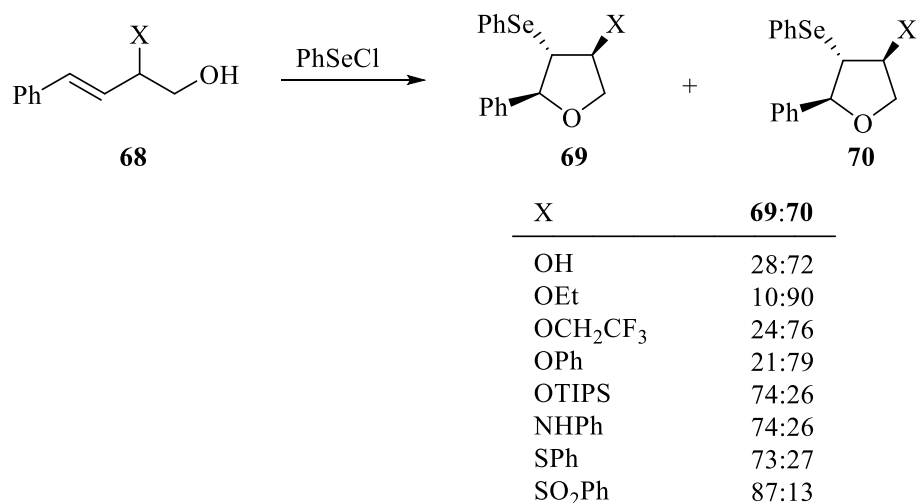
Ako se ista reakcija izvodi pomoću katalitičkih količina difenil-diselenida i viška amonijum-persulfata u acetonitrilu prvobitno dobijeni tetrahidrofurani podležu deselenovanju dajući 2,5-dihidrofurane **63**.²²¹ Ceo proces je visoko stereoselektivan, *eritro*-alkenoli **60c,e,f** daju *trans*-2,5-dihidrofurane **63c,e,f** dok *treo*-alkenoli **60g,i,j** daju *cis*-derivate **63g,i,j**.

Tiecco sa saradnicima je takođe konvertovao alkenol **64** u enantiomerno čist tetrahidrofuran **65** koristeći *N*-fenilselenoftalimid kao reagens za selenovanje.^{224,225} Dalja funkcionalizacija, pri kojoj nastaje **66**, postignuta je tretiranjem sa aliltributylkalajem. Sličan postupak ciklizacije primenjen je na **66** pri čemu je dobijen perhidrofuro[3,4-*b*]-piran kao jedini diastereomer u prinosu od 75%.²²⁶ Biciklično jedinjenje **67** je dobijeno u prinosu od 80% posle deselenovanja (Shema 11).



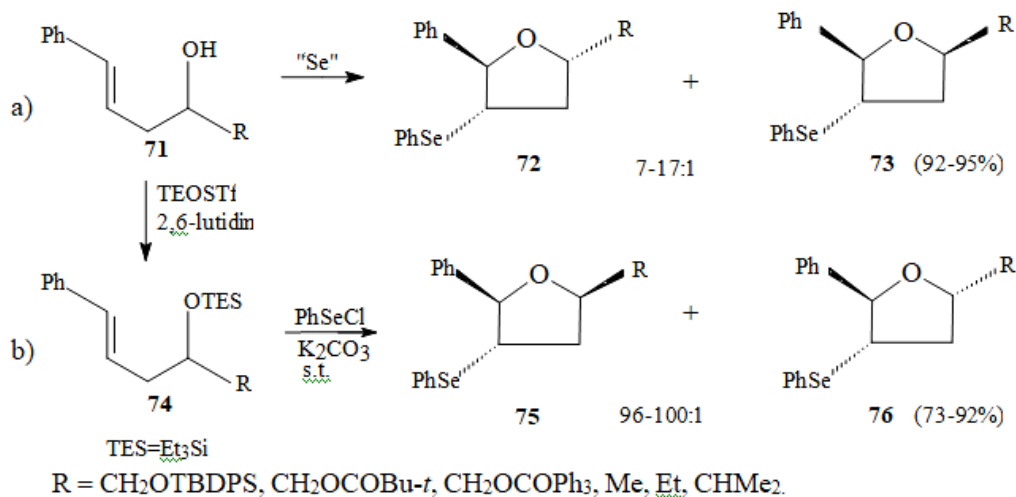
Shema 11

Landais^{222,223} je izučavao ciklizacije nekoliko 2-supstisuanih-3-alkenola **68** pomoću PhSeCl (Shema 12) i našao da stereoselektivnost reakcije zatvaranja prstena jako zavisi od prirode supstituenta X. Eksperimentalni rezultati se mogu objasniti postojanjem koordinacije koja se javlja između dolazećeg elektrofila i supstituenta.



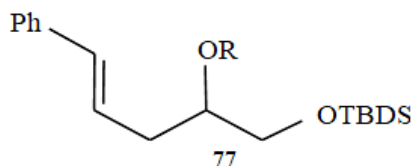
Shema 12

Trans- i *cis*-2,5-disupstisuani tetrahidrofurani **72** i **73** su sintetizovani polazeći od *trans*-4-fenil-but-3-en-1-ol derivata²²⁷ **71** i od trietilsiletara istog supstrata²²⁸ **74**, upotrebom različitih selenskih reagenasa pod različitim uslovima (Shema 13). Fenilsupstisuani supstrati su izabrani da bi se favorizovala 5-*endo-trig* ciklizacija.



Shema 13

Metoda (a), PhSeCl u dimetil-etu u prisustvu ZnBr₂ na -55 °C, daje bolju *trans*-stereoselektivnost (*RαRβ*) i prinose nego druge metode: PhSeCl u dimetil-etu u prisustvu K₂CO₃ i PhSeOTf u dimetil-etu na istoj temperaturi. Manje zadovoljavajući rezultati u sintezi *cis*-stereoizomera su postignuti tretiranjem supstrata **77** (Slika 2) sa PhSeCl u CH₂Cl₂ ili u različitim rastvaračima u prisustvu K₂CO₃ na sobnoj temperaturi.

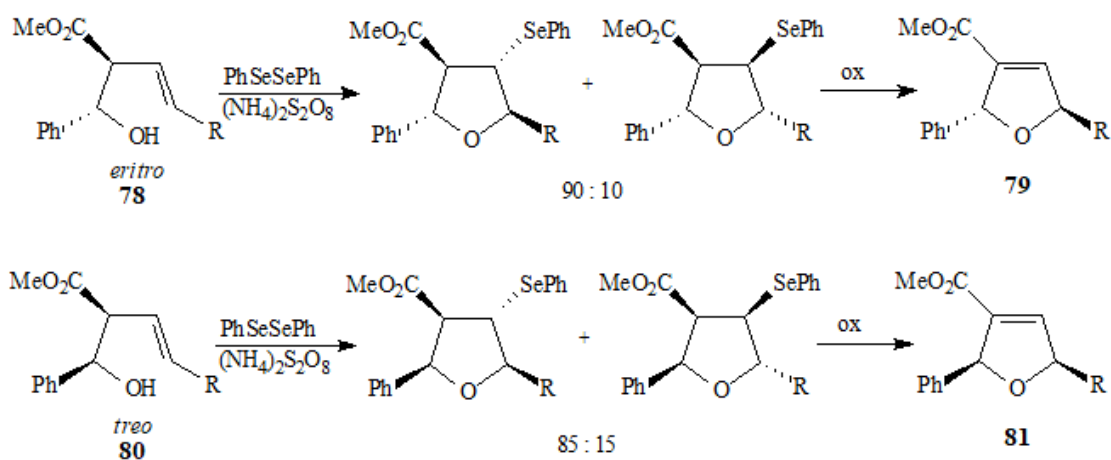


(R = CH₂OMe, CHMeOEt, CM₂COMe, TMS, TBS, Bn)

Slika 2

Ciklizacija odgovarajućih derivata *trans*-4-furanil-but-3-en-1-ola odigrava se sa dobrim prinosema ali sa relativno slabom stereoselektivnošću,²²⁹ nižom nego kod odgovarajućih jodoeterifikacionih postupaka.

trans-Stereospecifično zatvaranje prstena kod 3-alkenola **78** i **80**, praćeno oksidativnom selenoksidnom eliminacijom, daje 2,5-dihidrofurane **79** ili **81** (Shema 14).²³⁰



Shema 14

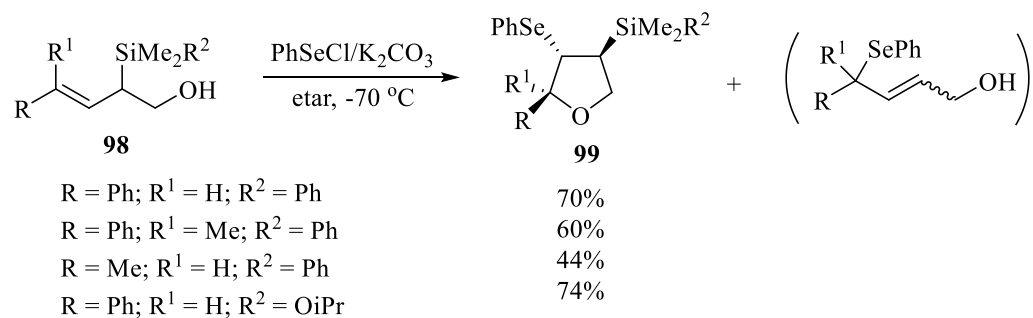
In situ generisani reagens (2,4,6-triizopropilfenil)selenil-bromid (TIPP-SeBr) daje opšte rešenje stereoselektivnosti kod formiranja tetrahidrofurana u *5-endo-trig* procesu.¹⁰⁰

Tip	Alkohol	Izomerni proizvodi		Prinos (%)	Odnos (glavni/sporedni)
		glavni	sporedni		
85a	86a	87a	88a	86	49:1
(<i>syn</i> , E)	86b	87b	88b	82	109:1
85b	89a	90a	91a	85	>49:1
(<i>anti</i> , E)	89b	90b	91b	85	52:1
85c	92a	93a	94a	82	24:1
(<i>syn</i> , Z)	92b	93b	94b	75	5:1
85d	95a	96a	97a	86	19:1
(<i>anti</i> , Z)	95b	96b	97b	87	25:1

Shema 15

Povećenje stereoselektivnosti postignuto sa TIPP-SeBr reagensom može sa sigurnošću biti pripisano povećanim sternim zahtevima u pristupu elektrofila π -vezi, koji se prvenstveno javlja dalje od alilnog supstituenta.

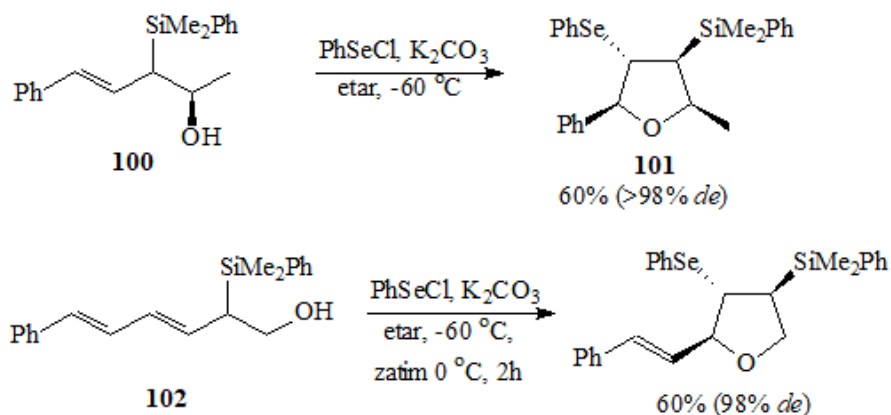
5-*Endo-trig* selenoeterifikacija 2-silil-alk-3-enola **98** daje tri- ili tetra-supstituisane 2,4-*cis*-tetrahidrofurane **99** sa odličnom dijastereoselektivnošću podstaknutom 1,2-stereokontrolom silil-grupe na hiralnom alilnom centru (Shema 16).^{210,222,223}



Shema 16

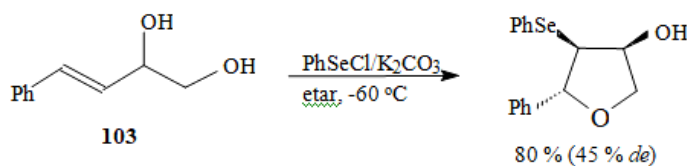
Reakcija je izvedena pod kinetičkim uslovima dajući samo 2,4-*cis*-dijastereomere. 5-*Endo-trig* proces je favorizovan razvijanjem pozitivne šarže koja je stabilizovana aromatičnom grupom. Odsustvo aromatične grupe vodi uglavnom ka SE' reakcijama, ali stabilizujući efekat metil-grupe je još uvek efikasan verovatno kroz hiperkonjugaciju C-H veze. Ova metodologija je proširena na kompleksnije sisteme koji imaju sekundarnu

hidroksilnu grupu **100** (dupla 1,2-stereokontrola daje jedinstven diastereomer **101** sa četiri hiralna centra) ili dienilni sistem²¹⁰ **102** (Shema 17).



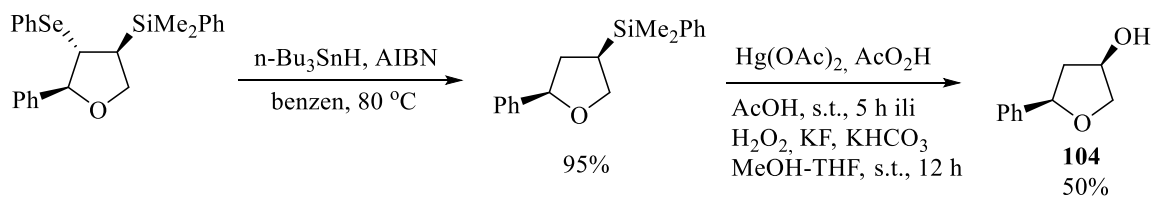
Shema 17

Mnogo manja stereoselektivnost je primećena kod alilnih alkohola **103** bez silil-grupe i obrnuta diastereoselektivnost u korist *trans*-izomera^{222,223} (Shema 18). Obrazloženje za porast stereokontrole kod *5-endo-trig* ciklizacije je predloženo na osnovu sternih i elektronskih efekata.



Shema 18

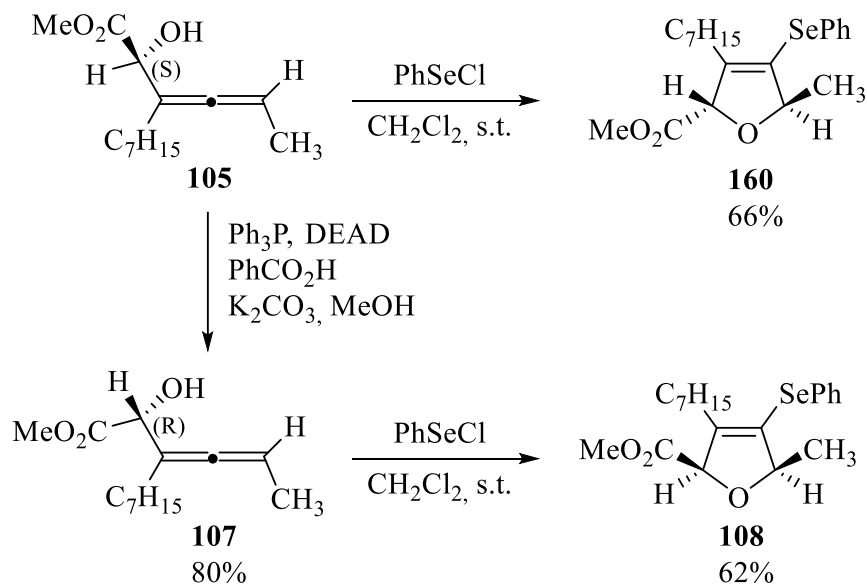
PhSe-grupa kao i silil, dopuštaju dalju funkcionalizaciju: PhSe-grupa može biti uklonjena dobro poznatim hemijskim reakcijama, a silil-grupa zamenjena hidroksi grupom (Shema 19).



Shema 19

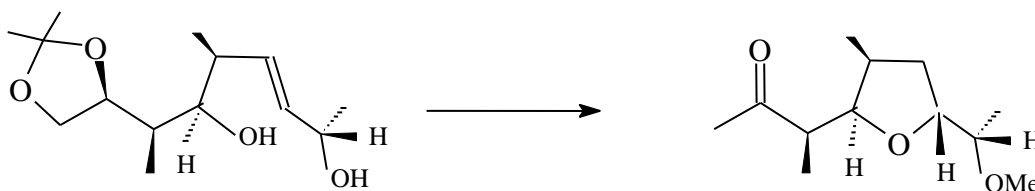
Zato cela sekvenca nudi lak stereoselektivni pristup do 3-hidroksi-tetrahidrofuranskog proizvoda **104**.²¹⁰

Dijastereomerni alenil-karbinoli **105** i **107** takođe reaguju i 5-*endo-trig* ciklizacijom daju stereospecifično *trans*- i *cis*-2,5-dihidrofurane²³¹ **106** i **108** (Shema 20).

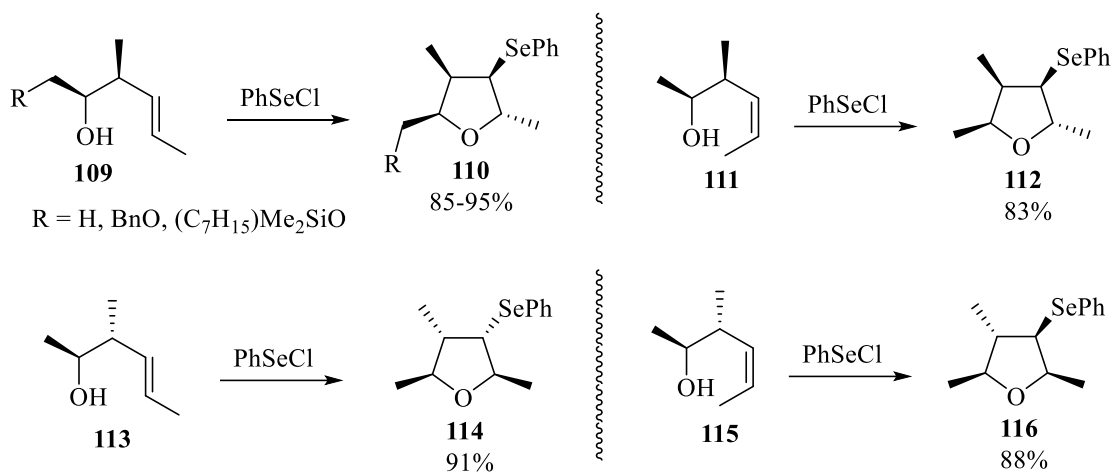


Shema 20

Ključna transformacija u sintezi tetranozina (Shema 21) podstakla je izučavanje o selenoeterifikaciji homoalilnih alkohola **109**, **111**, **113**, **115** koja omogućava stereokontrolisanu sintezu 2,5-*cis*- (**114**, **116**) ili *trans*- (**110**, **112**) supstituisanih tetrahidrofurana²³² (Shema 22). Važno je napomenuti da jodoeterifikacija istih alilnih alkohola daje proizvode suprotnih stereohemijskih odnosa.²³²

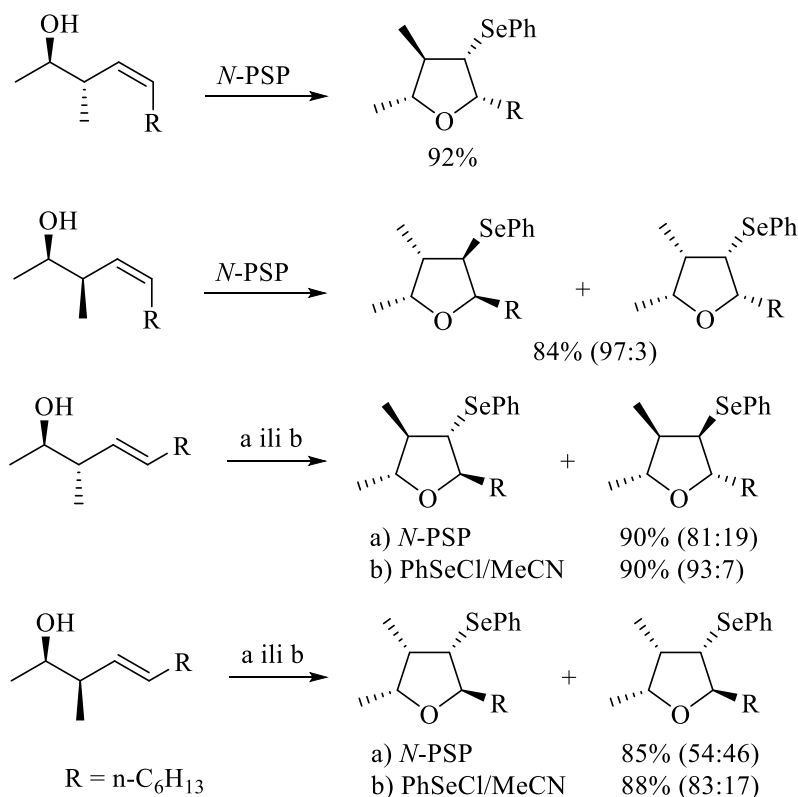


Shema 21



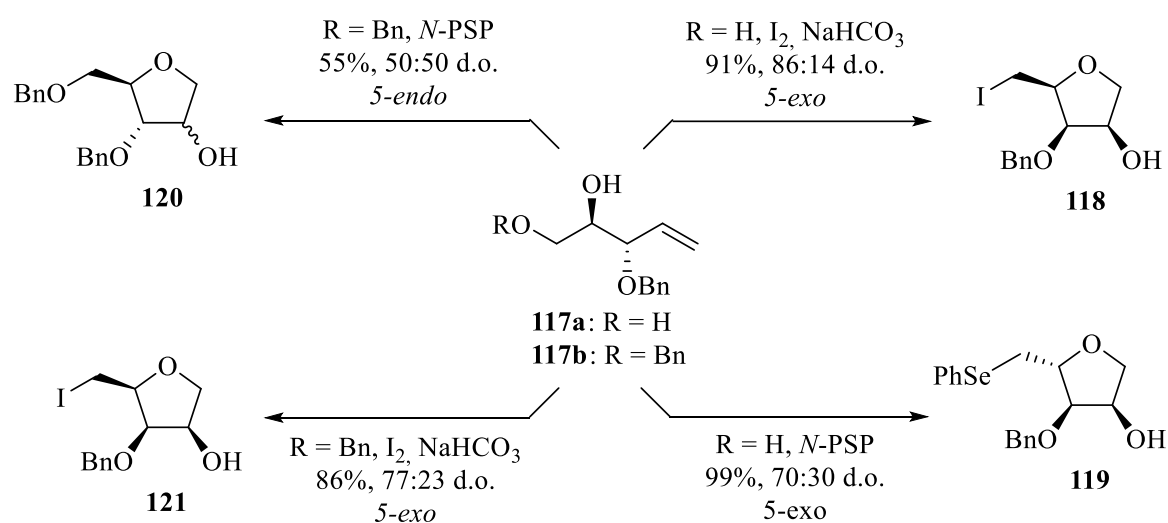
Shema 22

Međutim, sledeća istraživanja²²⁰ prikazuju različite stereochemijske rezultate za selenoeterifikaciju srodnih homoalilnih alkohola (Shema 23). Svi proizvodi redukcijom sa PhSnH/AlBN u ključalom benzenu daju trialkilovane tetrahidrofurane bez selen.



Shema 23

Nekoliko skorašnjih studija je fokusirano na hemoselektivnost i regioselektivnost u elektrofilnim selenoeterifikacijama supstrata koji sadrže više nukleofilnih grupa.^{44,233} Na primer, Castillon je objavio da derivati 4-penten-1,2,3-triola **117a-b** mogu podleći *5-egzo* ili *5-endo* ciklizaciji u zavisnosti od izabranog elektrofila i zaštite primarne alkoholne grupe (Shema 24).²³³ *5-Egzo* ciklizacija je favorizovana kod supstrata sa nezaštićenom primarnom alkoholnom grupom **117a**, i u slučaju jodo- i selenoeterifikacije, dajući **118** ili **119**. Dibenzil-etarski supstrat **117b** jodoeterifikacijom daje *5-egzo* ciklizacioni proizvod **121**, dok selenoeterifikacijom nastaje *5-endo* produkt **120**.



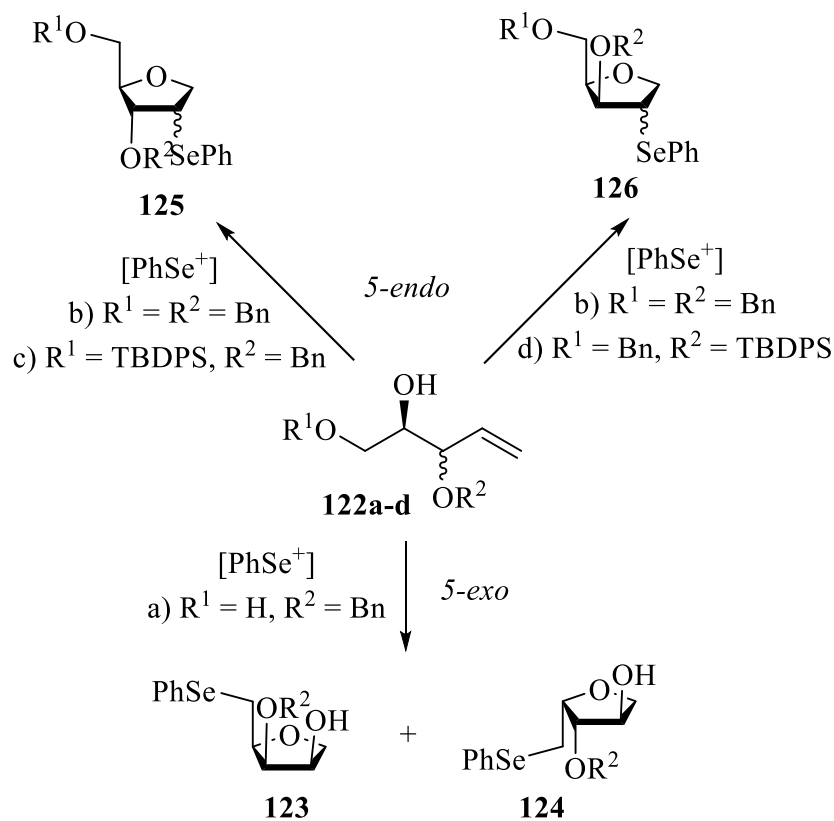
Shema 24

4-Penten-1,2,3-trioli **122a-d** se lako dobijaju iz gliceraldehida i reaguju sa selenskim elektrofilima dajući različito supstituisane tetrahidrofurane u visokom prinosu²³³ (Shema 25). Način na koji će trioli ciklizovati zavisi od toga da li je primarna hidroksilna grupa zaštićena ili ne. Ako je primarna hidroksilna grupa zaštićena **122a**, trioli podležu *5-egzo* ciklizacionom procesu dajući proizvode **123** i **124**. U suprotnom **122b-d**, *5-endo* ciklizacijom nastaju **125** i **126**. Pošto PhSeCl u reakciji sa terminalnim olefinima radije daje adicione nego ciklizacione proizvode,²³⁴ korišćen je reagens bez nukleofilnog kontra-jona, *N*-PSP. Međutim ovaj reagens je manje elektrofilan i obično zahteva prisustvo kiseline da bi bio aktivan,²³⁵ pa su zato reakcije izvođene u prisustvu kamforsulfonske kiseline.

Mada su primeri *5-endo* selenociklizacija polisupstituisanih alkena poznati, nije bilo primera ovih ciklizacija sa terminalnim olefinima i nije bilo slučajeva konkurencije sa *5-egzo* procesom ciklizacije. Ove reakcije su iskorišćene za sinteze biološki aktivnih izonukleozida.²³⁶

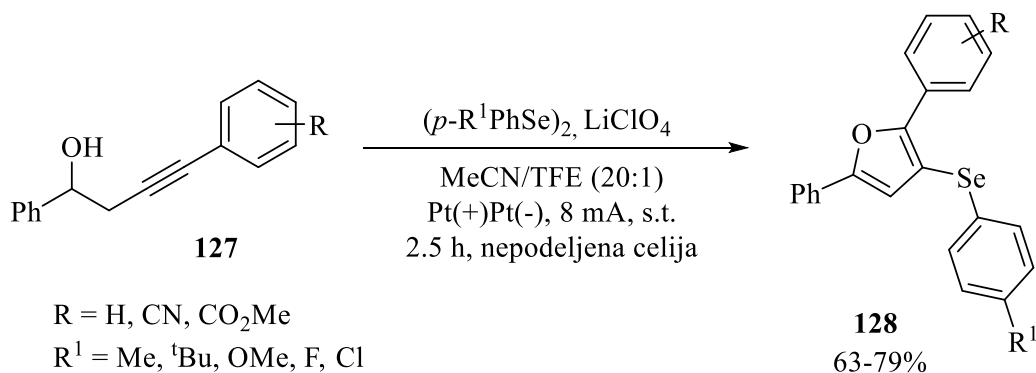
Selenoksidnom eliminacijom se iz **125** i **126** mogu dobiti *eritro*- i *treo*-furanoidni glukali²³⁷ koji su važni prekursori oligosaharida, C-glikozida i nukleozida.

Brojni primeri *endo*- u odnosu na *egzo*-ciklizacije su takođe teorijski analizirani.^{238,239}



Shema 25

Sinteze biološki važnih polisupstituisanih selenofurana **128** mogu biti uspešno ostvarene elektrohemijском selenociklizacijom homopropargil alkohola **127** (Shema 26). Tandem elektro-oksидativna transformacija odigrava se na sobnoj temperaturi i u odsustvu spoljašnjeg oksidanta i toleriše različite supstituente u aromatičnom jezgru kako polaznog alkohola tako i upotrebljenog selenida.²⁴⁰

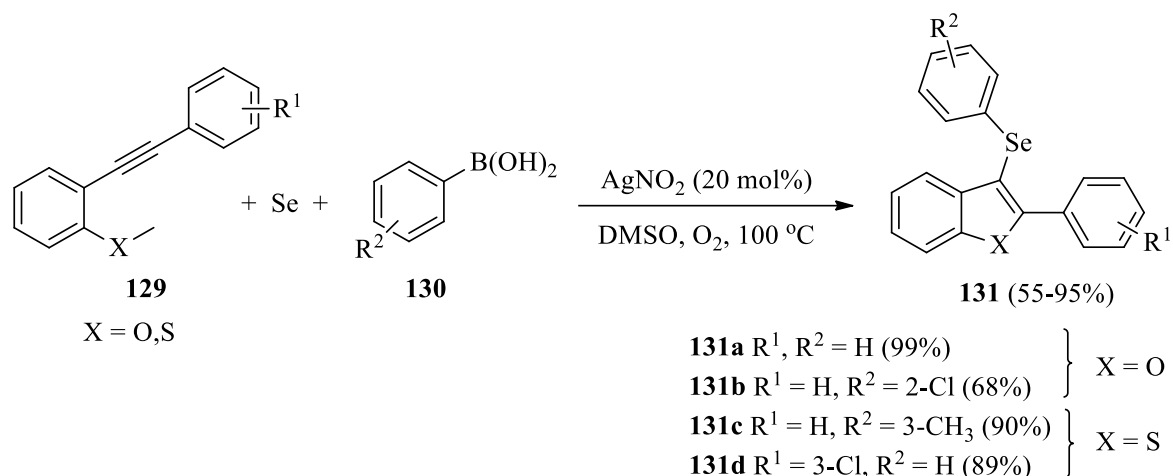


Shema 26

Pored nezasićenih alkohola i nezasićeni etri mogu biti podvrgnuti selenociklizacijama. Ciklizacijom serije benzilalkenil etara pomoću PhSeX (X = Cl, Br) dobijeni su isti ciklizacioni proizvodi kao kod odgovarajućih alkenola, ali ipak u nešto manjem prinosu.²⁴¹

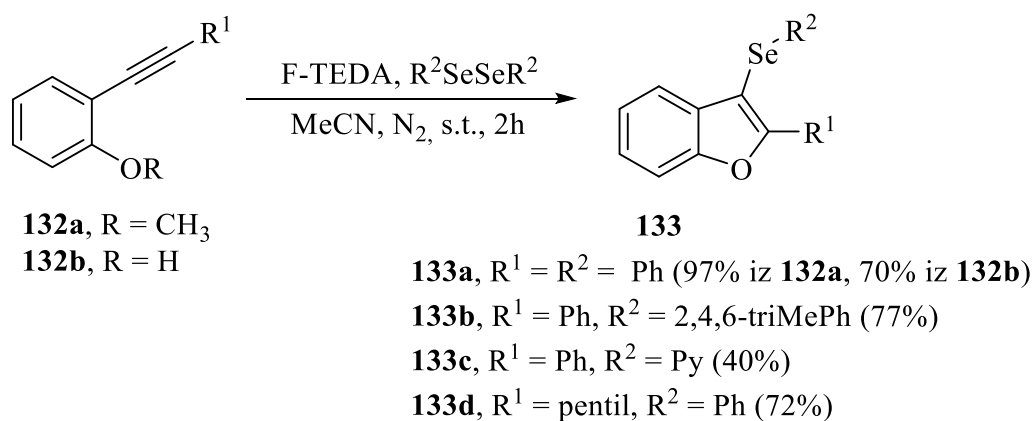
Zhou i saradnici²⁴² su objavili novu metodologiju ciklofunkcionalizacije nezasićenih etara u kojoj se selen u prahu koristi kao izvor selena, a koja je atraktivna sa ekonomske tačke gledišta. Ovom metodologijom prilikom reakcije dolazi do formiranja dve C-Se veze, C-O veze i heterocikličnog prstena. Funkcionalizacijom 2-alkinilanizola **129** sa aril bornim kiselinama **130** i selenom u prahu, koristeći AgNO₃ kao katalizator, dobijaju se selenovani benzofurani **131** u prinosima i većim od 95% (Shema 27). Optimalni uslovi za ovu transformaciju su obezbeđeni u DMSO-u na 120 °C u atmosferi kiseonika, dok upotreba toluena i izopropanola kao rastvarača potpuno prekida reakciju.

Kada se 2-alkiniltioanizoli podvrgnu ovoj transformaciji kao proizvodi se dobijaju selenovani benzotiofeni **131c,d**. Ovo je jedan od retkih primera selenociklizacija pri kojima dolazi do formiranja C-S veze.



Shema 27

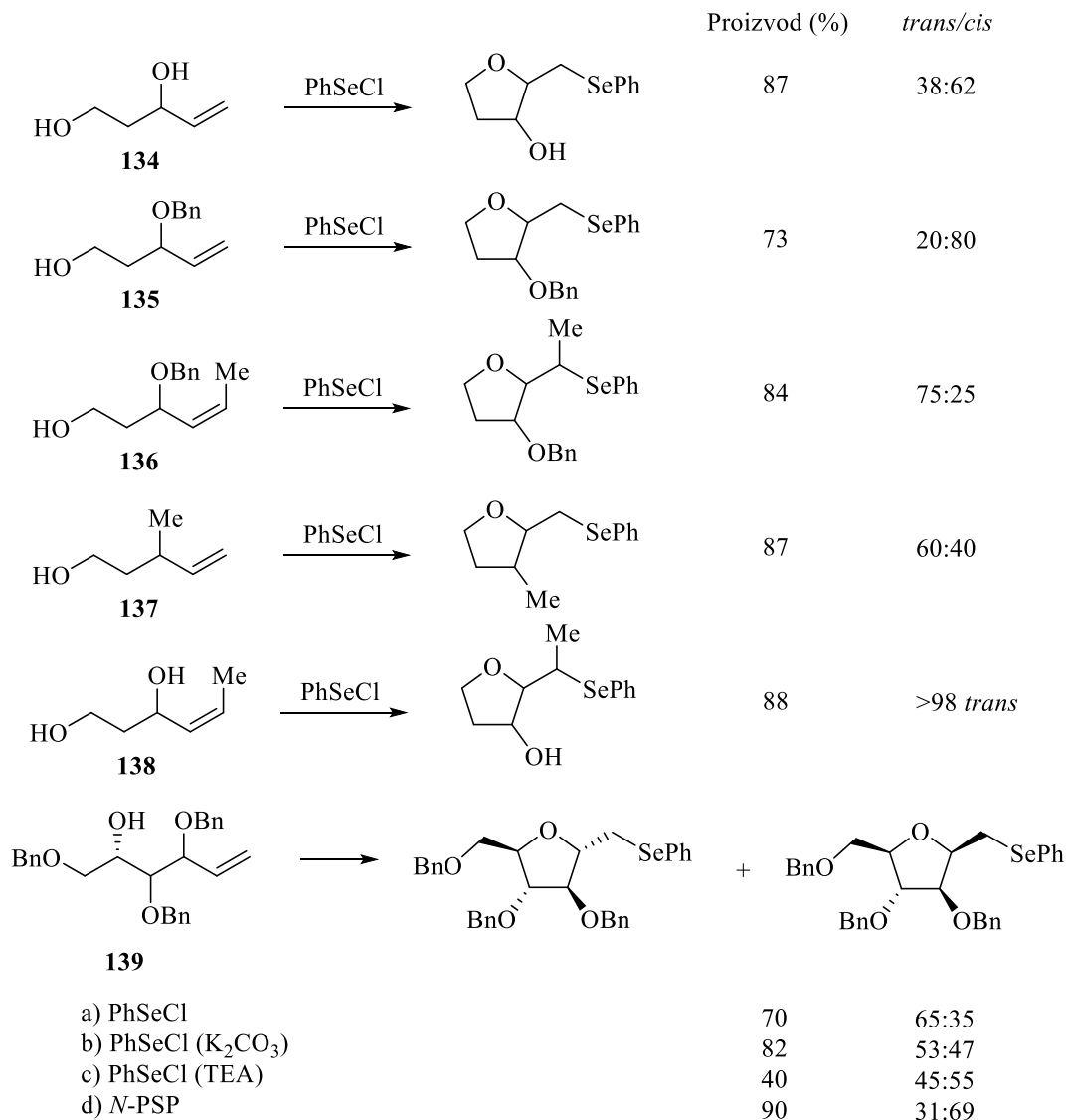
Skorije je Silva sa saradnicima razvio metodu arilselenociklizacije pomoću PhSeF pod blagim uslovima bez upotrebe metalnih katalizatora.²⁴³ PhSeF je jako reaktivan elektrofilni selenski intermedijer dobijen *in situ* reakcijom difenil-diselenida i SelectFluor[®] reagensa (F-TEDA). Intramolekulskom *5-endo-dig* ciklizacijom 2-(feniletinil)anizola **132** sa PhSeF dobijaju se u dobrom prinosu 3-selenil-benzo[*b*]furani **133** (Shema 28). Pod datim uslovima reakcija se odigrava i sa supstituisanim difenil-diselenidima kao i sa supstratima sa različitim supstituentima na troguboj vezi.



Shema 28

5-Egzo-trig ciklizacije

Detaljna istraživanja selenoeterifikacije γ -hidroksi alkena **134-139** (Shema 29), koji imaju hidroksi-, alkoksi- ili alkil-supstituent na alilnom ugljeniku su objedinjena i upoređena sa ciklizacijama pomoću drugih elektrofila.²⁴⁴

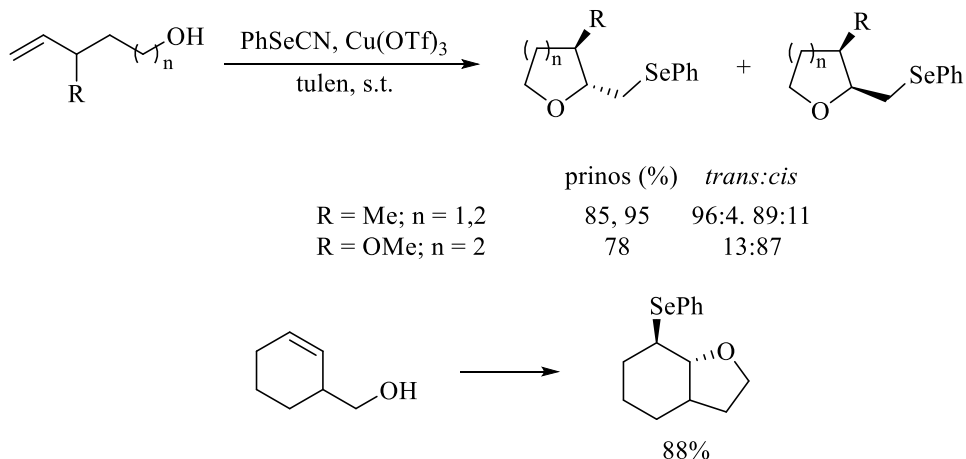


Shema 29

Rezultati pokazuju da kada je kiseonični supstituent prisutan na alilnom ugljeniku (**134** i **135**) u selenociklizaciji preovladava *cis*-stereoselektivnost. Prisustvo (*Z*)-metil-grupe na olefinskom (**136** i **138**) ili na alilnom ugljeniku (**137**) indukuje stvaranje *trans*-proizvoda.

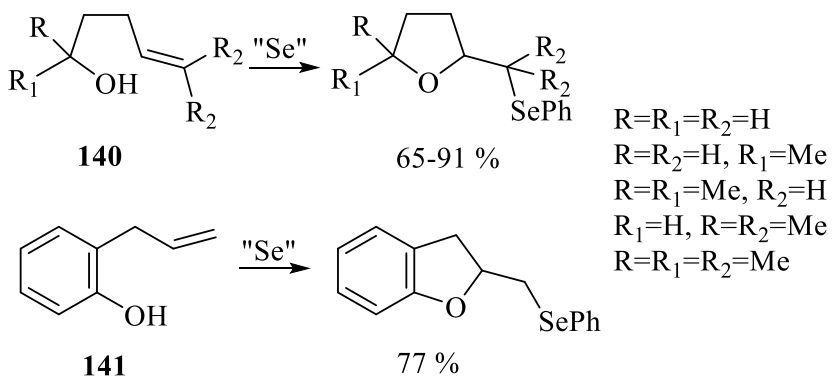
U nekim slučajevima (**134**, **135** i **136**) primećena je smanjena stereoselektivnost u poređenju sa odgovarajućom jodo-, bromo- i merkuriciklizacijom.

Shema 30 ilustruje selenoeterifikaciju izvedenu korišćenjem fenilselenil-cijanid-bakar-triflat kompleksa.²⁴⁵



Shema 30

Fenilselenil-sulfat (dobijen *in situ* iz PhSeSePh/(NH₄)₂S₂O₈) u MeOH ili MeCN je široko korišćen za selenoeterifikaciju alkenola **140** ili alil-fenola **141** (Shema 31).^{246,247}

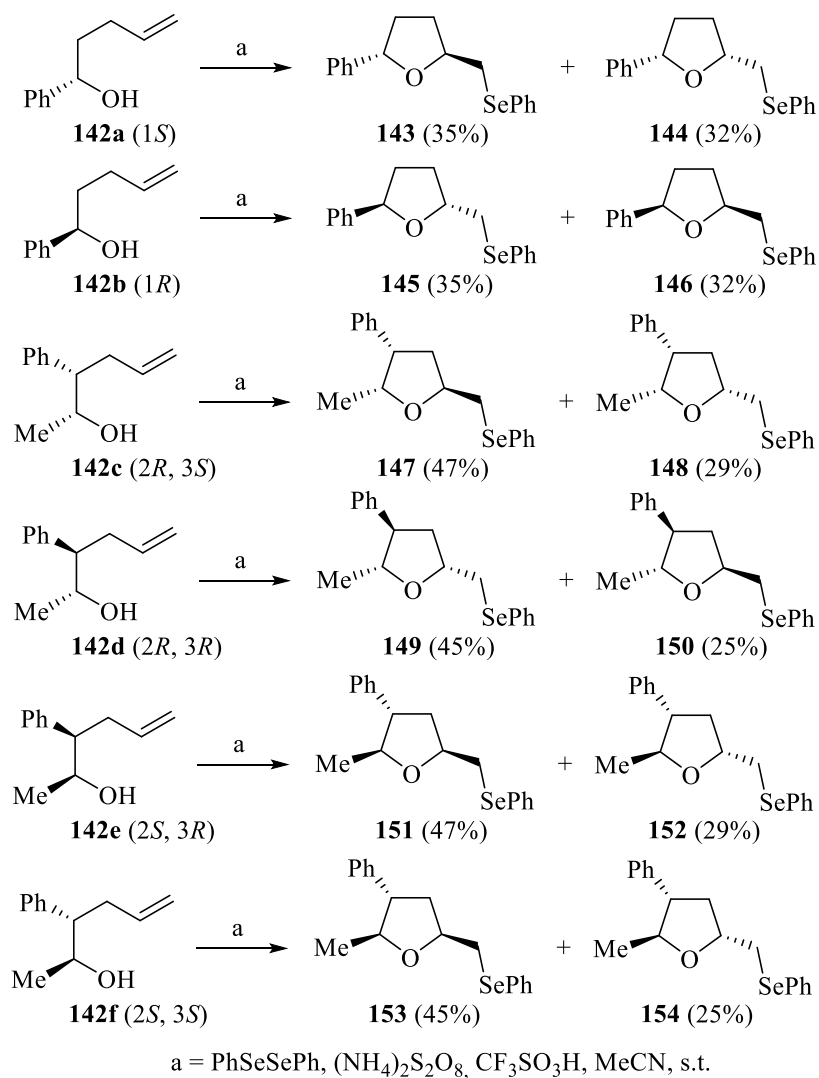


Shema 31

Prilikom *5-egzo-trig* ciklizacija enantiomerno čistih alkenola **142a-f** (Shema 32), dobijenih iz komercijalno dostupnih enantiomerno čistih epoksida, pomoću elektrofilnog fenilselenil-sulfata, dobijenog reakcijom difenil-diselenida sa amonijum-persulfatom u

prisustvu trifluormetansulfonske kiseline, zatvaranje prstena nije stereoselektivno i dobijaju se svi mogući izomeri 2-metil-5-fenil-tetrahidrofurana i 2,5-dimetil-3-fenil-tetrahidrofurana (Shema 32).²⁴⁸

U slučaju alkenola **142a,b** dobija se gotovo ekvimolarna smeša dva diastereomera 2,5-disupstituisanih tetrahidrofurana **143** i **144**, dok je ciklizacija alkenola **142c-f** nešto selektivnija.²⁴⁸

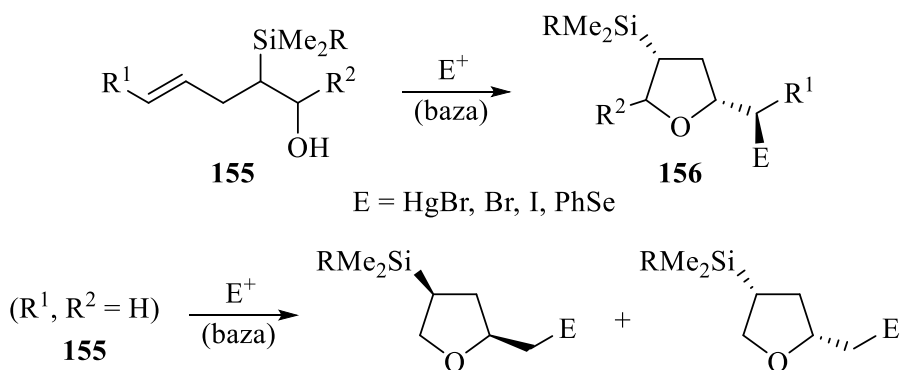


Shema 32

5-Egzo-trig ciklofunkcionalizacija 2-silil-alken-4-ola **155** je detaljno istraživana prilikom sinteza tetrahidrofurana koji imaju tri hiralna centra (**156**) formirana pod kinetičkom

kontrolom (E^+ /baza) uz istovremeno učešće 1,3- i 1,4-stereoindukcije (Shema 33).^{249,250} Stereohemija na novom hiralnom centru će zbog toga biti kontrolisana silil-grupom na homoalilnom hiralnom centru.

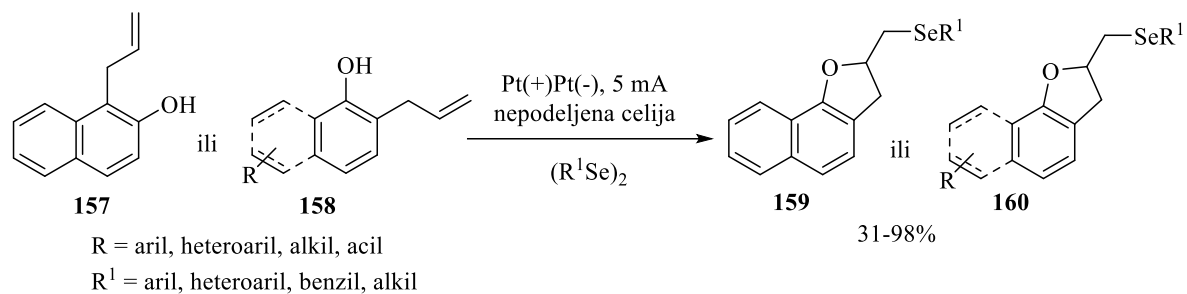
Prva istraživanja vršena sa jednostavnim silil-alkenolima (**155**; $R^1, R^2=H$) pokazala su da je selenoeterifikacija manje stereoselektivna nego merkuri- ili jodociklizacija (Shema 33).



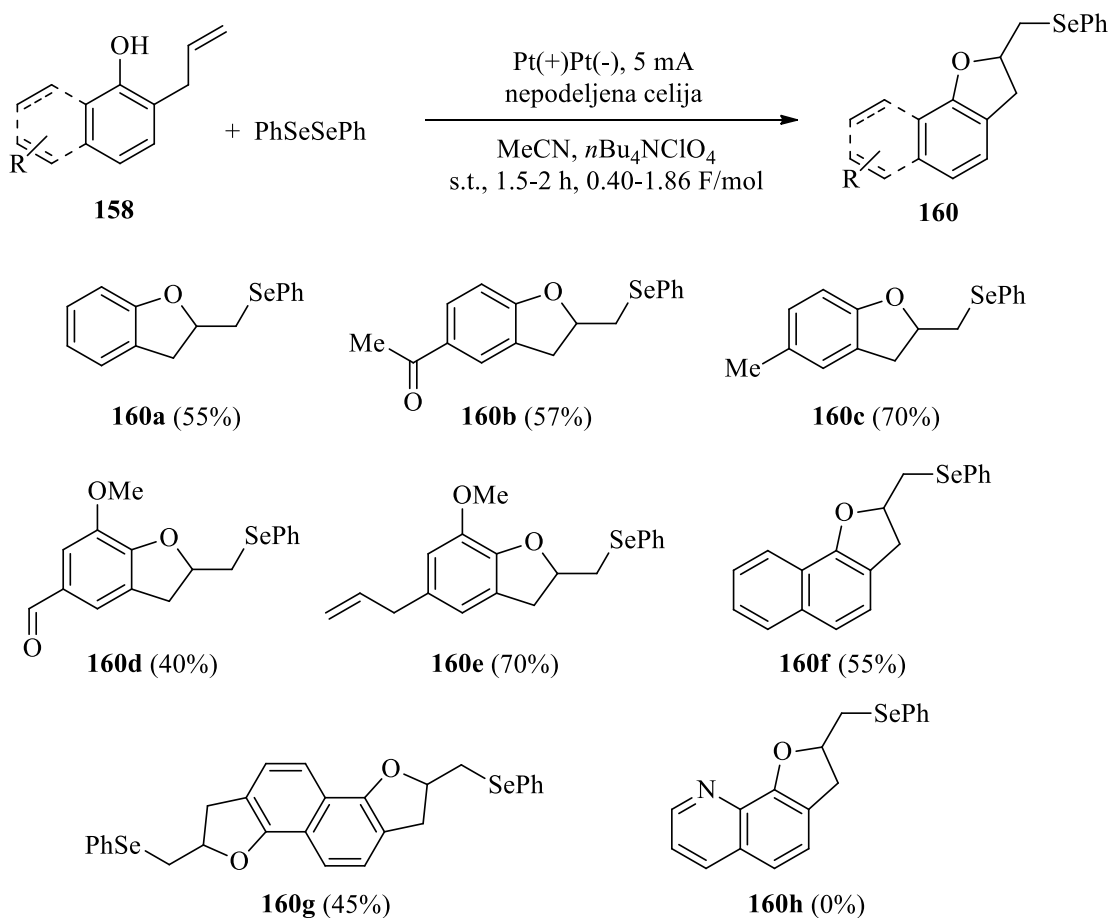
E^+ (uslovi)	Prinos (%)	<i>cis/trans</i>
PhSeCl (K_2CO_3 , etar, $-70\text{ }^\circ\text{C}$)	70	69:31
NIS (CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$)	89	86:14
$\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (CaCO_3 , THF, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, $\text{KBr}/\text{H}_2\text{O}$)	81	94:6

Shema 33

Značajan pristup u dobijanju organoselenskih jedinjenja sa važnim farmakološkim osobinama je intramolekulska elektrohemijska oksidativna oksiselenociklizacija derivata alilnaftola **157** i alilfenola **158** sa 1,2-bis-(3,4,5-trimetoksifenil)diselenidom (Shema 34).²⁵¹ Pod ekološki prihvatljivijim uslovima, Braga i saradnici su dobili selenil dihidrofurane **159** i **160** sa 0,2 ekv. $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ u MeCN tokom 2 sata na sobnoj temperaturi u dobrim do odličnim prinosima. Reakcija je uspešno izvedena sa različitim diselenidima. Pored toga metoda je primenjena i na supstrate koji imaju modifikacije u aromatičnom delu (Shema 35). Neki od sintetisanih proizvoda su pokazali veliki procenat inhibicije acetilholinesteraze uporediv sa galantaminom (komercijalno dostupnim lekom) ističući tako njihov potencijal protiv Alzheimer-ove bolesti.



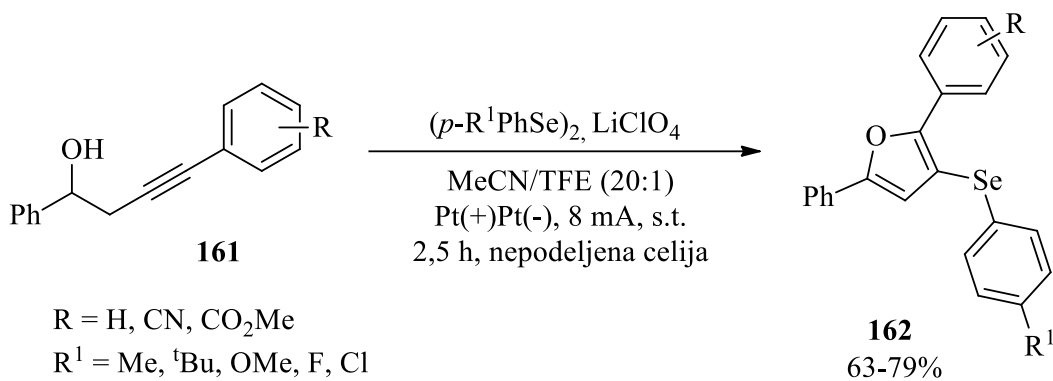
Shema 34



Shema 35

Slična elektrohemijska selenociklizacija homopropargil-alkohola **161** je primenjena u sintezi polisupstituisanih selenofuranskih derivata **162** (Shema 36).²⁵² Tandem elektrooksidativna transformacija se izvodi na sobnoj temperaturi bez eksternih oksidanata.

Korišćenjem supstituisanih diaril diselenida u kombinaciji sa raznolikim homopropargil alkoholima moguće je dobiti mnoštvo različitih supstituisanih selenofuranskih derivata.

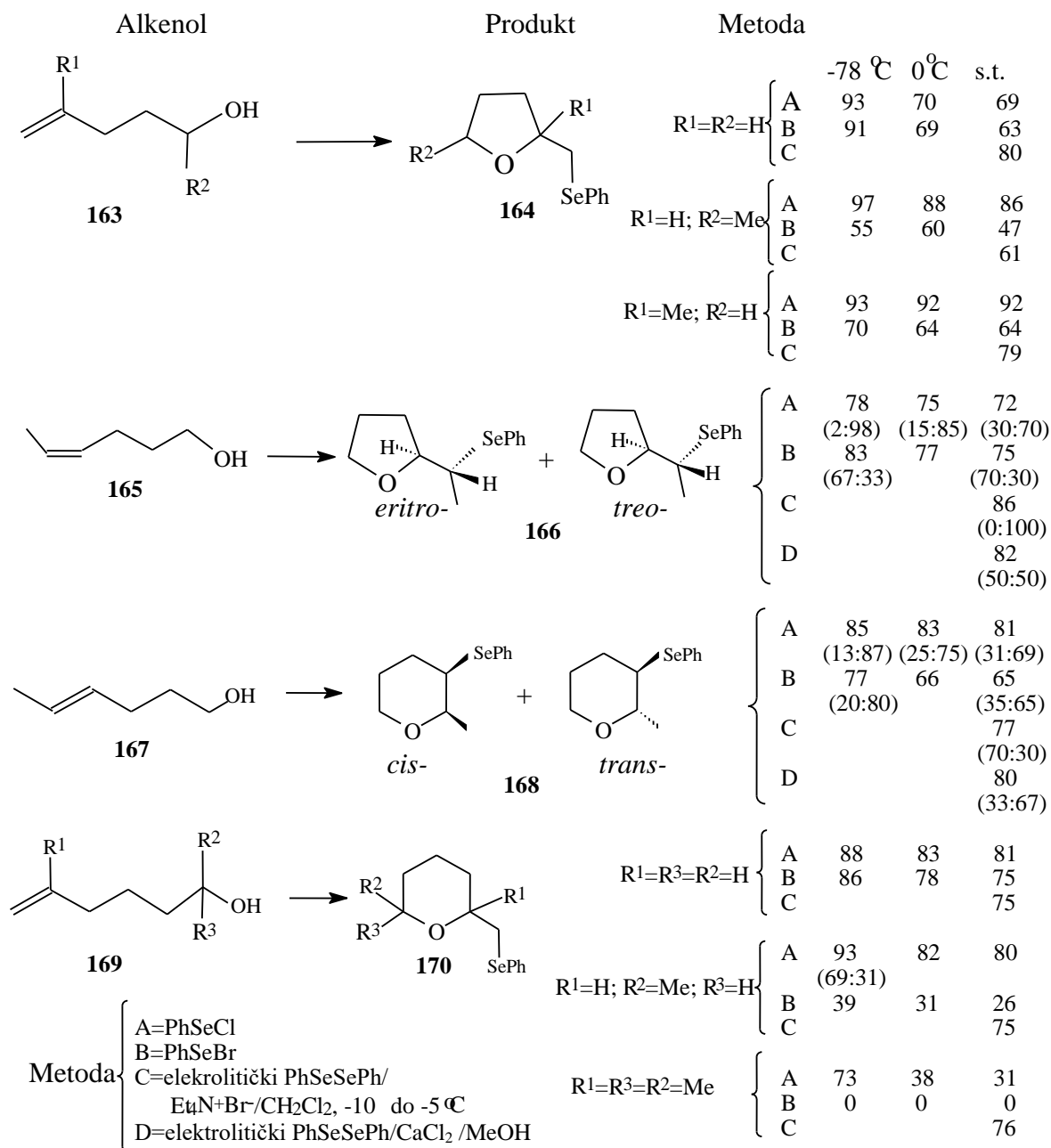


Shema 36

6-Egzo i 6-endo ciklizacije

Sistematična studija regioselektivnosti (Shema 37) kod selenoeterifikacija velikog broja acikličnih olefinskih alkohola je izvedena sa fenilselenil-hloridom i bromidom na različitim temperaturama²⁵³ i pomoću elektrohemijskog procesa u kojem je mešavina difenil-diselenida i alkenola elektrolizovana u organskim rastvaračima koji sadrže halogenide (Et₄N⁺Br⁻ ili CaCl₂) kao medijatore.^{254,255}

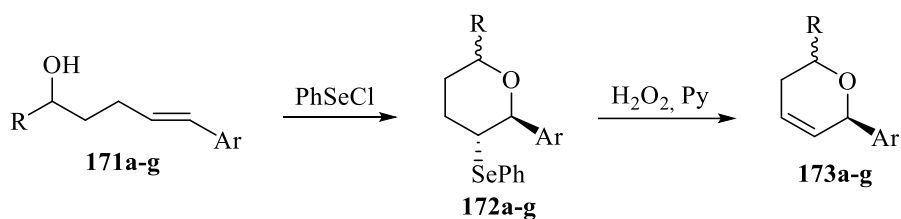
Δ^4 -Alkenoli **163**, **165**, **167** daju *5-egzo* procesom ciklične petočlane, ili *6-endo* procesom šestočlane etre (tetrahidrofurani **164**, **166** i tetrahidropirani **168**) u zavisnosti od supstituenata na dvoguboj vezi i na karbinolnom C-atomu, dok Δ^5 -alkenoli **169** daju *6-egzo* procesom samo šestočlane etre (tetrahidropirani **170**). Pronađeno je da je PhSeCl efikasniji nego PhSeBr i da prinos proizvoda opada sa porastom reakcione temperature. Poznato je da selenociklizacije u mnogome zavise od reakcionih uslova, prirode upotrebljenog selenskog reagensa, kontra-jona, rastvarača, temperature i aditiva.^{44,256}



Shema 37

Interakcija između selenskog elektrofila i nukleofila zavisi od prirode nukleofila, a reaktivnost selenskog elektrofila zavisi od kontra-jona. Na ciklizaciju se znatno može uticati kontra-jonom i aditivima, jer postoje interakcije između elektrofila i eksternog aditiva ili rastvarača. Na obe interakcije dodatno utiče kontra-jon.²⁵⁶ Izborom kontra-jona i aditiva se značajno može uticati na reaktivnost i selektivnost seleniranijum-jona.^{257,258}

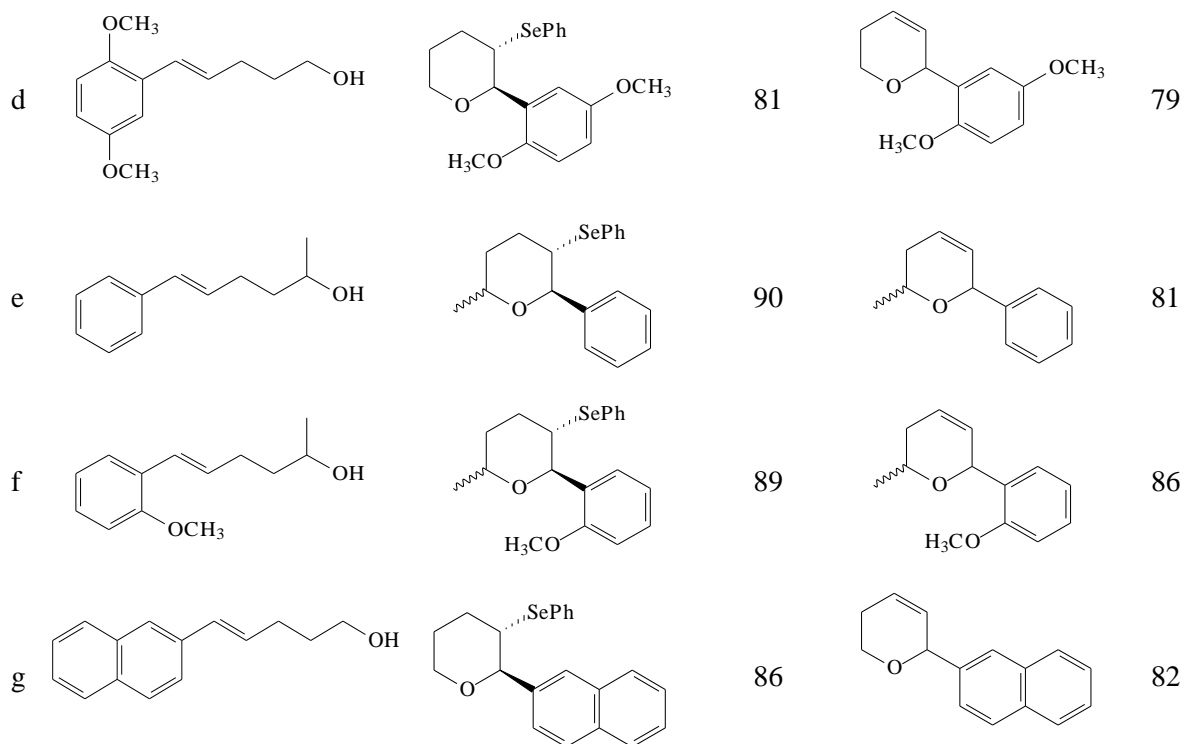
Prilikom elektrohemijske selenoeterifikacije jednostavnih alkenola Mihailović sa saradnicima^{254,255} je pokazao da geometrija dvostruke veze ima izuzetan uticaj na regioselektivnost zatvaranja prstena, tako da (*Z*)-4-heksen-1-ol daje petočlane ciklične etre, dok (*E*)-4-heksen-1-ol daje odgovarajuće šestočlane ciklične etre (Shema 37). U skladu sa tim rezultatima, iako *6-endo-trig* ciklizacije nisu favorizovane Baldwin-ovim pravilima, (*E*)-1-aril-5-hidroksi-alkeni **171a-g** podležu *6-endo-trig* selenociklizaciji dajući isključivo *trans*-2-aril-3-fenilseleno-tetrahidropirane **172a-g**²⁵⁹ (Shema 38, Tabela 1). Oksidativnim deselenovanjem dobijaju se 2-aril-2,5-dihidro-2*H*-pirani **173a-g** (Tabela 1) koji su pogodni intermedijeri za sinteze C-aril-glikozida jer sadrže dvostruku vezu koja je pogodna za dalje oksigenovanje.



Shema 38

Tabela 1. Selenociklizacija (*E*)-alkenola **171a-g**

	Alkenol	Proizvod	Prinos (%)	Proizvod	Prinos (%)
a			89		76
b			87		81
c			92		83

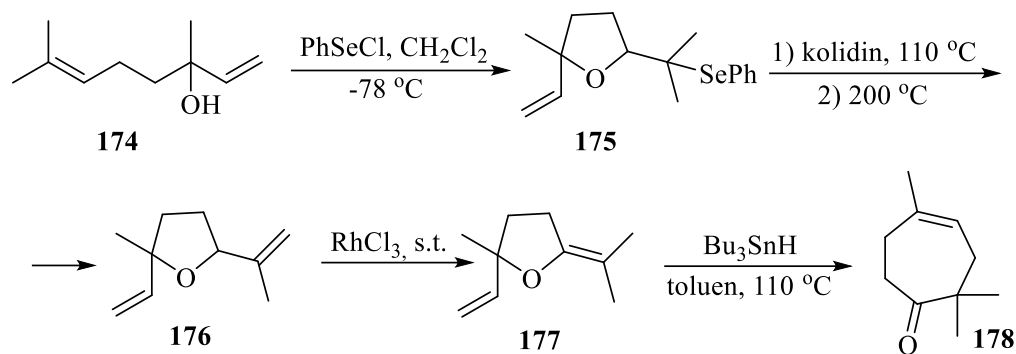


Pored Δ^4 -alkenola opsežno su izučavane i ciklizacije Δ^5 -alkenola pomoću elektrofilnih organoselenovih reagenasa,²⁶⁰⁻²⁶³ fenilselenil-halogenida, PhSeX (X = Cl, Br). Kada se reakcije izvode pod standardnim uslovima prinosi cikličnih proizvoda opadaju sa porastom reakcione temperature, a od dva upotrebljena selenska reagensa PhSeCl se pokazao kao bolji reagens od PhSeBr - reaktivniji je, lakše je vizuelno uočavanje završetka reakcije i pokazuje bolju regio- i stereoselektivnost.

Intramolekulska heterociklizacija, pri kojoj dolazi do stvaranja petočlanih i šestočlanih cikličnih selenoetara, je glavna reakcija kod svih ispitivanih primarnih i sekundarnih alkenola. Tercijarni alkenoli, pod istim eksperimentalnim uslovima, ciklizuju u niskom prinosu sa PhSeCl, dok u reakciji sa PhSeBr uopšte ne dolazi do ciklizacije, mada je utrošak supstrata potpun. Iako su adicioni proizvodi očekivani, pronađeno je da svi ispitivani tercijarni alkenoli u reakciji sa PhSeBr daju γ - i δ -bromoalkanole u visokom prinosu,²⁶⁴ a selen se potpuno izdvaja u obliku difenil-diselenida.

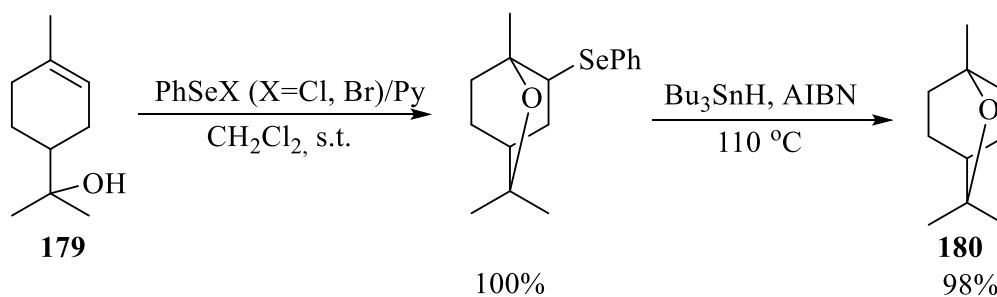
Ciklizacijom tercijarnog prirodnog terpenkog alkohola linaloola pomoću PhSeCl na -78 °C dobija se petočlani ciklični fenilseleno etar **174** koji oksidacijom prelazi u alilni etar **175** (Shema 39). Nakon izomerizacije dvostruke veze alilnog etra **176** pomoću RhCl₃ u

tetrasupstituisanu dvostruku vezu, **177** se konvertuje u karahanaenon **178**, monoterpen prijatnog mirisa koji je izolovan iz kalifornijske vrste čempresa *Hesperocyparis sargentii*.¹⁶⁸

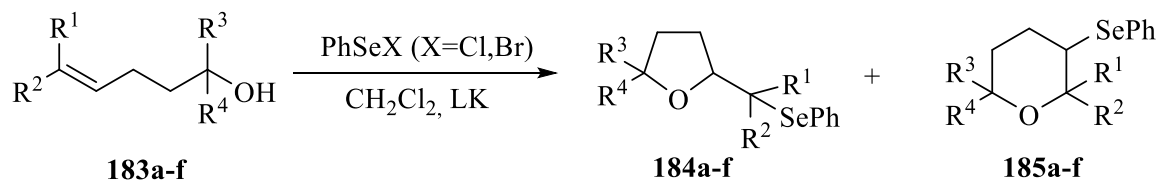


Shema 39

Ispitivano je kako dodatak nekih aditiva može poboljšati efikasnost ovih reakcija, naročito ciklizacija tercijarnih alkohola. Utvrđeno je da dodatak ekvimolarne količine baze – piridina ima izuzetno povoljan uticaj na tok ciklizacije.^{262,263} Hemospecifična reakcija se odigra trenutno, a prinosi ciklizacionih proizvoda su kvantitativni. Efekat temperature i kontra-jona se gubi i oba reagensa daju jednake rezultate. Funkcija eksterne baze je da neutralizuje halogenovodoničnu kiselinu koja se stvara tokom ciklizacije. U odsustvu eksterne baze, halogenidni kontra-jon, koji je mnogo slabija baza, mora da obavi tu ulogu i neželjene reakcije podstaknute oslobođenom kiselinom postaju konkurentne.²⁶⁵ Ova reakcija je uspešno iskorišćena za ciklizaciju α -terpineola (**179**) i dobijanje 1,8-cineola (**180**), konstituenta etarskog ulja eukaliptusa (Shema 40).²⁶⁰



Shema 40



- a) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
 b) $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$
 c) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$
 d) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$
 e) $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{etenil}$
 f) $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{izoprenil}$, $\text{R}^4 = \text{etenil}$

Shema 42

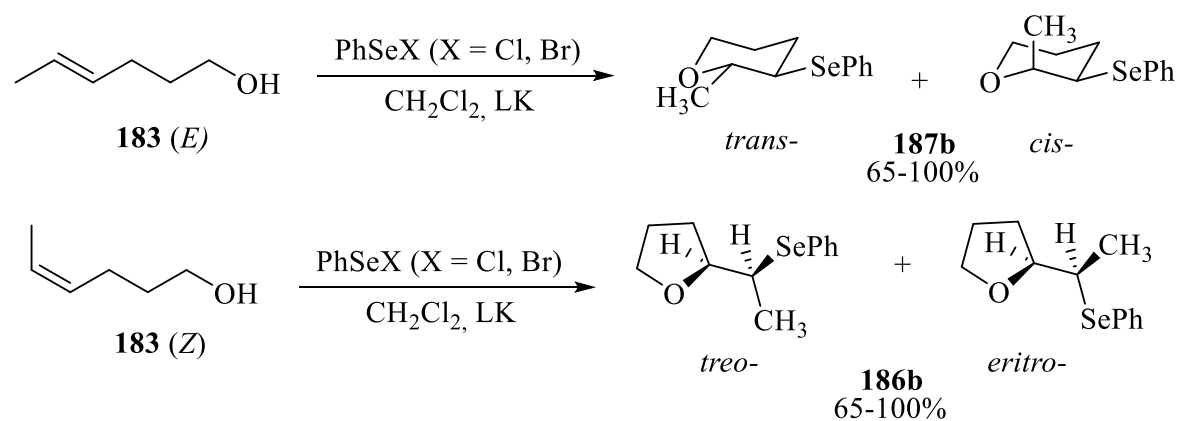
Tabela 2. Selenociklizacija Δ^4 - i Δ^5 -alkenola u prisustvu Lewis-ovih kiselina

Alkenol	Prinos (%) PhSeCl			Prinos (%) PhSeBr		
	bez aditiva	FeCl ₃	ZnCl ₂	bez aditiva	FeCl ₃	ZnCl ₂
181a	81	100	100	75	100	100
181b	80	92	94	26	91	81
181c	31	86	89	0	87	78
183a	69	96	92	63	100	98
183b (E)	81	90	92	65	96	95
183b (Z)	72	98	96	75	99	98
183c	56	78	81	18	74	76
183d	37	71	75	0	60	62
183e	46	58	62	0	52	55
183f	23	53	58	0	48	52

Prisustvo Lewis-ovih kiselina poboljšava ciklizacioni proces, reakcija je čistija, a prinosi su poboljšani u poređenju sa reakcijama bez aditiva. Takođe, prisustvo aditiva dovodi do povećanja brzine reakcije koja se završi za nekoliko minuta, dok obratno traje od pola sata do nekoliko sati. U slučaju tercijarnih terpenkih alkohola sa voluminoznijim supstituentima, linaloola i nerolidola **183e-f**, prinosi su smanjeni zbog sternih smetnji, što se na osnovu mehanizma može i očekivati.

Mada je opšte poznato da fenilselenoeterifikacija sa ahiralnim selenskim reagensima daje nisku stereoselektivnost,²⁴⁴ veoma dobri rezultati su dobijeni u ciklizacijama Δ^3 -alkenola.^{100,222,223,230} Međutim, u svim slučajevima, prisustvo i priroda alilnog supstituenta u polaznom alkenolu su uticali na stereoselektivnost zatvaranja prstena.

Uticao Lewis-ovih kiselina na stereoselektivnost fenilselenoeterifikacije je ispitivan i na izomernim heks-4-en-1-olima.²⁷⁷ Kod ciklizacije ovih alkenola geometrija dvostruke veze ima izuzetan uticaj na regioselektivnost zatvaranja prstena.^{254,255} Tako, u reakcijama izvedenim bez prisustva aditiva, (*Z*)-heks-4-en-1-ol daje 5-egzo ciklizacijom petočlane ciklične etre **186b** (*treo*- i *eritro*-) (Shema 43). U reakciji sa PhSeCl predominantno nastaje *treo*-tetrahidrofuranski proizvod, dok slabiji elektrofil, PhSeBr, daje obrnutu stereoselektivnost prilikom ciklizacije, pa predominantno nastaje *eritro*-izomer. (*E*)-Heks-4-en-1-ol daje 6-endo nefavorizovanim procesom odgovarajuće šestočlane ciklične etre **187b** (*trans*- i *cis*-) (Shema 43), pri čemu predominantno nastaje *trans*-dijastereomer, bez obzira koji je selenski reagens upotrebljen za ciklizaciju.



Shema 43

Prinosi i odnosi dijastereomera u selenociklizacijama izomernih heks-4-en-1-ola bez aditiva i u prisustvu Lewis-ovih kiselina ZnCl₂, FeCl₃ i AlCl₃ dati su u Tabeli 3. U svim slučajevima prinosi su visoki, čak malo viši u ciklizacijama sa manje elektrofilnim PhSeBr. Dijastereomerni odnos je poboljšán, a obrnuta stereoselektivnost u reakciji ciklizacije (*Z*)-heks-4-en-1-ol sa PhSeBr se ne javlja. U prisustvu Lewis-ovih kiselina

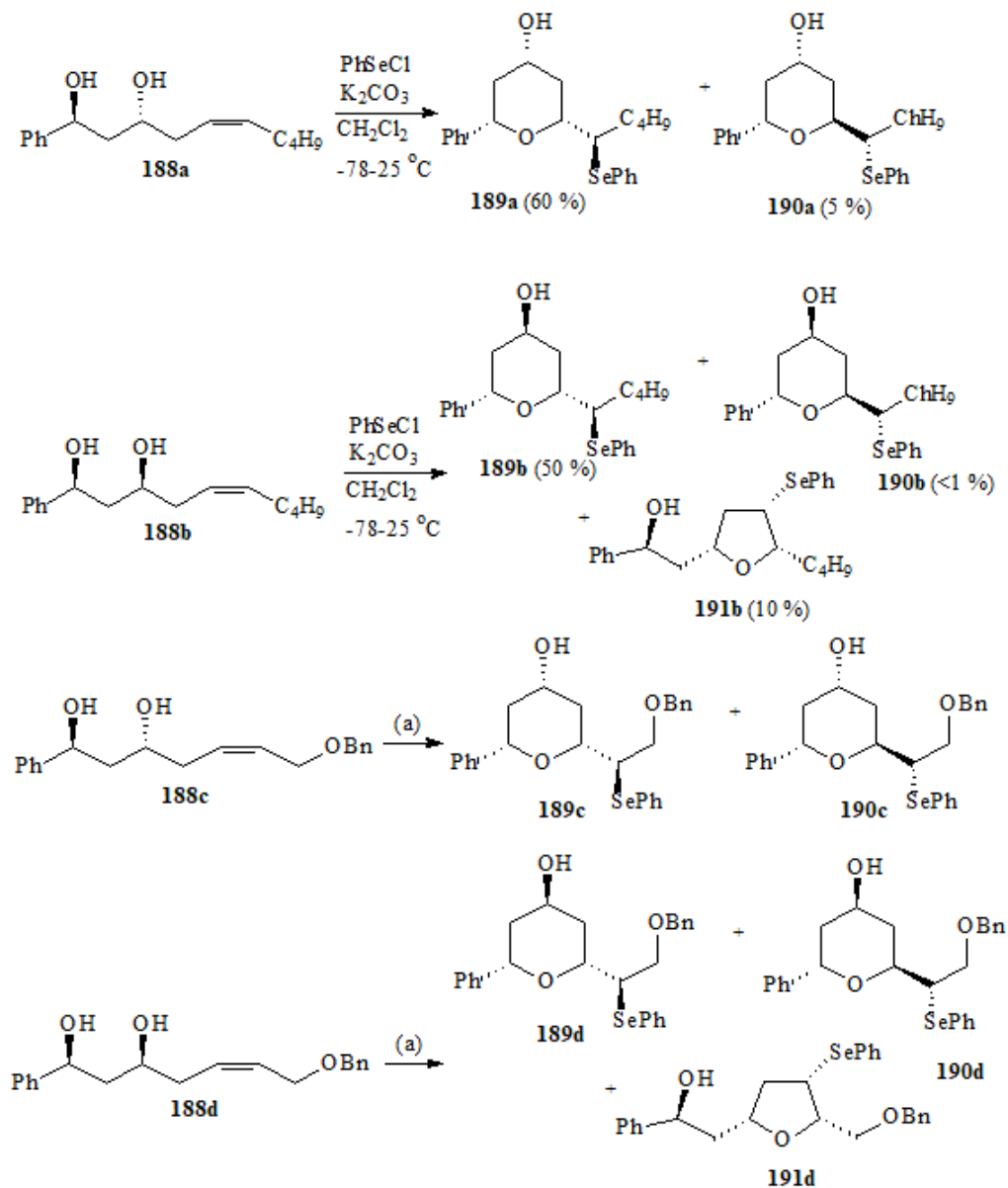
reaktivnost i selektivnost selenskih elektrofila je nezavisna od prirode kontra-jona. Najbolja selektivnost je postignuta kada je kao aditiv korišćen ZnCl₂.

Tabela 3. Selenociklizacija izomernih heks-4-en-1-ola u prisustvu Lewis-ovih kiselina

Alkenol	Prinos i odnos cikličnih proizvoda/%				
	PhSeCl				
	bez aditiva	ZnCl ₂	FeCl ₃	AlCl ₃	
(E)-183b	81 (69:31)	92 (98:2)	89 (76:24)	91 (72:18)	
(Z)-183b	72 (70:30)	96 (97:3)	98 (86:14)	89 (93:7)	
	PhSeBr				
	(E)-183b	65 (65:35)	95 (95:5)	96 (82:18)	99 (97:3)
	(Z)-183b	75 (30:70)	98 (96:4)	99 (95:5)	95 (92:8)

Nevezivne interakcije između dvovalentnog atoma selena i elektron donorskih heteroatoma mogu imati znatan uticaj na regio- i stereoselektivnost selenociklizacija preko interakcija selenskog elektrofila sa bliskim heteroatomima ili eksternim aditivima.^{44,256} Lewis-ove kiseline se koriste za aktivaciju selenskog reagensa i mogu povećati elektrofilnost PhSe-grupe. Pored toga vezivanjem kontra-jona iz reagensa mogu eliminisati halogenidni anjon kao konkurent hidroksilnoj grupi prilikom nukleofilnog napada u procesu ciklizacije.

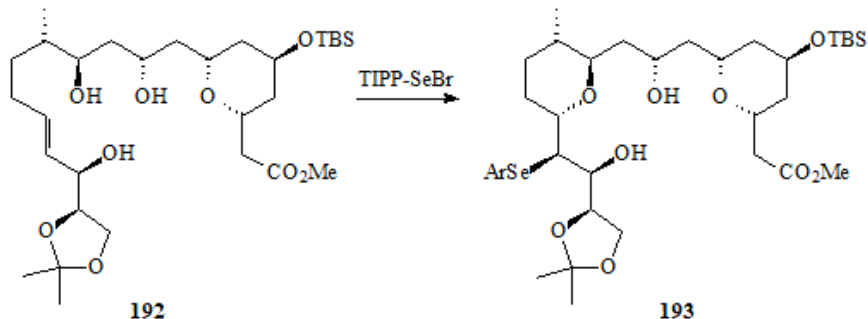
Stereoselektivnost, regioselektivnost i prinos u *6-egzo* selenociklizacijama četiri nezasićena diola **188a-d** zavisi od stereochemije diola i prisustva kiseonikovog atoma blizu intermedijernog seleniranijskog prstena (Shema 44). Silica gel je uspešno korišćen radi poboljšanja prinosa. Reakcije izvedene i pod kinetičkim i termodinamičkim uslovima dovode do stvaranja istih proizvoda, 2,6-*cis*-trisupstituisanih tetrahidropirana **189a-d**, sa visokom dijastereoselektivnošću.^{278,279}



- (a) = PhSeCl , K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , $-78-25^\circ\text{C}$, 24h, **7c** (5%), **7d** (3%) ili
 (a) = PhSeSePh , $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, CH_3CN , 25°C , 30h, **7c** (64%), **7d** (57%) ili
 (a) = PhSeCl , K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , silika gel, $-78-25^\circ\text{C}$, 2h, **7c** (68%), **7d** (61%)

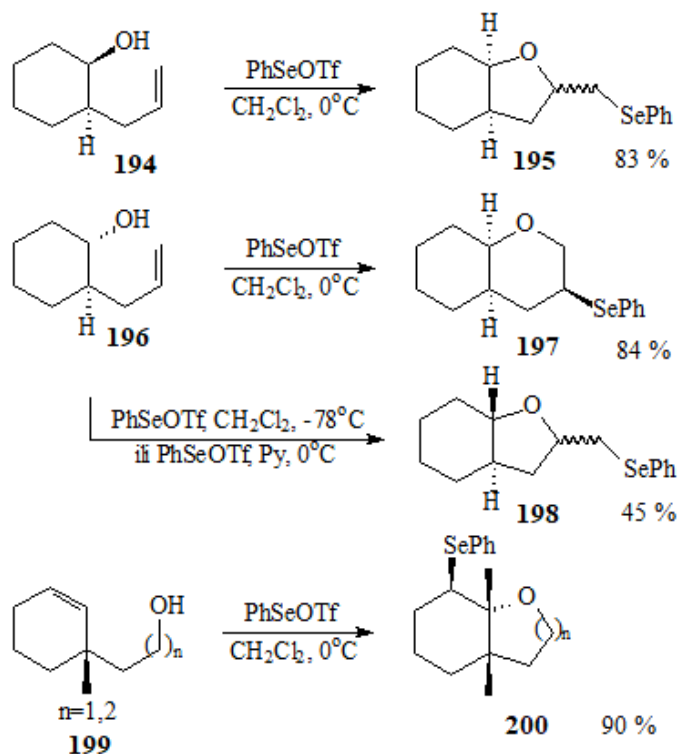
Shema 44

Lipshutz je objavio primer *6-egzo* selenociklizacija homoalilnih alkohola u tetrahidropirane pomoću 2,4,6-triizopropilfenilselenil-bromida (TIPP-SeBr) sa poboljšanom selektivnošću u odnosu na ciklizacije pomoću PhSeCl .^{280,281} Ovaj reagens je dao najbolje rezultate prilikom ciklizacije alkohola **192** u selenid **193** u prinosu od 74% (Shema 45).²⁸²



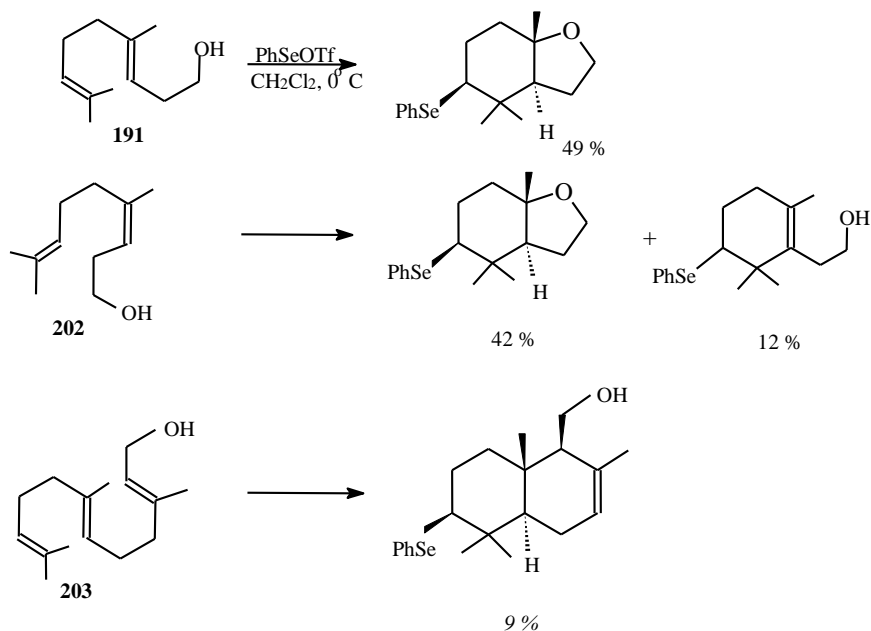
Shema 45

Fenilselenil-triflat (PhSeOTf) je uspešno korišćen u selenoeterifikacionim reakcijama *cis*- i *trans*-alkilcikloheksanola **194** i **196** (Shema 46) koji daju *cis*-tetrahidrofuranske **195** i *trans*-tetrahidropiranske derivate **197** ukoliko je reakcija izvedena na 0 °C u CH₂Cl₂. U suprotnom, izvođenjem reakcije na -78 °C, *trans*-tetrahidrofuranski derivat **198** se formira iz **196**.²⁸³ Dati su dokazi za postojanje ravnoteže između supstrata i proizvoda **197** i **198** koji su termodinamički odnosno kinetički proizvodi. Cikloheksil-alkoholi **199** daju odgovarajuće tetrahidrofuranske i tetrahidropiranske derivate **200**.



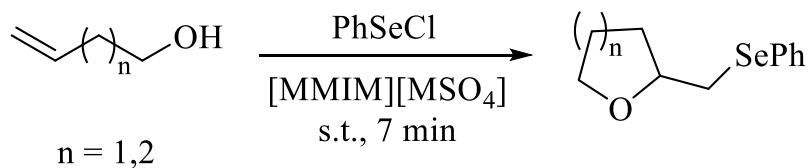
Shema 46

Dienoli i trienoli kao što su homogeraniol **191**, homonerol **202** i farnezol **203** reaguju sa istim reagensom dajući biciklične proizvode (Shema 47).²⁸⁴



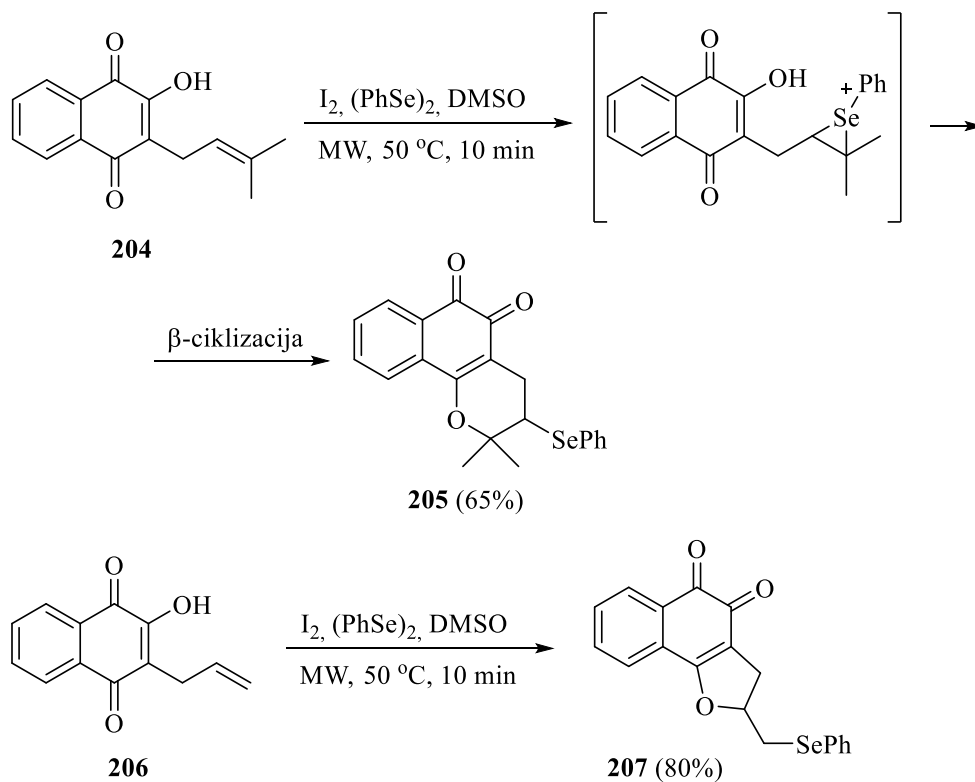
Shema 47

Reakcioni uslovi u do sada prikazanim primerima obično zahtevaju višak fenilselenil-halogenida, sniženu temperaturu, upotrebu toksičnih organskih rastvarača ili baza i soli teških metala. Tojo i saradnici su 2019. godine objavili da jonske tečnosti mogu delovati i kao rastvarač i kao katalizator u fenilselenociklofunkcionalizacijama alkenola (Shema 48).²⁸⁵ Među ispitivanim jonskim tečnostima, [MMIM][MSO₄] je dao najbolje prinose (do 95%) i jonska tečnost se mogla ponovo upotrebiti i do pet puta uzastopno bez smanjenja prinosa. Metoda je primenljiva na primarnim, sekundarnim, tercijarnim i aromatičnim alkenolima sa mono-, di- i trisupstituisanom dvostrukom vezom dajući regiospecifično odgovarajuće supstituisane tetrahidrofuranske i tetrahidropiranske fenilseleno etre. Kada je terminalna dvostruka veza Δ⁴-alkenola (*E*)-disupstituisana ili trisupstituisana favorizovani su tetrahidropiranski derivati kao termodinamički kontrolisani proizvodi, dok kada je dvostruka veza (*Z*)-disupstituisana nastaju kinetički kontrolisani tetrahidrofuranski derivati.



Shema 48

Selenski derivati lapahola, hinoidnih jedinjenja sa velikim biološkim potencijalom, mogu biti sintetizovani metodologijom bez upotrebe rastvarača i metalnih soli.²⁸⁶ Ova sinteza koju je objavio Braga 2015. godine uključuje upotrebu molekuskog joda kao katalizatora i stehiometrijsku količinu DMSO kao oksidujućeg agensa uz mikrotalasno ozračivanje. Na ovaj način se formira PhSeI kao izvor elektrofilnog selena. Lapahol i C-alil loson (njegov alilni analog) su upotrebljeni kao supstrati za selenofunkcionalizaciju. *6-Endo-trig* ciklizacijom lapahola **204** dobija se 3-selenofenil- β -lapahon **205** u prinosu od 65%, dok se iz C-alil losona **206** dobija selenski proizvod **207** u prinosu od 80% (Shema 49).

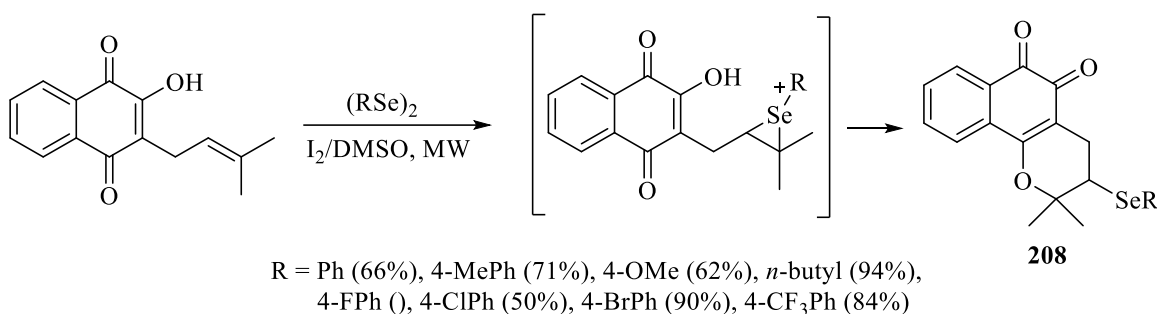


Shema 49

Jedinjenja su dobijena β -ciklizacijom, ali i α -ciklizacija je takođe moguća. Uopšteno, analozi β -lapahona se preferencijalno dobijaju u reakciji bez zagrevanja i u kraćem reakcionom vremenu od derivata α -lapahona koji su termodinamički proizvodi.

Iste godine da Silva Junior je sa saradnicima istom zelenom metodologijom sintetisao seriju multifunkcionalnih analoga β -lapahona koristeći različite diselenide (Shema 50).²⁸⁷

Neki selenski derivati naftahinona β -lapahona **208** pokazuju biološku aktivnost protiv pet kancerskih ćelijskih linija (sa IC_{50} vrednošću ispod 1 μ M) kao i parazita *Trypanosoma cruzi*. Motivisani prethodnim pozitivnim rezultatima isti autori su opisali i upotrebu elektrohemijske metode u selenociklizaciji derivata lapahola koja nudi efikasan, ekološki, brz i pouzdan pristup bez upotrebe hemijskih oksidanata.²⁸⁸

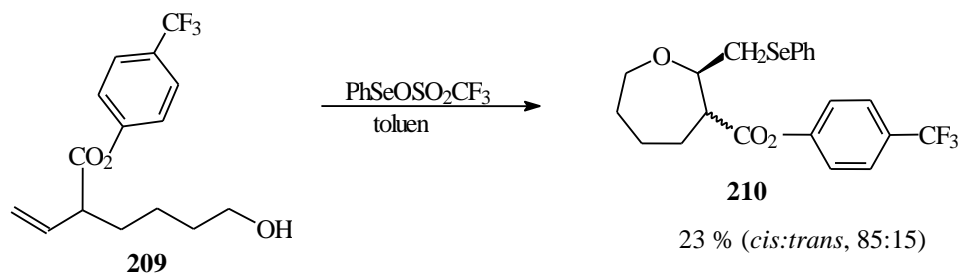


Shema 50

Gradenje većih prstenova

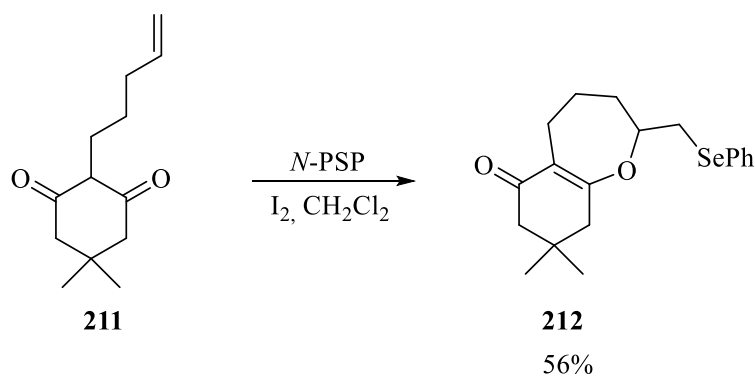
Poznato je da je dobijanje jedinjenja sa sedmočlanim ili većim prstenovima iz linearnih supstrata veoma težak proces zbog napona u prstenu i transanularnih interakcija, a ciklizacije pomoću elektrofilnih reagenasa su vrlo retke.^{143,218,289-291} Dobijanje sedmočlanih cikličnih jedinjenja je moguće u dobrom prinosu pogodnim izborom elektrofilnog reagensa, dok u slučaju osmočlanih cikličnih jedinjenja ove ciklizacije su moguće samo ako su sterne smetnje prisutne u nizu.²⁹² Rešenje ovog problema može biti u modifikaciji supstrata i/ili elektrofila. Tako je i selenociklizacijom moguće formiranje sedmočlanih i većih heterocikličnih prstenova.²⁹²

Fenilselenoeterifikacija može biti efikasna metoda za dobijanje oksepna. Alkenol **209** reaguje sa $PhSeOSO_2CF_3$ dajući 7-egzo ciklizacijom oksepna **210** (Shema 51).²⁹³



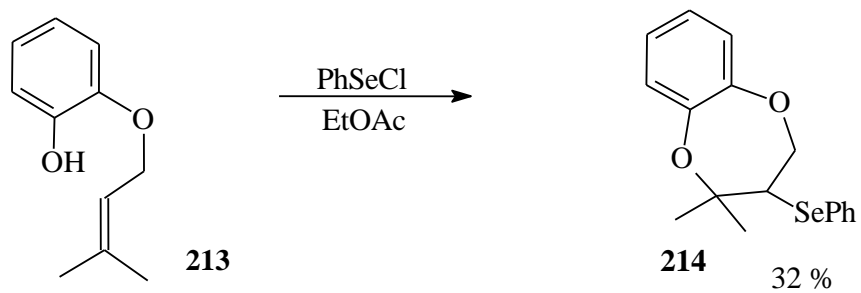
Shema 51

7-*Egzo* ciklizacijom diketona **211** pomoću *N*-PSP i katalitičkih količina joda se takođe može dobiti oksepan **212** (Shema 52).²⁹⁴



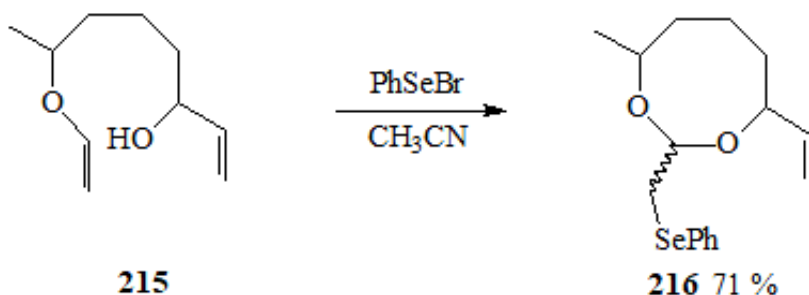
Shema 52

Prisustvo grupa na dvostrukoj vezi koje stabilizuju karbenijum-jon može favorizovati *endo* ciklizaciju. Na primer, nađeno je da je formiranje oksepana favorizovano u odnosu na mnogo stabilnije tetrahidropirane ako je metoksi-grupa vezana za dvostruku vezu.²⁹⁵ Ovaj efekat supstituenta je izgleda takođe odgovoran za 7-*endo* ciklizaciju izuzetno osetljivog fenola **213** pomoću fenilselenil-hlorida (Shema 53).²⁹⁶



Shema 53

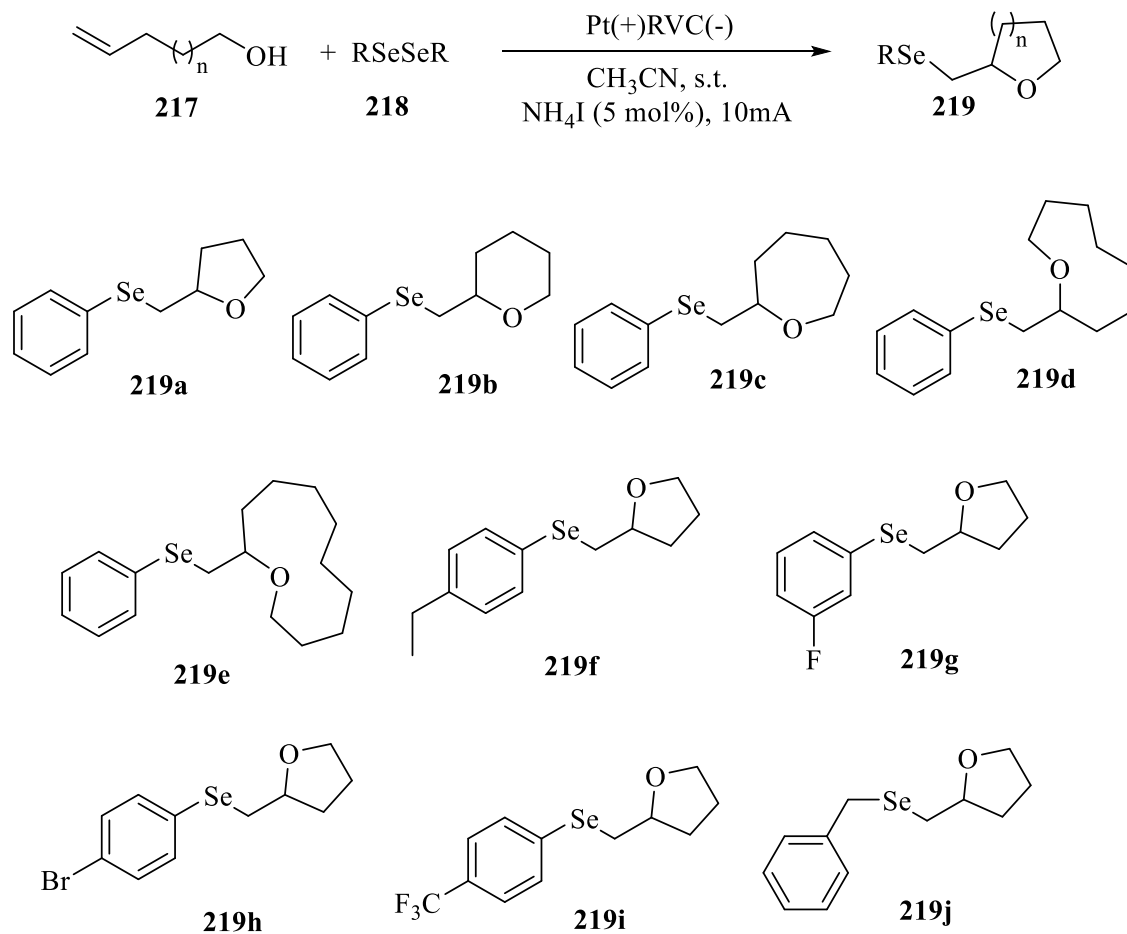
Fenilselenil-bromid je efikasno upotrebljen za dobijanje 1,3-dioksokana **216** ciklizacijom alkenola **215**.²⁹⁷ Uspešnost ove ciklizacije izgleda da delimično potiče od prisustva elektronima bogate dvostruke veze u supstratu (Shema 54).



Shema 54

Skorije je objavljena elektrohemijska metoda za dobijanje fenilselenometil supstituisanih cikličnih etara difunkcionalizacijom olefina bez prisustva metalnih katalizatora i spoljašnjih oksidanata.²⁹⁸ Reakcija pokazuje veliku kompatibilnost sa različitim olefinskim alkoholima (**217**), pri čemu se dobijaju odgovarajući 5-, 6-, 7-, 9- i 11-člani ciklični phenilselenometil supstituisani etri **219a-e** u dobrim do odličnim prinosima (Shema 55).

Reakcija se izvodi konvencionalnim operacijama u nepodeljenoj ćeliji koristeći difenil diselenid kao reagens, elektron kao oksidant, amonijum-jodid kao elektrolit u katalitičkoj količini i acetonitril kao rasvarač, što je čini zelenom sintetičkom metodom. Reakcija je uspešno izvedena i sa različitim diselenidima **218** (proizvodi **219f-j**). Međutim, ovom metodom se ne mogu dobiti odgovarajući 4-, 8- i 10-člani ciklični etri, već su umesto njih dobijeni proizvodi nastali otvaranjem prstena.

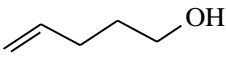
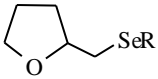
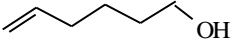
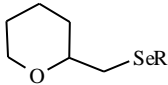
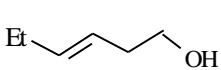
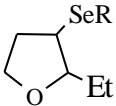
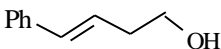
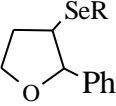
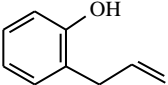
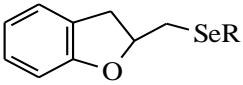


Shema 55

Asimetrične fenilselenoeterifikacije pomoću hiralnih reagenasa

Asimetrična fenilselenoeterifikacija nezasićenih alkohola može uspešno biti izvedena sa hiralnim neracemskim selenskim elektrofilima. Ovaj postupak predstavlja veoma pogodan način za dobijanje optički aktivnih oksacikla. U mnogim radovima iz ove oblasti objavljena je upotreba nekog od ovih reagenasa u stereoselektivnim selenociklizacijama.²⁹⁹⁻³²¹ Nekoliko odabranih primera ovih reakcija, izvedenih sa različitim hiralnim selenskim reagensima, dati su u Tabeli 4. Ovaj proces izgleda da ima opštu primenu.

Tabela 4. Prinos (%) i % *de* (u zagradi) za asimetričnu selenoeterifikaciju pomoću različitih hiralnih diselenida

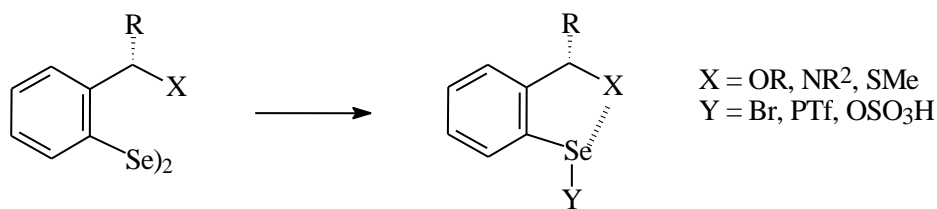
Alkenol	Proizvod	27 ^{155,377}	29 ³⁶⁹	24 ¹⁵³	25 ^{147,149}	23 ^{139,141}
		87 (68)		97 (95)	100 (22)	84 (91)
		96 (74)			80 (59)	
			60 (0)		86 (98)	
			87 (84)		88 (94)	92 (92)
		93 (84)		20 (95)	83 (13)	

Zavisno od supstituenata vezanih za dvostruku vezu i od položaja nukleofilnih hidroksilnih grupa, *5-endo-trig*, *5-egzo-trig*, *6-endo-trig* kao i *6-egzo-trig* ciklizacije mogu biti uspešno izvedene. Ciklizaciona reakcija je stereospecifičan proces i njen stereohemijski tok je sličan onom opisanom kod intermolekulskog oksiselenovanja. Iz podataka datih u Tabeli 4 se vidi da se odlični rezultati mogu dobiti u gotovo svim slučajevima i da veličina prstena koji se formira ima mali uticaj na dobijenu facijalnu selektivnost.

Primena organoselenskih reagenasa u asimetričnim sintezama je privukla veliku pažnju nekoliko istraživačkih grupa. Njihovi napori su usmereni ka dobijanju različitih tipova hiralnih diselenida koji se *in situ* konvertuju u elektrofilne hiralne agense za selenovanje. Ciklizacioni proizvodi se dobijaju sa umerenim do visokim stepenom asimetrične indukcije.¹²⁹

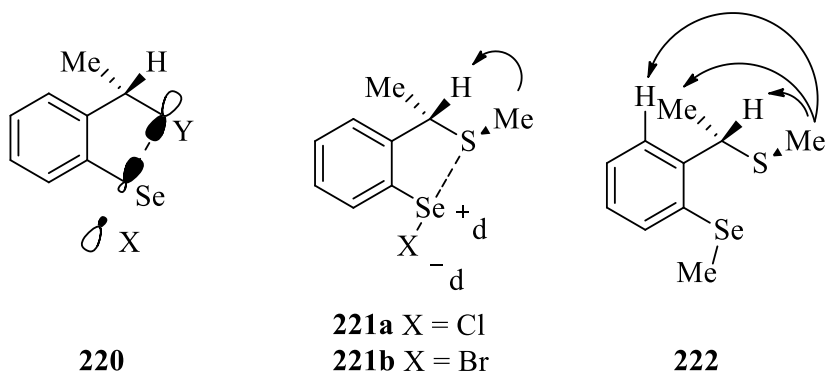
Većina različitih hiralnih diselenida koji su opisani karakteristični su po strukturi u kojoj je atom selena udaljen preko četiri veze od veze sa kiseonikom, azotom ili sumporom. Rezultujuća jaka interakcija između atoma selena i ovih heteroatoma (Shema 56)

povećava bliskost između hiralnog izvora u reagensu i reakcionog centra u prelaznom stanju reakcije, rezultujući asimetričnom indukcijom.^{318,322,323}



Schema 56

Postojanje takvih nevezivnih interakcija, poput one prikazane u strukturi **220** (Slika 3) je pokazano od strane nekoliko autora za veliki broj organohalkogenih sistema korišćenjem tehnika kao što su rendgenska kristalografija, NMR spektroskopija i DFT kalkulacije.³²⁴ Prvo je opisana Se \cdots S interakcija u selenil halogenidima **221**³²⁵ i **222**³²⁶ pripremljenih iz diselenida **30a**. Spektroskopski dokazi postojanja ove interakcije su dobijeni rendgenskom strukturnom analizom merenjem rastojanja između atoma selena i sumpora koje je značajno kraće od sume Van der Waals-ovih radijusa. Primećeno je da je kraće rastojanje i jača interakcija u slučaju kada je kontra-jon hlorid. Poređenjem nuklearnog Overhauser-ovog efekta (nOe) arilselenil-halogenida **221** i odgovarajućeg metil selenida **222** dokazuje veću konformacionu rigidnost koja potiče od Se \cdots S interakcije koja nije prisutna samo u kristalnoj formi već i u CDCl₃ rastvoru (Slika 3).^{129,327-331} Takođe je poznato da je nevezivna Se-heteroatom interakcija predominantno orbitalna interakcija tipa n- σ^* .^{130,183,332}



Slika 3. Selen-heteroatom nevezivne interakcije

Organoselenska jedinjenja kod kojih postoje intramolekulske Se···N i Se···O interakcije su posebno interesantne jer se od tih interakcija očekuje da moduliraju biološke aktivnosti selenskih jedinjenja. Selenocijanati su obično korišćeni u sintezama diorganoselenata koji su ispitivani kao antitumorski lekovi. Jones, Mugesh i du-Mont su odredili kristalnu strukturu metil-2-selenocijanatobenzoata kod kojeg je Se···O rastojanje osetno kraće u poređenju sa Se···N.³³³

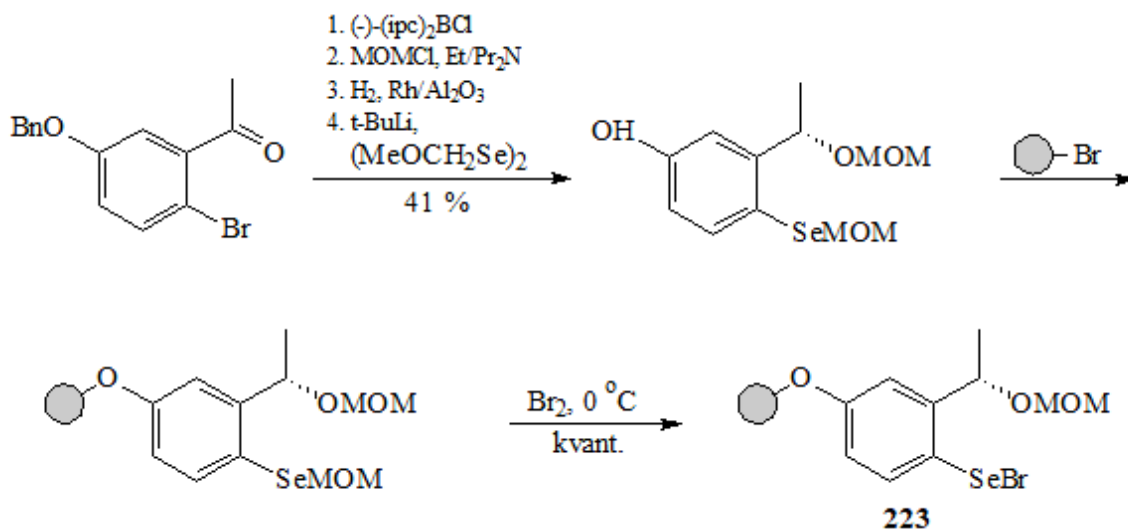
Skorije je Wirth sa saradnicima objavio sintezu dva nova optički aktivna diselenida **34** i **35** koji sadrže sulfoksidnu grupu,³³⁴ a prekursori su novih selenskih elektrofila koji su uspešno iskorišćeni za stereoselektivnu funkcionalizaciju alkena. Rendgenskom strukturnom analizom je utvrđeno da kiseonik vezan za hiralni centar u jedinjenju **34** nema interakciju sa atomom selena u čvrstom stanju.

Polimerno vezani hiralni selenski reagensi

Polimerno vezani reagensi su našli svoju primenu u kombinatornoj hemiji i sintezama u čvrstoj fazi.^{335,336} Iako su polimeri sa selenskom funkcionalnom grupom poznati odavno,³³⁷⁻³⁴⁰ postoji veliki interes za njihovu primenu u organskoj hemiji u čvrstoj fazi.³⁴¹⁻³⁶⁰ Evidentne prednosti ovih reakcija su jednostavno rukovanje, zadovoljavajuća čistoća proizvoda i prosta obrada samo filtriranjem i ispiranjem, dok se reagensi mogu regenerisati i ponovo upotrebiti. Pored toga, zbog svoje neisparljivosti ovi reagensi smanjuju neke evidentne probleme prisutne prilikom upotrebe selenskih reagenasa, kao što su njihova visoka toksičnost i neprijatan miris.

Wirth^{96,361} je sintetisao efikasan hiralni selenski reagens **223** na čvrstoj podlozi (polistiren **223a**, TentaGel **223b** ili mezoporozni silica gel **223c**) (Shema 57).

Ovi reagensi su uspešno korišćeni u stereoselektivnim reakcijama selenovanja različitih alkena sa boljom stereoselektivnošću od onih bez čvrste podloge.⁹⁶ Primeri selenociklizacija nekih alkenola³⁶¹ su dati u Tabeli 5.



Shema 57

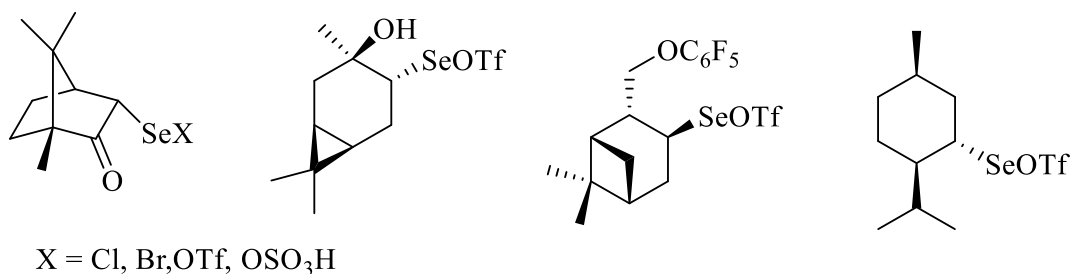
Tabela 5. Selenociklizacija alkenola pomoću reagensa **223**

	Alkenol	Deselenovani proizvod ^a	Prinos %	Reagens	Odnos proizvoda
1			-	223c	4 : 1 (60% <i>ee</i>)
			54	223a	3 : 1 (53% <i>ee</i>)
2			-	223c	9 : 1 (80% <i>ee</i>)
			58	223a	6 : 1 (71% <i>ee</i>)

^aPrikazan je glavni proizvod

Hiralni diselenidi na bazi terpena

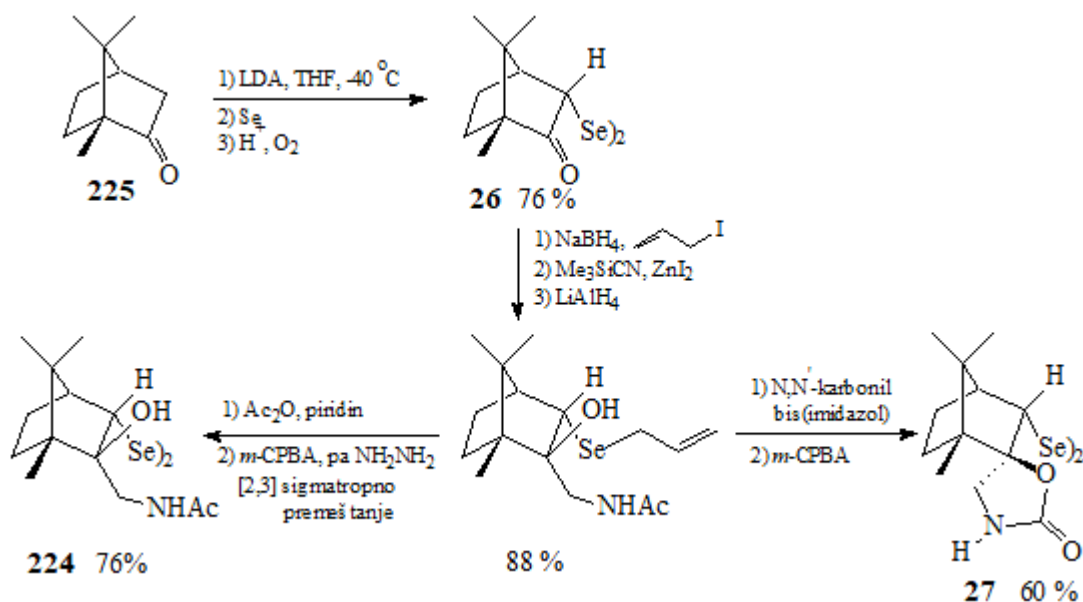
Pogodne metode za sinteze optički aktivnih nefunkcionalizovanih ili funkcionalizovanih selenskih reagenasa iz mono- i bicikličnih terpena su takođe razvijene, a najreprezentativnije strukture su date na Slici 4.³⁶²

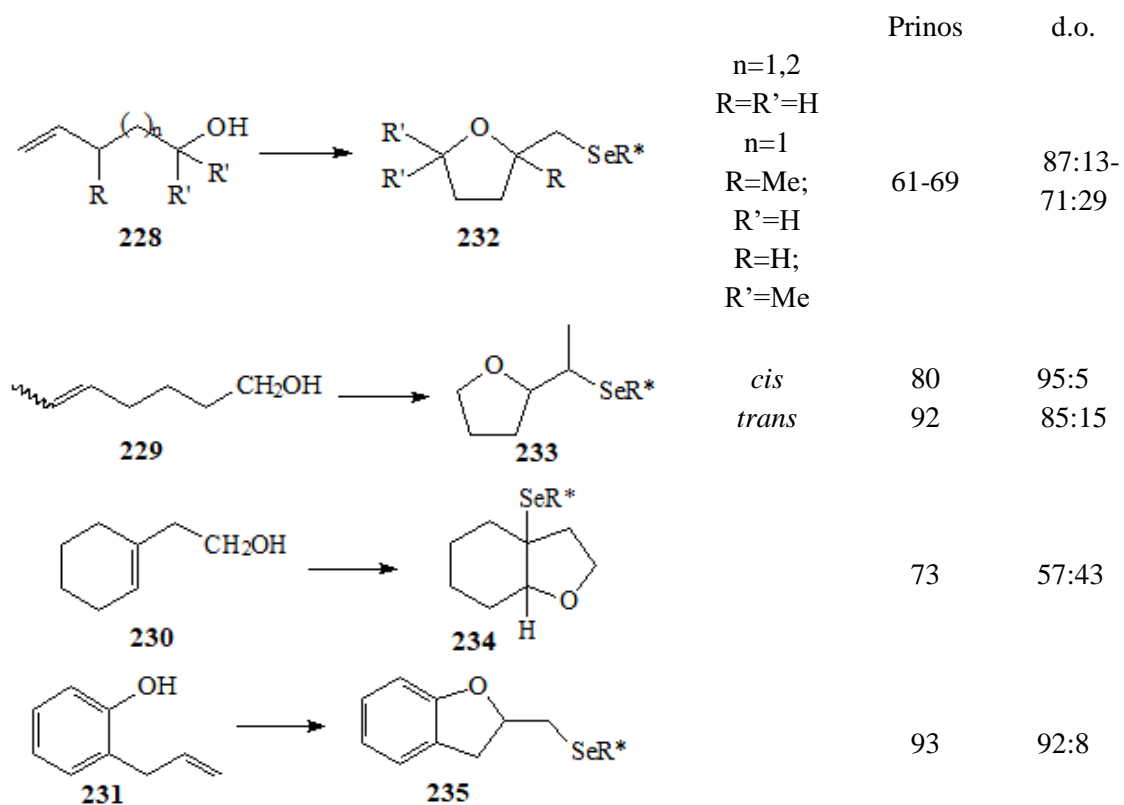


Slika 4. Elektrofилни selenski reagensi iz terpena

U vezi sa ovom klasom diselenida moguće je uopšteno zaključiti da je facijalna selektivnost produkovana od strane alifatičnih elektrofилnih selenskih reagenasa obično niža od one dobijene upotrebom reagenasa sa aromatičnim jezgrom.

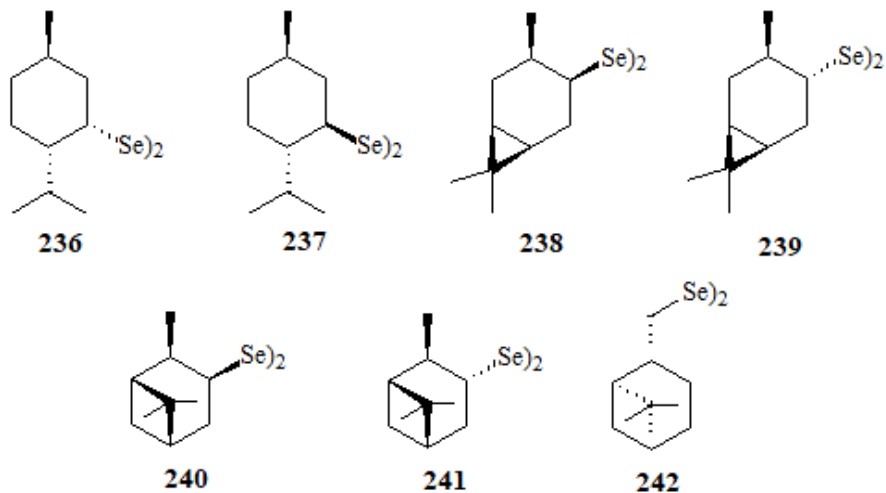
Tri hiralna diselenida **26**, **27** i **224** su dobijena polazeći od (1*R*)-(+)-kamfora **225** (Shema 58).¹²²⁻¹²⁴ Tretiranjem ovih diselenida sa SO₂Cl₂ u dihlormetanu dobijaju se odgovarajući selenil-hloridi koji se koriste *in situ* u ciklizacionim reakcijama (Shema 59).





Shema 62

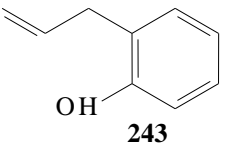
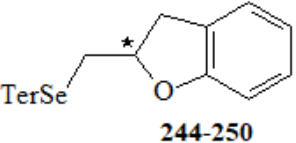
Sintetisani su i drugi optički aktivni reagensi, dialkil-monoterpenski diselenidi³¹¹ na bazi mentena (**236** i **237**), karena (**238** i **239**) i pinena (**240-242**) (Slika 5).



Slika 5. Dialkil-monoterpenski diselenidi

Primeri asimetrične selenociklizacije alkenola **243** pomoću dialkilterpenskih diselenida **236-242**, pri čemu nastaju tetrahidrofuranski derivati **244-250**, dati su u Tabeli 6. Nađeno je da se u ciklizacionim reakcijama najbolja dijastereoselektivnost postiže sa triflatnim kontra-jonom u prisustvu 2,5% metanola.^{363,364}

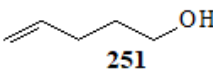
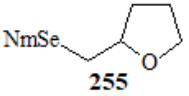
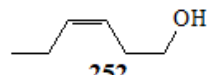
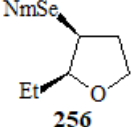
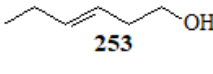
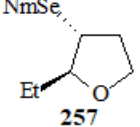
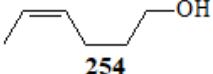
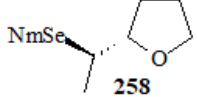
Tabela 6. Asimetrična ciklizacija alkenola **243** pomoću dialkilterpenskih diselenida

Alkenol	Diselenid	Proizvod	d.o.	Prinos (%)
 243	236	 244-250	244 70 : 30	57
	237		245 63 : 37	92
	238		246 52 : 48	55
	239		247 52 : 48	64
	240		248 52 : 48	87
	241		249 53 : 35	59
	242		250 52 : 48	83

Ter - terpenil

Najbolja dijastereoselektivnost je ostvarena u slučaju selenociklizacija sa (+)-dineomentil-diselenidom **236**. Rezultati ciklizacija alkenola **251-254** sa ovim diselenidom dati su u Tabeli 7.

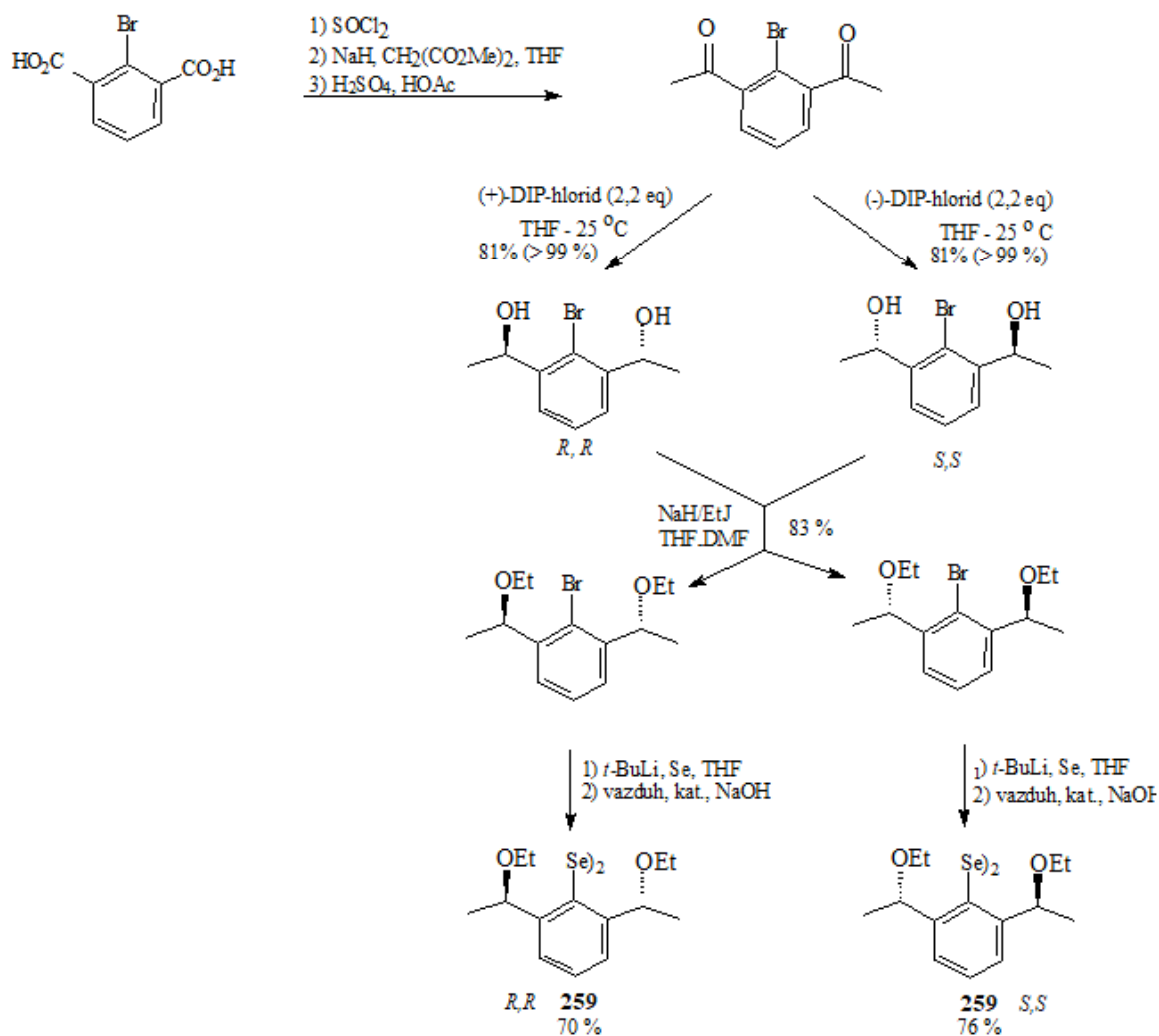
Tabela 7. Selenociklizacija alkenola pomoću (+)-dineomentil-diselenida **236**

Alkenol	Glavni proizvod	T (°C)	Vreme (h)	d.o.	Prinos (%)
 251	 255	-78	7	68:32	72
 252	 256	-78	7	-	-
		0	3	-	-
		30	3	-	-
 253	 257	-78	7	77:23	29
		30	24	56:44	12
 254	 258	-78	7	56:44	50

Nm - neomentil

(*R,R*)- i (*S,S*)-Bis[2,6-bis(1-etoksietil)fenil]-diselenid

(*R,R*)- i (*S,S*)-Bis[2,6-bis-(1-etoksietil)fenil]-diselenidi **259**, dobijeni postupkom^{107,108} prikazanim na Shemi 63, se tretiranjem sa bromom u dihlormetanu i AgOTf u metanolu prevode u odgovarajuće elektrofilne triflate.

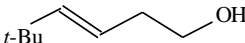
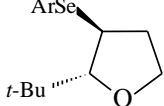
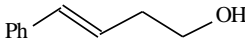
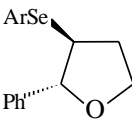
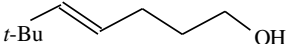
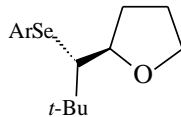
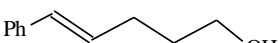
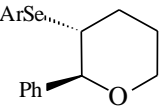
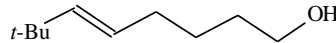
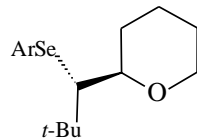
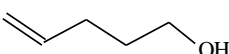
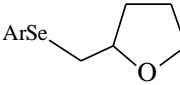
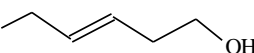
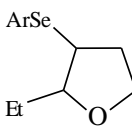


Shema 63

Ciklizacione reakcije sa (*R,R*)-reagensom **259**, izvedene u dihlormetanu na -78 °C u prisustvu 2,5% metanola,¹⁰⁸ prikazane su u Tabeli 8. Primeri 1, 3 i 5, 5-*endo*, 5-*egzo* i 6-*egzo* ciklizacija odigravaju se sa približno istim stepenom facijalne selektivnosti.

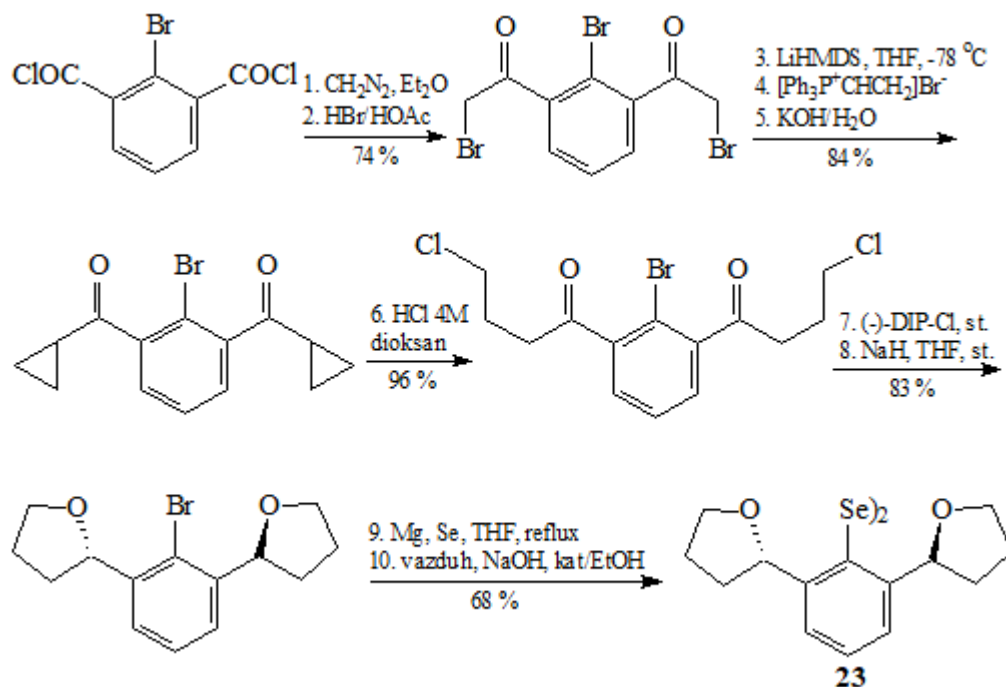
Iznenadjuća obrnuta facijalna selektivnost javlja se kada se *t*-butil-grupa zameni fenil-grupom (primer 2). Primer 4 pokazuje da se *6-endo* ciklizacija odvija sa najvišom selektivnošću, dok terminalni olefini i olefini sa malim alkil-supstuentima ciklizuju sa lošom selektivnošću (primeri 6 i 7).

Tabela 8. Asimetrična selenociklizacija alkenola pomoću reagensa (*R,R*)-259

Broj	Olefin	Glavni proizvod	d.o.	Prinos (%)
1			12:1	77
2			12:1	92
3			9:1	89
4			29:1	95
5			8:1	77
6			2,3:1	96
7			2:1	73

2,6-Bis[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]fenil-diselenid

Reagens 2,6-bis[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]fenil-diselenid (**23**), koji je analog prethodno opisanom, sintetisan je na način prikazan Shemom 64.¹¹⁰



Shema 64

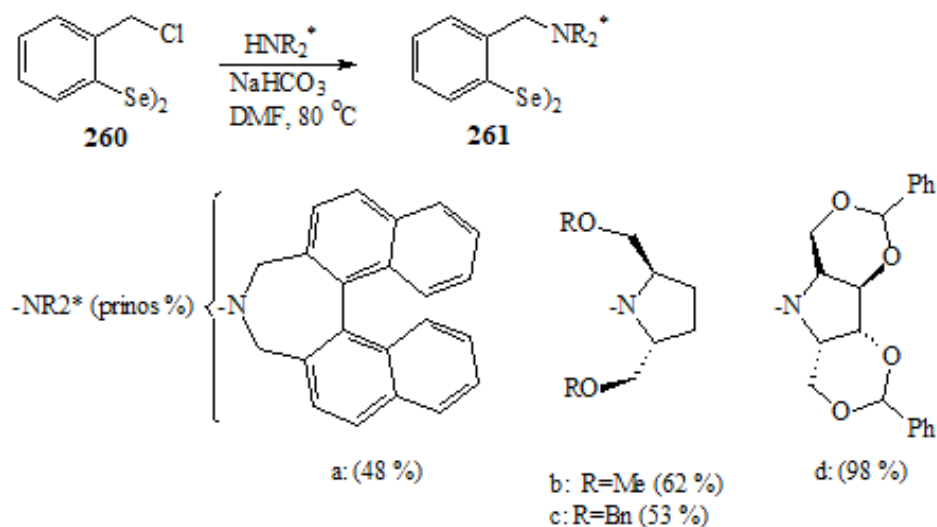
Primeri ciklizacija sa triflatnim derivatom ovog reagensa, dati u Tabeli 9, pokazuju viši stepen asimetrične indukcije u poređenju sa prethodno opisanim dietoksilovanim reagensom **259**. *trans-t*-Butil-supstituisani alkenol daje višu selektivnost, dok i nesupstituisani alkenol takođe pokazuje dobru selektivnost.

Tabela 9. Asimetrična selenociklizacija alkenola pomoću reagensa **259** i **23**

Alkenol	Glavni proizvod	d.o. (prinos %) sa 259	d.o. (prinos %) sa 23
		2:1 (96)	10:1 (84)
		9:1 (89)	15:1 (61)

Optički aktivni diselenidi sa tercijarnom amino-grupom

Optički aktivni amino-diselenidi **261a-d** su dobijeni iz di-(2-hlormetilfenil)-diselenida **260** i pogodnih hiralnih cikličnih amina (Shema 65).^{116,118} Diselenid **261d** pokazuje sintetičke prednosti jer se hiralni amin lako dobija iz D-manitola³⁶⁵ i u visokom prinosu kupluje sa diselenidom **260**.

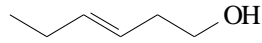
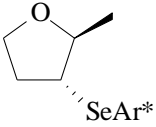
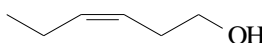
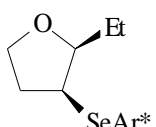
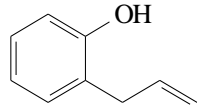
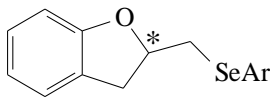
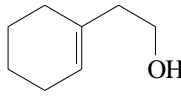
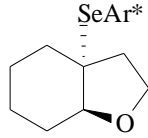


Shema 65

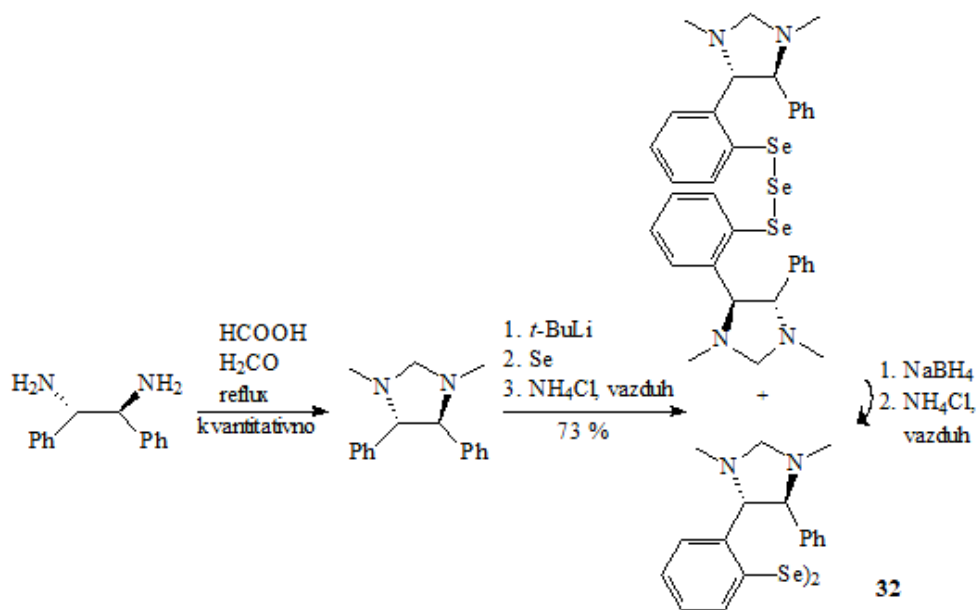
Glavni proizvodi, prinosi i diastereomerni višak u ciklizacionoj reakciji nekoliko nezasićenih alkohola pomoću heksafluorofosfata reagensa **261d** dati su u Tabeli 10.

Tabela 10. Asimetrična selenociklizacija alkenola pomoću reagensa **261d**

Alkenol	Glavni proizvod	Prinos (%)	de (%)
		n=1 100	22
		n=2 80	59
		R=Et 86	>98
		R=Ph 88	94

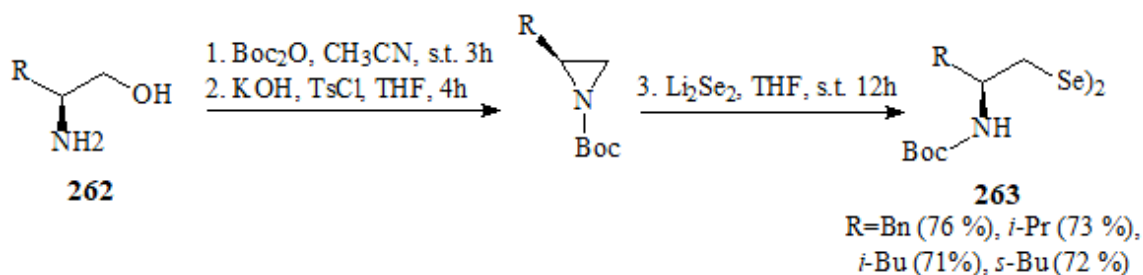
		86	>98
		71	56
		83	13
		62	13

Interesantan hiralni amino-diselenid **32** je sintetisao Wirth¹²⁸ polazeći od (1*S*,2*S*)-1,2-difeniletildiamina (Shema 66).

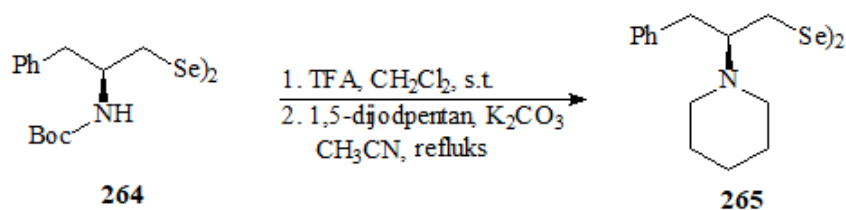


Shema 66

Braga^{366,367} je sintetisao jednostavan hiralni alifatični amino-diselenid **263** (Shema 67) iz odgovarajućeg β-amino-alkohola **262** i uspešno ga koristio kao katalizator u enantioselektivnim adicijama sa selektivnošću preko 99%. Iz selenida **264** se jednostavno dobija piperidinski diselenid **265** (Shema 68).



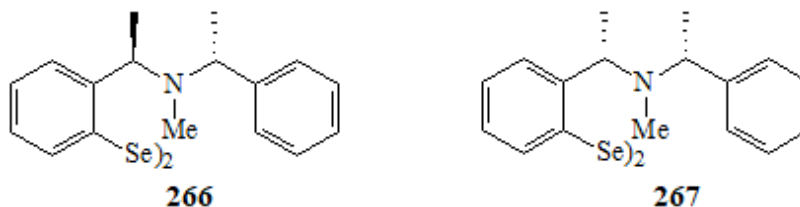
Shema 67



Shema 68

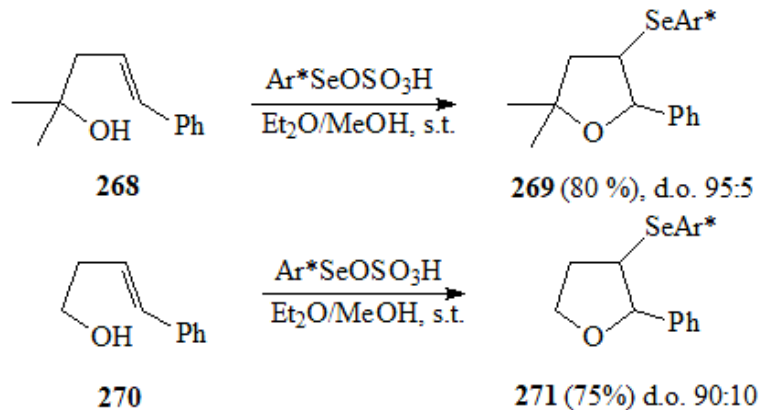
Hiralni amino-selenidi se mogu dobiti i iz α -amino-kiselina u jednom stupnju u prisustvu amonijum-tetratiomolibdata u vodi.³⁶⁸

Tiecco je iz komercijalno dostupnih prekursora sintetisao hiralne amino-diselenide **266** i **267** (Slika 6), koje je koristio u reakcijama metoksiselenovanja i hidrokiselenovanja, kao i ciklofunkcionalizacijama olefina.³¹⁷



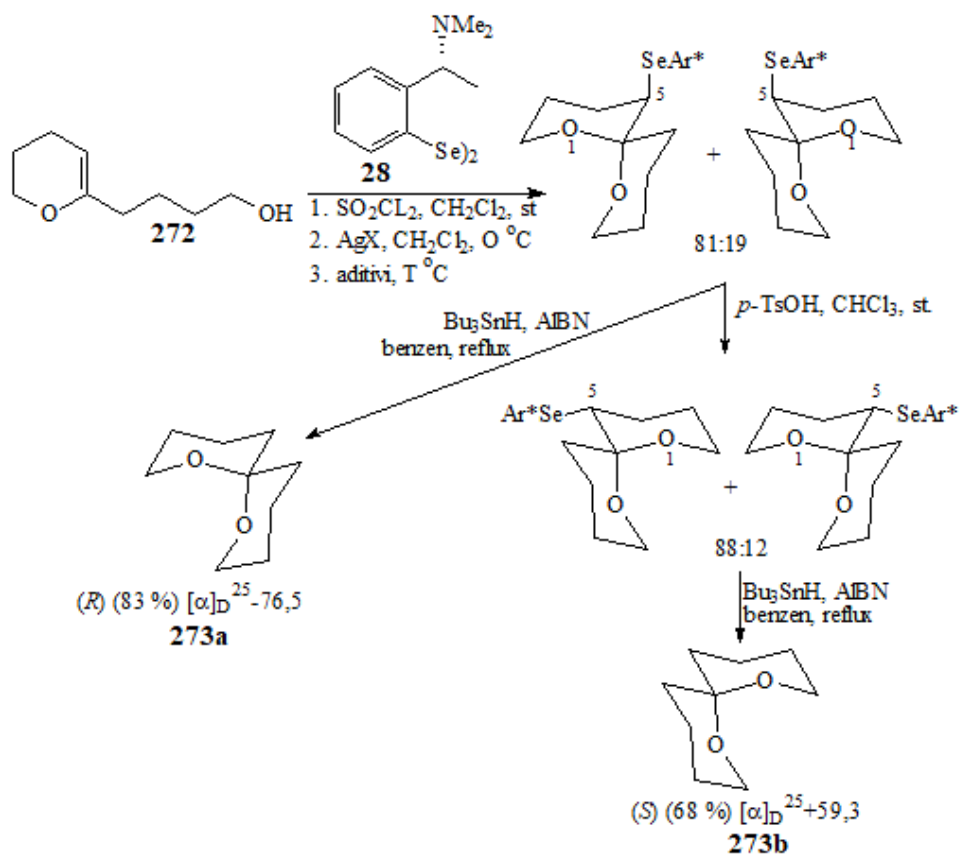
Slika 6. Hiralni amino-diselenidi

(*E*)-3-alkenoli **268** i **270** su tretirani sa stehiometrijskom količinom triflatnog derivata diselenida **266** u smeši dietil-etra i metanola 3:1. Nukleofilni rastvarač nije konkurent intramolekulskom procesu i dobijaju se samo tetrahidrofurani **269** i **271** (Shema 69).



Shema 69

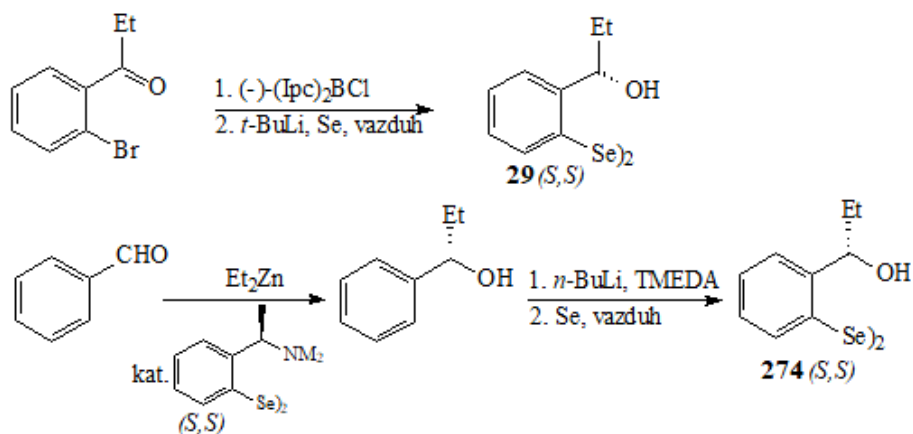
Oba enantiomera 1,7-dioksaspiro[5.5]undekana **273a,b**, glavne komponente feromona voćne mušice masline (*Bactrocea oleae*), sintetisana su intramolekulskom asimetričnom selenociklizacijom 4-(3,4-dihidro-2*H*-piran-6-il)-butan-1-ola **272** pomoću jednostavnog amino-diselenida **28** (Shema 70). Najbolji rezultati su dobijeni sa tetrafluoroboratnim derivatom diselenida.³⁶⁹



Shema 70

Di-[*o*-(1-hidroksipropil)fenil]-diselenid i srodni reagensi

(*S,S*)- **29**⁹⁶ i (*R,R*)-enantiomer **274** di-[*o*-(1-hidroksipropil)fenil]-diselenida dobijeni su reakcijama prikazanim u Shemi 71.³⁷⁰⁻³⁷²

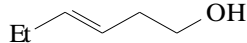
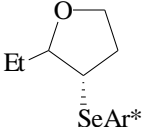
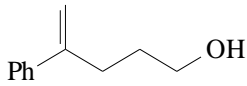
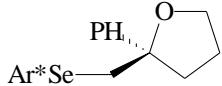
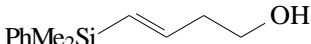
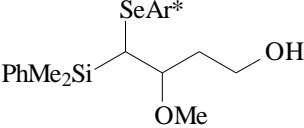
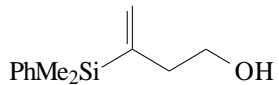
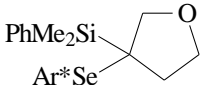
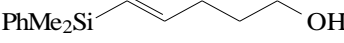
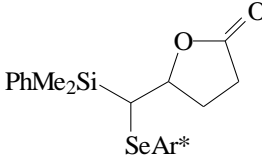


Shema 71

Da bi se dostigao visok prinos i efikasan hiralni transfer, ciklizacione reakcije ostvarene pomoću odgovarajućih triflata pripremljenih *in situ*, zahtevaju prisustvo metanola, koji izgleda stabilizuje selenirani-jon. Rezultati ciklizacionih reakcija ostvarenih pomoću reagensa **29** dati su u Tabeli 11.²⁹⁹

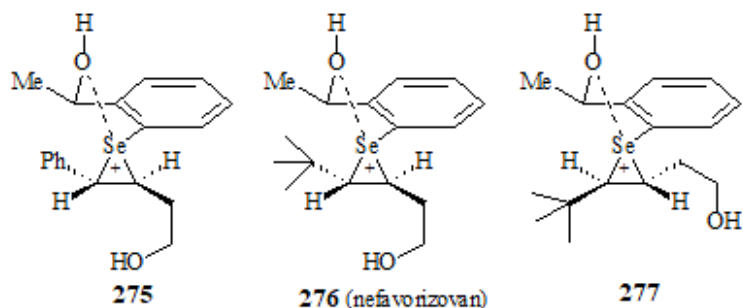
Tabela 11. Asimetrična selenociklizacija alkenola pomoću reagensa **29**

	Alkenol	Proizvod	Prinos (%)	<i>de</i> (%)
1			87	84
2			68	46
3			64	49

4			60	0
5			45	78
6			20	78
7			22	9
8			34	82

Ciklizacija različito supstituisanih homoalilnih alkohola (1-4, Tabela 11) odigrava se u *5-endo* modu. U slučaju fenil-derivata, *re*-napad selenijumskog elektrofila, praćen je *anti*-napadom nukleofila koji formira selenirani-jon **275** (Slika 7), dajući tetrahidrofuran sa (*R,R*)-stereohemijom na novoformiranom hiralnom centru. U slučaju *t*-butil-derivata *si*-napad selena je predominantan da bi se izbegle velike sterne interakcije, pa napad nukleofila na selenirani-jon **277** dovodi do inverzne konfiguracije u nagrađenom furanu (Slika 7).²⁹⁹

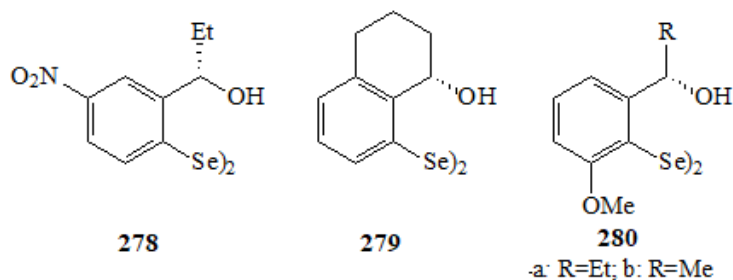
Cikloheksil-derivat daje 49% dijastereoselektivnosti, dok u reakcijama sa etil-derivatom nije primećena nikakva dijastereoselektivnost. Jedinjenje 5 (Tabela 11) vodi do formiranja asimetričnog tetrasupstituisanog ugljenikovog atoma sa dobrom dijastereoselektivnošću, što je teško postići drugim metodama. U ovom slučaju ciklizacija se odigrava u *5-egzo* modu i uključuje *si*-napad selena na alken što vodi do stabilnijeg selenirani-jona. *anti*-Napad nukleofila koji sledi daje (*R*)-konfiguraciju na benzilnom ugljenikovom atomu.



Slika 7

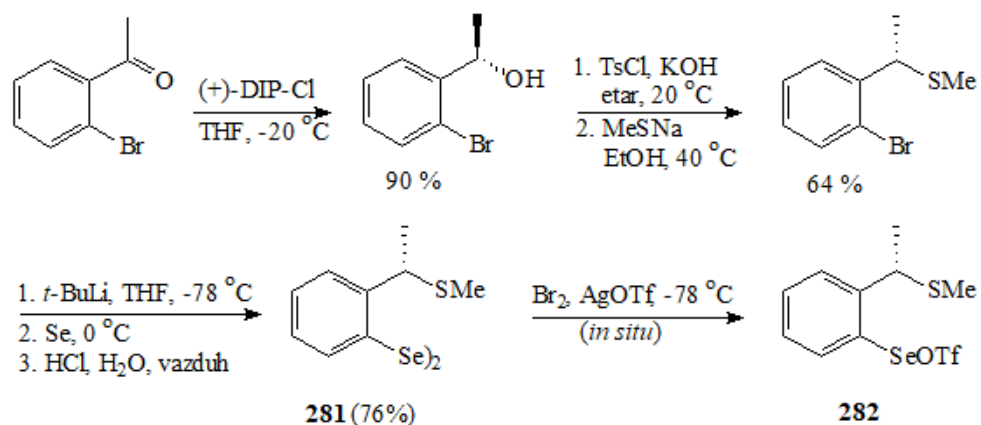
Različiti rezultati dobijeni su sa silil-supstituisanim supstratima: jedinjenje 6 daje samo adicioni proizvod (participacijom metanola), jedinjenje 7 pokazuje slabu diastereoselektivnost, dok se u slučaju 8 (Tabela 11) ciklizacija odigrava u *5-egzo* modu sa niskim prinosom ali visokom diastereoselektivnošću.

Neki srodni hiralni reagensi **278-280** su sintetisani u cilju istraživanja kako na diastereoselektivnost utiče menjanje elektrofilnosti selenijumovog katjona (uvođenjem dodatnih supstituenata u aromatičan prsten) ili smanjivanje konformacione fleksibilnosti reagensa u rigidnijim strukturama (Slika 8).^{127,373,374} Rendgenska strukturalna analiza je pokazala da u metoksilovanom reagensu **280b** postoji jaka interakcija između atoma selena i kiseonikovog atoma metoksi-grupe. U poređenju sa nemetoksilovanim reagensom primećena je povećana stereoselektivnost u ciklizacionim reakcijama ovog reagensa sa jedinjenjem 4 (Tabela 11).¹²⁷



Slika 8. Hiralni hidroksi-diselenidi

Sličan prethodno opisanima, diselenid koji sadrži sumpor, di-2-[(1*S*)-1-(metiltio)-etil]fenil-diselenid **281**, i odgovarajući triflat **282** sintetisani su po postupku prikazanom u Shemi 72 i uspešno korišćeni u selenociklizacionim reakcijama (Tabela 12).³²⁵



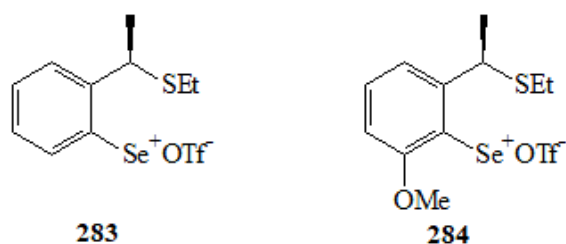
Shema 72

Tabela 12. Asimetrična selenociklizacija alkenola pomoću reagensa **282**

Alkenol	Proizvod	Vreme (h)	Prinos (%)	d.o.
		5	89	93:7
		6	88	93:7
		4	79	94:6
		3	56	4:1
		3	73	92:8
		4	89	3:1
		4	60	7:3

Rezultati u Tabeli 12 potvrđuju efikasnost ovog reagensa. Kompletna regioselektivnost i visoki prinosi su dobijeni, a dijastereoselektivnost je visoka u skoro svim slučajevima.³⁷⁵ Niska inicijalna temperatura je potrebna da bi se ostvarila dobra dijastereoselektivnost. 1,1- ili 1,2-Disupstituisani alkenoli daju bolji dijastereomerni odnos od monosupstituisanih, posebno ako je fenil-grupa prisutna. Dijastereomerni odnosi uopšteno su bolji od onih dobijenih sa selenskim reagensima koji sadrže kiseoničnu ili azotnu funkcionalnu grupu.

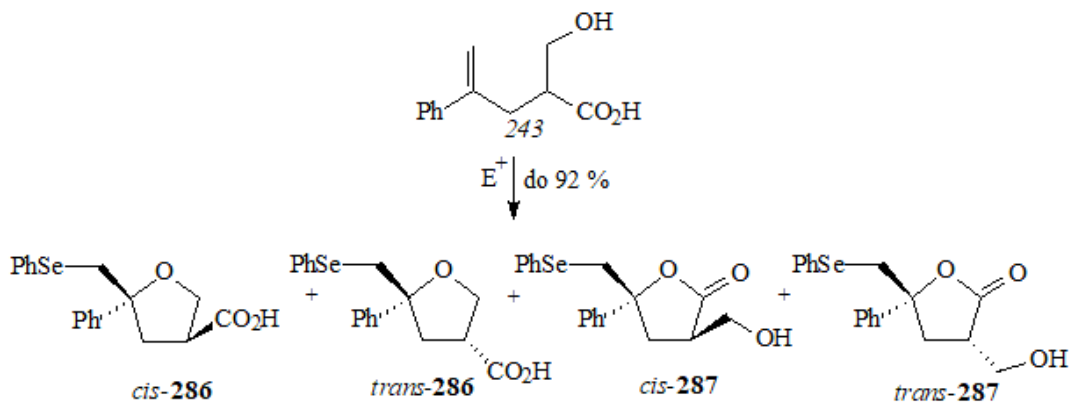
Slične reagense **283** i **284** je po istoj proceduri sintetisao Wirth (Slika 9).^{44,376,377}



Slika 9. Hiralni tioetarski selenski reagensi

Ove reagense je, pored ostalih selenskih elektrofila, koristio za ciklizaciju supstrata **285** sa hidroksilnom i karboksilnom grupom kao internim nukleofilom pri čemu *5-egzo* ciklizacijom mogu nastati dva različita heterocikla, tetrahidrofuran **286** ili lakton **287** (Shema 73).

Struktura selenskog elektrofila, njegov kontra-jon, rastvarači i eksterni aditivi koji se koordinuju za elektrofile, utiču na tok ove ciklizacije koji može biti diktiran u željenom pravcu izborom elektrofila i aditiva korišćenih u reakciji. Koordinacija elektrofila za aditiv i/ili jedan od internih nukleofila takođe utiče i na stereohemijski tok reakcije.^{44,256}

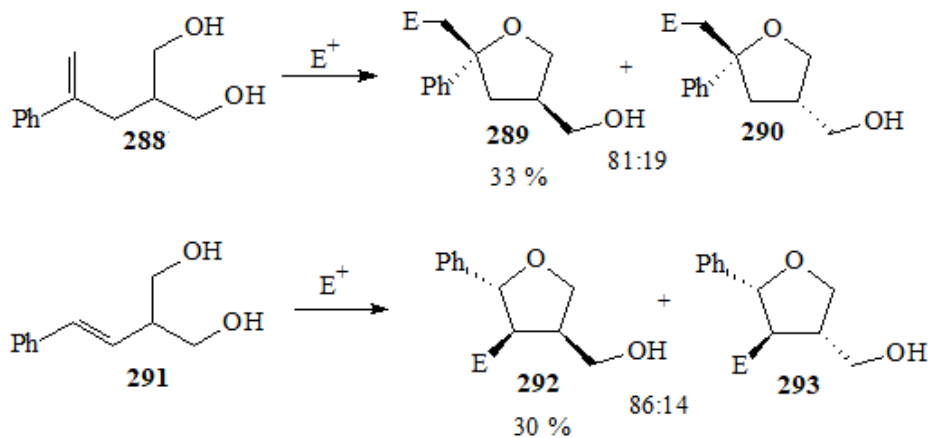


Elektrofil	Proizvodi	Rastvarač	286		287		Prinos (%)
			<i>cis/trans</i>	<i>cis/trans</i>	286/287		
29	287	Et ₂ O	-	79:21	0:100	40	
31	286^a, 287	Et ₂ O	30:70	85:15	50:50	77	
283	286, 287	THF	38:62	87:13	55:45	55	
284	286, 287	THF	41:59	70:30	60:40	48	
284	286^a	Et ₂ O	42:58	-	100:0	38	

^aTetrahidrofuranski proizvodi su izolovani kao metil-estri

Shema 73

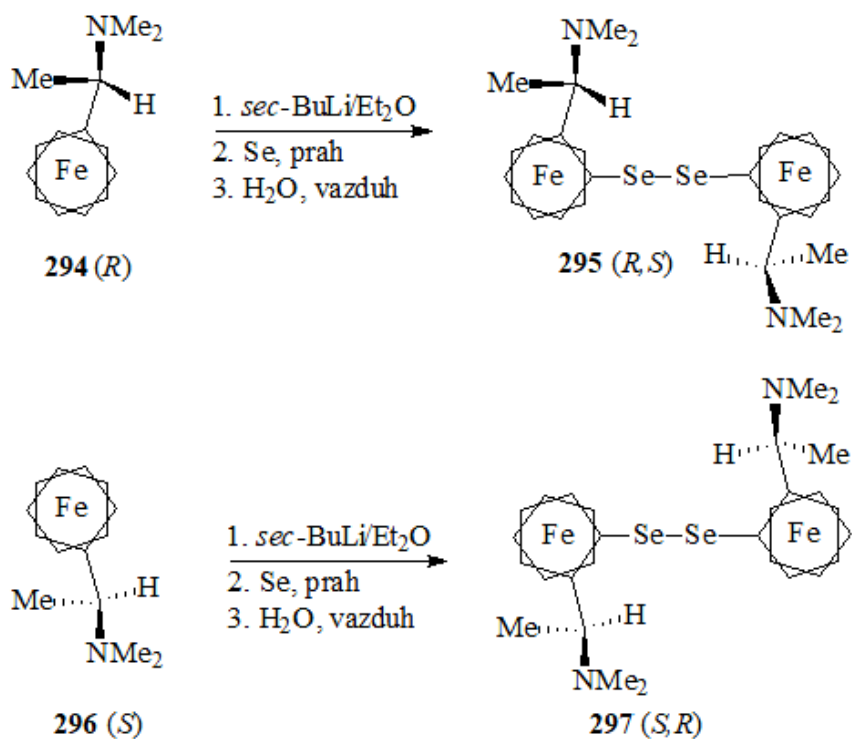
Jaka koordinacija elektrofila za drugu hidroksilnu grupu takođe može objasniti stereoselektivnost prilikom ciklizacija dva različita diola **288** i **291** pomoću reagensa **283** koja vodi do formiranja tetrahidrofurana **289** i **292** kao glavnih proizvoda (Shema 74).⁴⁴



Shema 74

Hiralni diferoceni-diselenidi

(*R,S*)-Diferoceni-diselenid **295** je sintetizovan u prinosu od 77% iz (*R*)-[1-(dimetilamino)etil]-ferocena **294**, dok je (*S,R*)-reagens **297** sintetizovan u prinosu od 80% iz (*S*)-ferocena **296** (Shema 75).^{111,113,378}

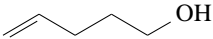
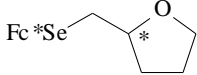

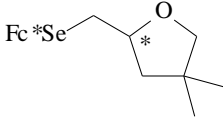
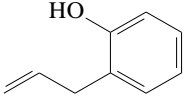
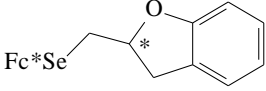
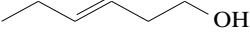
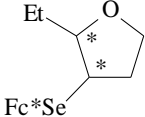
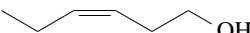
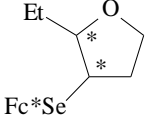


Shema 75

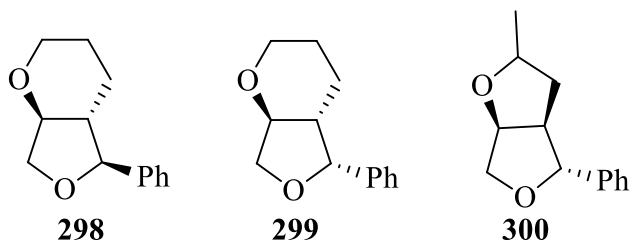
Asimetrične ciklizacione reakcije nekih alkenola, ostvarene pomoću odgovarajućeg elektrofilnog heksafluorfosfata diselenida **295**, prikazane su u Tabeli 13.^{112,379}

Tabela 13. Asimetrična selenociklizacija alkenola pomoću reagensa (*R,S*)-Fc*SePF₆

Alkenol	Proizvod	Prinos (%)	<i>de</i> (%)
		96	66

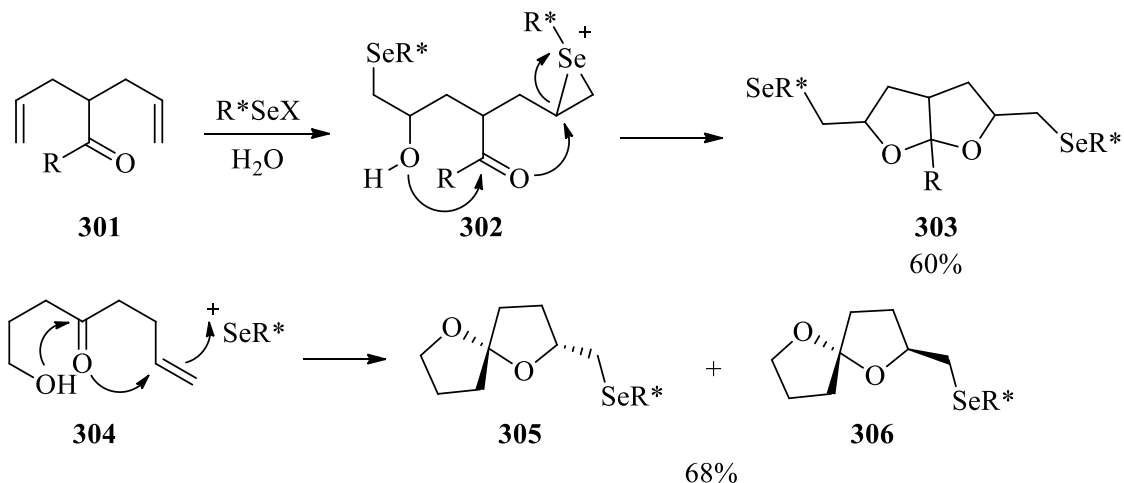
		97	98
		95	89
		87	22
		89	95
		83	34

Kompleksnija heterociklična jedinjenja mogu se sintetisati pomoću višestepenih sekvenci kao i direktnom dvostrukom ciklizacijom. U prvom primeru se od komercijalno dostupnog (*R*)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-karboksaldehida pomoću dve uzastopne selenociklizacije mogu dobiti enantiomerno čista jedinjenja **298**, **299** i **300** (Slika 10).³⁸⁰



Slika 10. Primeri jedinjenja dobijenih dvostrukom ciklizacijom (*R*)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioksolan-4-karboksaldehida

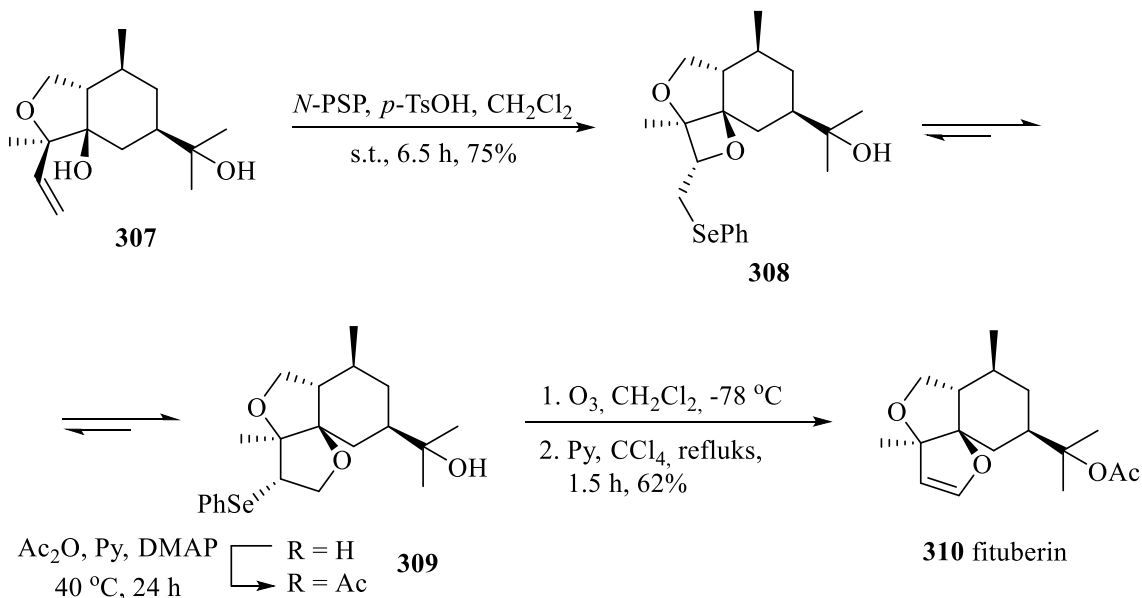
Još interesantniji je primer dobijanja perhidrofuro[2,3-*b*]ketona dvostrukom ciklizacijom bisalkenilketona **301** pomoću kamforilselenil-sulfata u prisustvu vode. Mehanizam podrazumeva prvo reakciju selenohidroksilacije koja dovodi do građenja intermedijera **302** koji zatim podleže dvostrukoj ciklizaciji dajući konačni biciklični proizvod **303** (Shema 76).³⁸¹ Sličnom procedurom su dobijeni enantiomerno čisti 1,6-dioksaspiro[4.4]nonani **305** i **306** polazeći od 1-hidroksi-7-en-4-ona **304** (Shema 76).³⁸²



Shema 76

Elektrofilne selenoeterifikacije su uspješno korišćene kao ključni korak u mnogim višestepenim sintezama prirodnih proizvoda i fiziološki aktivnih jedinjenja.³⁸³⁻³⁹⁴

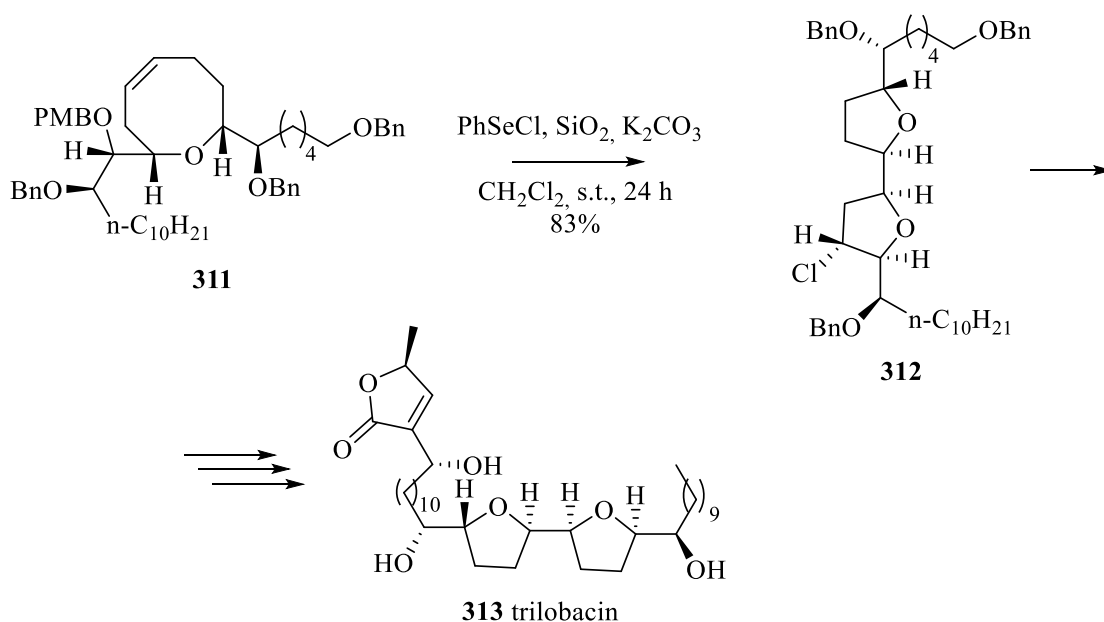
Na primer, u totalnoj sintezi fituberina, fitoaleksina iz biljaka roda *Solanum*, jedan od ključnih koraka je 4-egzo selenociklizacija homoalilnog alkohola **307** (Shema 77). Oksetan **308**, nastao kao kinetički proizvod, premeštanjem se pretvara u termodinamički tetrahidrofuranski 5-endo proizvod **309** preko regioselektivnog nukleofilnog *anti* otvaranja istog seleniranijum katjonskog intermedijera koji je nastao napadom sa *Si* strane dvostruke veze.³⁹⁵



Shema 77

Analogna ravnoteža je primećena između 5-egzo i 6-endo ciklizacije 3-hidroksi seleniranijum-jona.⁷⁰

Selenociklizacija je takođe korišćena za sintezu *eritro*-bis(2,2')tetrahidrofuranskog jezgra trilobacina **313**, bioaktivnog acetogenina iz indijanske banane *Asimina triloba* sa potencijalnom antikancerogenom aktivnošću.³⁹⁶ U ključnom koraku ove totalne sinteze, PhSeCl izaziva nukleofilni transanularni napad etarskog kiseonika **311** pri čemu nastaje oksonijum intermedijer, a zatim se nukleofilnim napadom Cl⁻ na C22 stvara intermedijer **312** koji se u nekoliko koraka konvertuje u ciljani proizvod trilobacin (Shema 78).

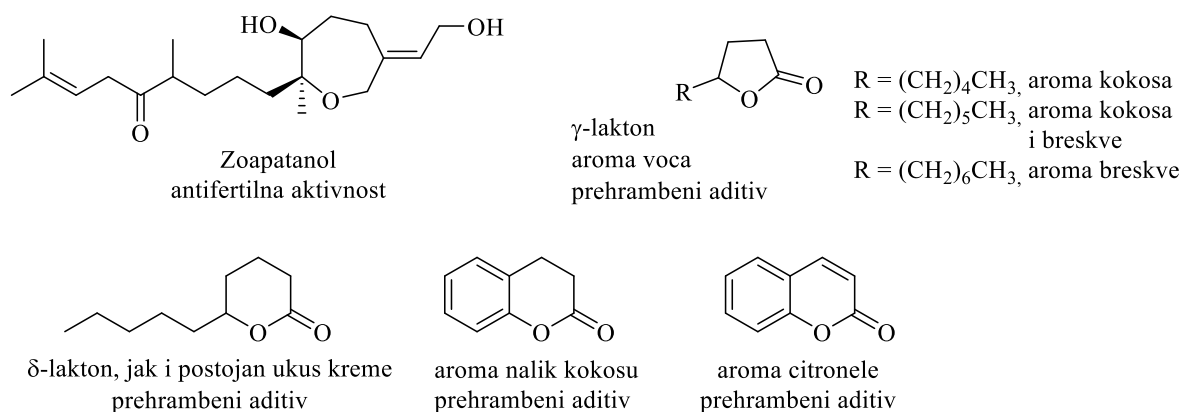


Shema 78

2.1.2. SELENOLAKTONIZACIJE

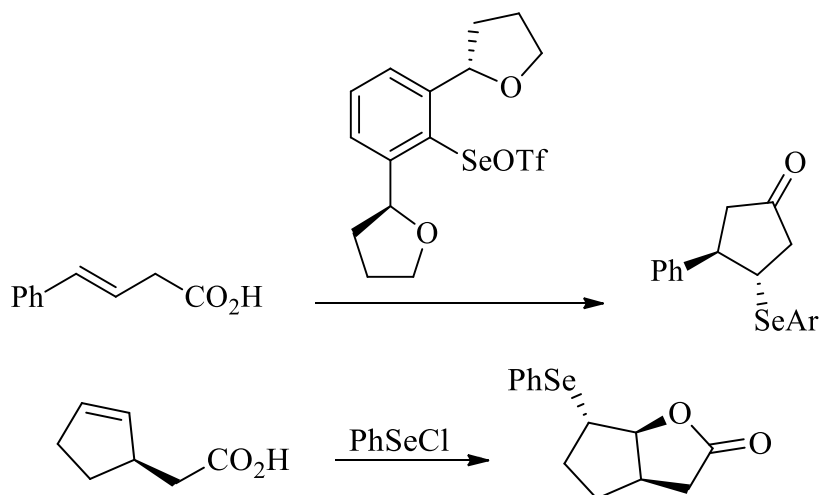
Ciklični etri i laktoni su dve najčešće strukturne jedinice u prirodi, ali i široko prisutne u oblastima agrohemijske, farmaceutike i polimernih materijala.³⁹⁷ Na primer, prirodni diterpenoidni oksepan zoapatanol (Slika 11) je izolovan iz listova meksičke zoapatle (*Montanoa tomentosa*) i pokazuje antifertilna svojstva.³⁹⁸ S druge strane, laktoni su uopšteno poznati zbog njihove voćne arome. Na primer, dekalakton tetrahidro-6-pentil-2*H*-piran-2-on,³⁹⁹ prirodni proizvod koji se nalazi u voću kao što je kokos i u mlečnim

proizvodima, je veoma tražen na tržištu jer je zbog svog mirisa i ukusa našao primenu kao aditiv hrani,⁴⁰⁰ ali i u kontroli štetoina.⁴⁰¹ Pored toga, zbog svog karakterističnog mirisa mnogi γ - i δ -laktoni se intenzivno koriste u proizvodnji kozmetičkih proizvoda i parfema.⁴⁰²



Slika 11. Ciklični etri i laktoni iz prirodnih proizvoda

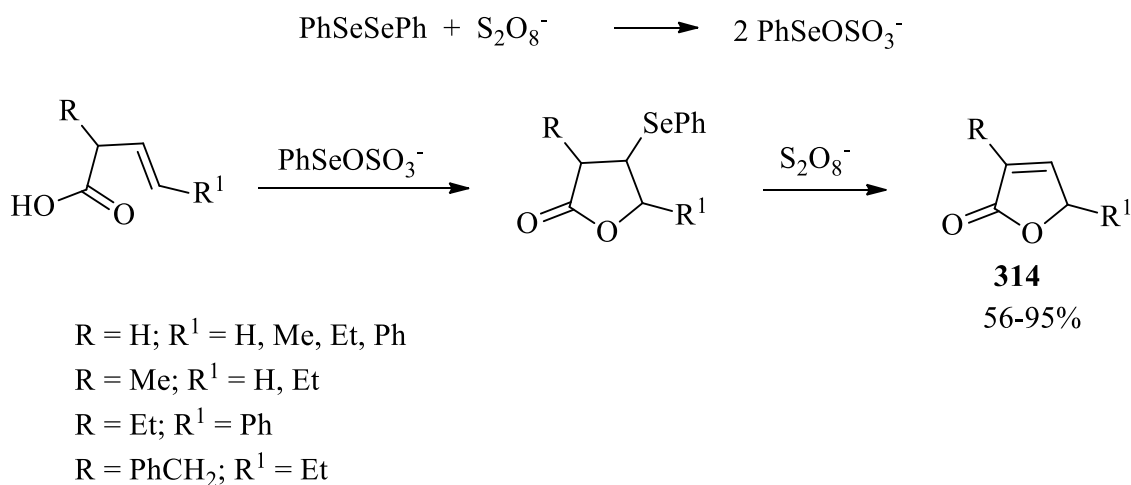
Reakcije ciklizacija nezasićenih karboksilnih kiselina pomoću selenskih reagenasa kojima se dobijaju laktoni nazivaju se selenolaktonizacijama. Za ove ciklizacije su uglavnom korišćeni elektrofilniji selenski reagenasi, kao što su fenilselenil-sulfat, fenilselenil *p*-toluensulfonat, fenilselenil *m*-nitrobenzenesulfonat, fenilselenil-acetat, i PhSe⁺ katjon dobijen fotoindukovanim razlaganjem ili elektrolizom difenil-diselenida. Neki primeri dati su u Shemi 79.⁴⁰³



Shema 79

Butenolidi **314** se dobijaju tretiranjem δ,γ -nezasićenih kiselina sa difenil-diselenidom i viškom amonijum-persulfata u acetonitrilu. Ova *5-endo* ciklizacija se odigrava pomoću fenilselenil-sulfata, a praćena je reakcijom nagrađenog fenilseleno laktona sa persulfatnim anjonom pri kojoj nastaju butenolidi (Shema 80).⁴⁰⁴

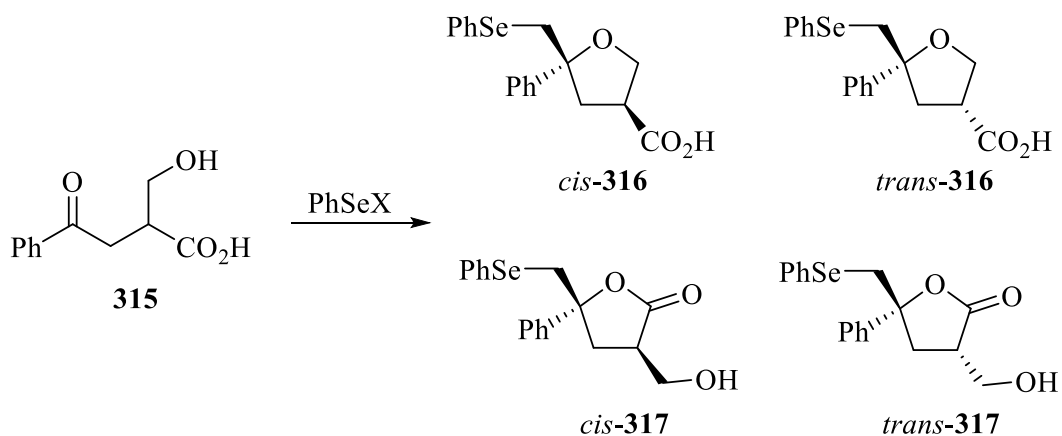
Reduktivno uklanjanje PhSe-grupe iz 3-fenilselenil butirolaktona može biti ostvareno i pomoću $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$.⁴⁰⁵



Shema 80

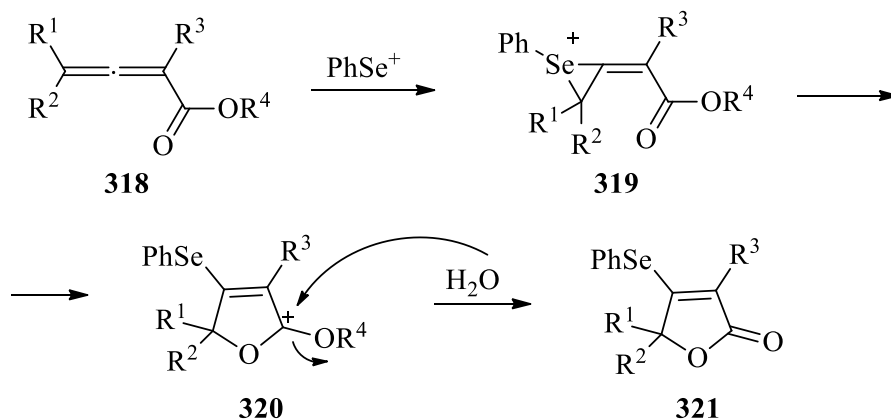
Gruttadauria je pokazao da su moguća dva pristupa u diastereoselektivnoj sintezi γ - i δ -laktona.⁴⁰⁶ Jedan je *5-* ili *6-endo* ciklizacija α - ili β -hidroksi kiselina pomoću elektrofilnih selenskih reagenasa, fenilselenil-halogenida. Drugi pristup podrazumeva hidroksiselenovanje α - ili β -hidroksi estara pri čemu dastaju 1,3-dioli koji *5-* ili *6-egzo* ciklizacijom uz pomoć silica gela daju željene laktone. Prinos i selektivnost zavise od prisustva supstituenata u supstratu (fenil ili alkil grupa na ugljenikovom atomu na koji se vrši nukleofilni napad), načina ciklizacije, kinetički ili termodinamički kontrolisanih uslova.

Ako u supstratu postoji više različitih pogodno pozicioniranih kiseoničnih nukleofila tokom selenociklizacije može doći do konkurencije između reakcije eterifikacije i laktonizacije. Faktori koji određuju ishod ovih reakcija su ispitivani na sintetisanom jedinjenju **315**, koje ima i hidroksilnu i karboksilnu grupu, sa različitim reaktantima i u prisustvu različitih aditiva (Shema 81).⁴⁰⁷



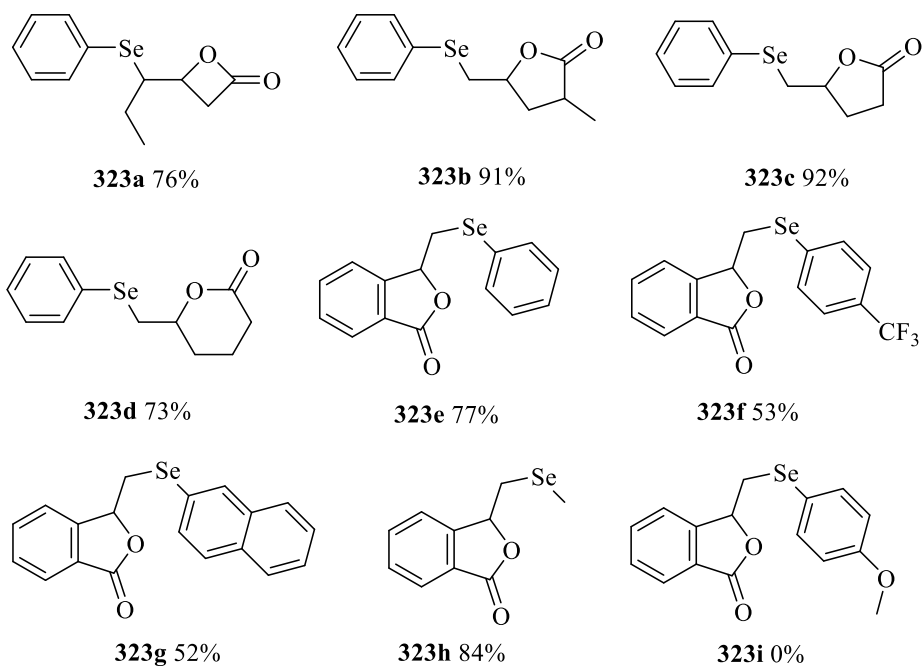
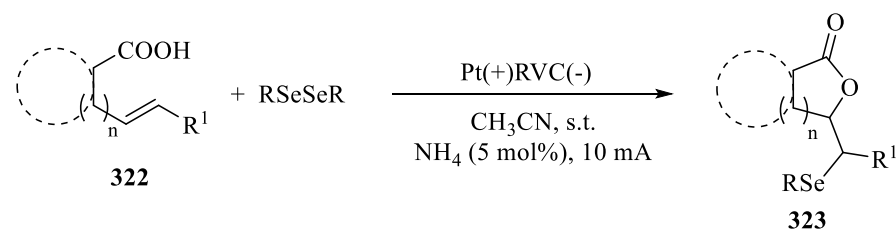
Shema 81

2,3-Alenoati **318** mogu podleći selenolaktonizaciji u prisustvu PhSeCl i vode (Shema 82).⁴⁰⁸ Predpostavlja se da se reakcija odigrava preko formiranja seleniranijum-jona **319** na elektrofilnijoj dvostrukoj vezi koji potom napada karbonilni kiseonik. Tako nagrađeni karbenijum-jon **320** onda reaguje sa molekulom vode dajući konačni proizvod **321**, posle intramolekulskog transfera protona i eliminacije molekula alkohola.



Shema 82

Elektrohemijska metoda koja je već prikazana za dobijanje cikličnih etara sa većim prstenovima je uspešno primenjena i kod ciklizacija različitih olefinskih kiselina (Shema 83).²⁹⁸ Ciklizacijom serije olefinskih kiselina **322** dobijeni su željeni proizvodi, 4-, 5- i 6-člani fenilselenometil supstituisani laktoni **323a-d**, u odličnim prinosima.

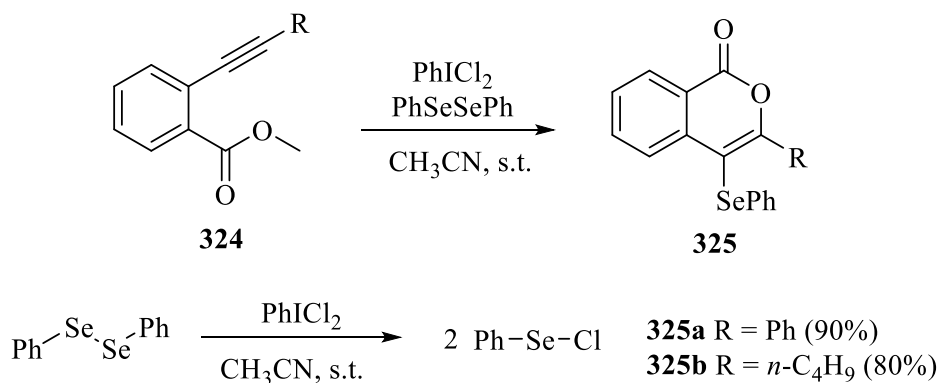


Shema 83

Ftalidi, biciklična jedinjenja koja sadrže γ -lakton anelovan sa aromatičnim prstenom, su sveprisutni strukturni motivi u prirodnim i bioaktivnim jedinjenjima.⁴⁰⁹ Istraživani su mnogi pristupi za njihovu sintezu,⁴¹⁰ ali je većina metoda imala nedostatke poput niskog prinosa, dugog reakcionog vremena i upotrebe skupih metalnih katalizatora. Ovi nedostaci se mogu prevazići primenom elektrohemijske metode.⁴¹¹ U tom smislu, 2-vinilbenzoeva kiselina **322** je podvrgnuta ciklizaciji sa različitim diselenidima (Shema 83). Tako, difenil-diselenid sa jakom elektron akceptorskom grupom, kao što je CF_3 , daje očekivani proizvod u zadovoljavajućem prinosu, dok difenil-diselenid sa kondenzovanim prstenovima daje ciljani proizvod u prinosu od 52%. Diselenidi sa alkil grupama reaguju dobro sa 2-vinilbenzoevom kiselinom dajući ciljani proizvod **323h** u prinosu od 84%.

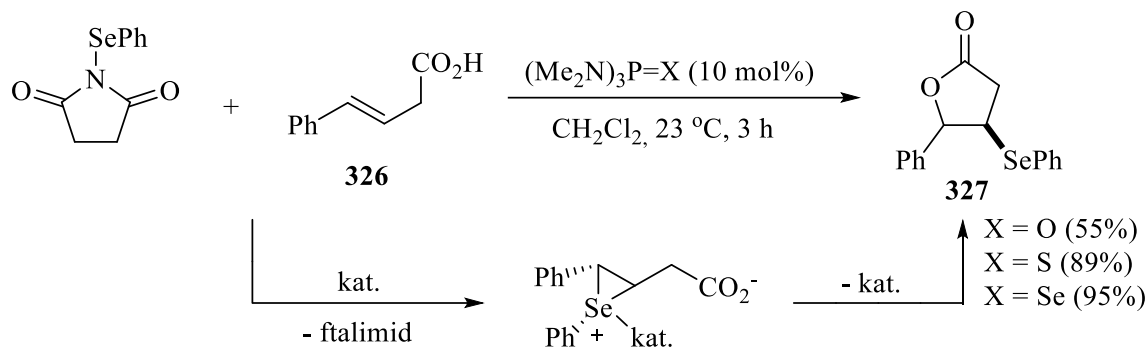
Međutim, u reakciji sa difenil-diselenidima sa elektron donorskom grupom (OMe) nije došlo do građenja željenog ciklizacionog proizvoda.

Regioselektivnom intramolekulskom selenociklizacijom alkinil benzoata **324** dobijaju se 4-phenilselena izokumarini **325** u odličnim prinosima (Shema 84).⁴¹² Elektrofилни PhSeCl se dobija *in situ* reakcijom difenil-diselenida sa hipervalentnim jodom (PhICl₂) u acetonitrilu, čime se izbegava direktna upotreba PhSeCl koji je osetljiv na vlagu.



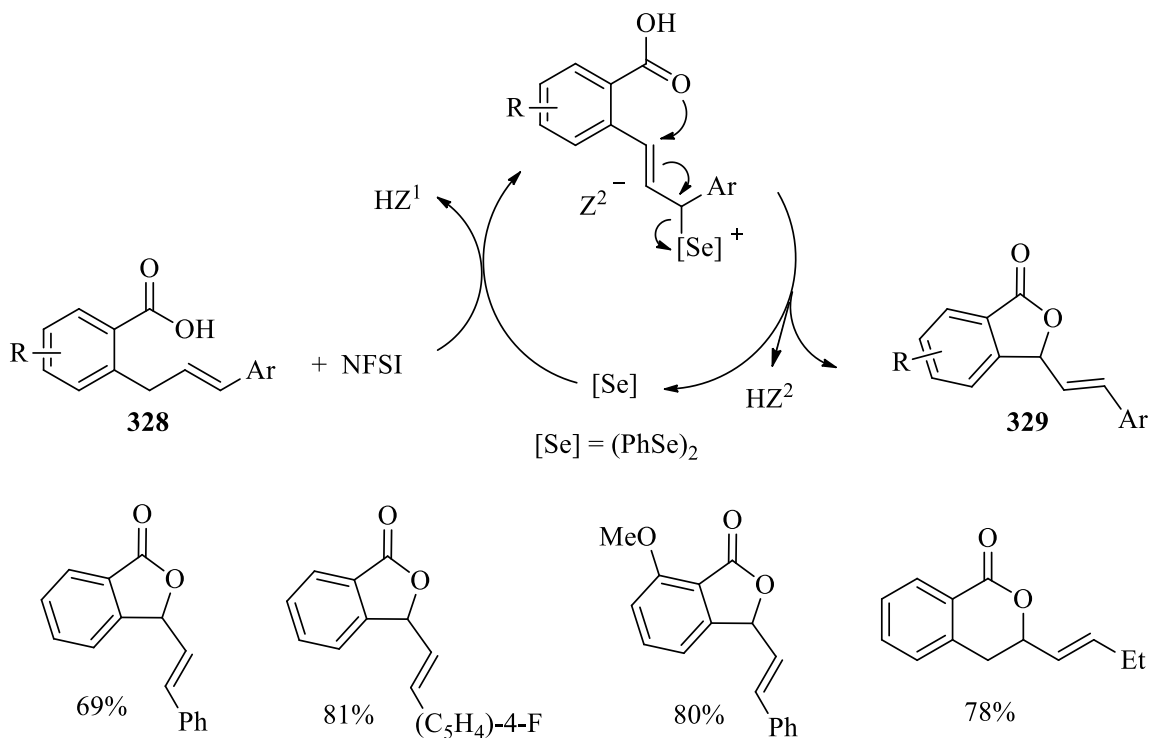
Shema 84

Do skoro je postojao veoma ograničen broj asimetričnih katalitičkih metoda dostupnih za direktno selenovanje jednostavnih alkena. Denmark je 2007. godine objavio suštinski primer halkogen-katalizovane selenociklizacije olefina.⁴¹³ Autori su pokazali da je aktivaciju selenskih elektrofila, kao što je *N*-PSP, moguće izvesti lako pomoću Lewis-ovih baza kao katalizatora. Ključni aspekt u pogledu katalitičkog potencijala ispitivanih Lewis-ovih baza bila je polarizabilnost njihovih donorskih grupa. U komparativnoj studiji heksametilfosfor-triamid (HMPA), heksametilfosfor-triamid (HMPAS) i heksametilselenofosfor-triamid (HMPASe) su korišćeni kao katalizatori u selenolaktonizaciji (*E*)-4-fenilbut-3-enske kiseline **326** (Shema 85). Teži homolozi HMPA su pokazali značajno veću katalitičku aktivnost, koja može biti objašnjena postojanjem jakih halkogen-selen interakcija između reaktanta i dotičnog katalizatora.



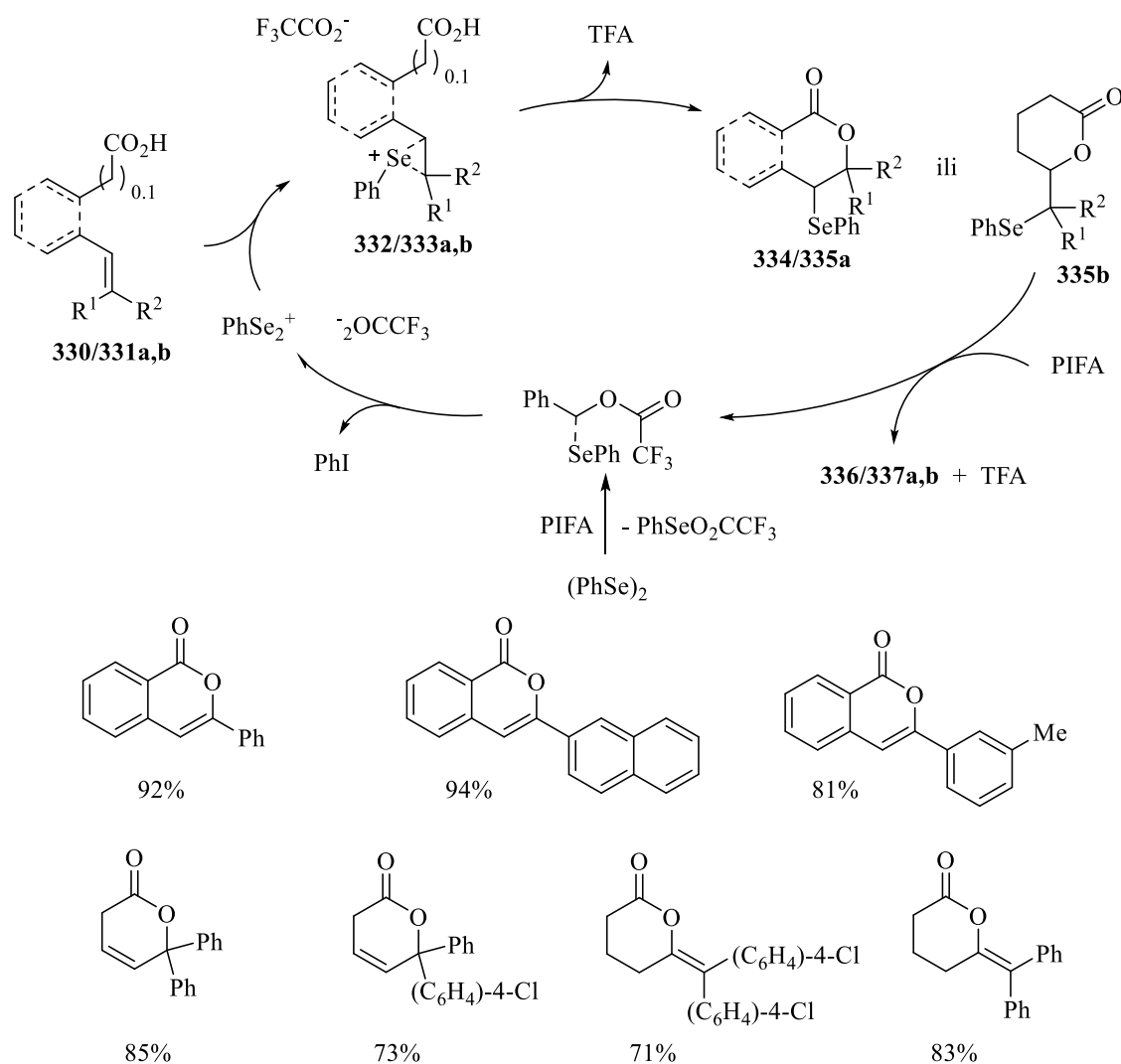
Shema 85

Breder je za intramolekulsku ciklizaciju *orto*-alilovanih benzoevih kiselina upotrebio selenokatalitički koncept,⁴¹⁴ kombinaciju difenil-diselenida (10 mmol) i *N*-fluorbenzensulfonimida (NFSI) (1 ekv.). Ciklizacija supstrata **328** se izvodi na sobnoj temperaturi pri čemu se dobijaju različiti izobenzofuranonski derivati **329** u prinosu od 39-81% (Shema 86). Međutim, značajno ograničenje ove metode je zahtev za postojanjem arilnog supstituenta na dvostrukoj vezi. Nasuprot tome, iz odgovarajućih alkilovanih analoga polaznog jedinjenja dobijaju se *6-egzo-trig* ciklizacioni proizvodi.



Shema 86

Sličnu strategiju je 2010. godine objavio Wirth sa saradnicima⁴¹⁵ za konverziju stilbenkarboksilnih kiselina **330** u odgovarajuće izokumarine **336** koristeći difenil-diselenid kao pre-katalizator (10 mol%) i bis(trifluoracetoksi)jodbenzen (1,2 ekv.) kao krajnji oksidant (Shema 87). Ciklizacioni proizvodi su dobijeni u prinosu od 81-99%.



Shema 87

Naredne godine je ista istraživačka grupa uspešno proširila metodologiju selenokatalizovane laktonizacije na seriju *6-endo-trig* i *6-egzo-trig* ciklizacionih reakcija γ,δ -pentenovih kiselina **331a** i δ,ϵ -heksenovih kiselina **331b** (Shema 87).⁴¹⁶ Najbolji rezultati su dobijeni sa kombinacijom difenil-diselenida (10 mol%) i

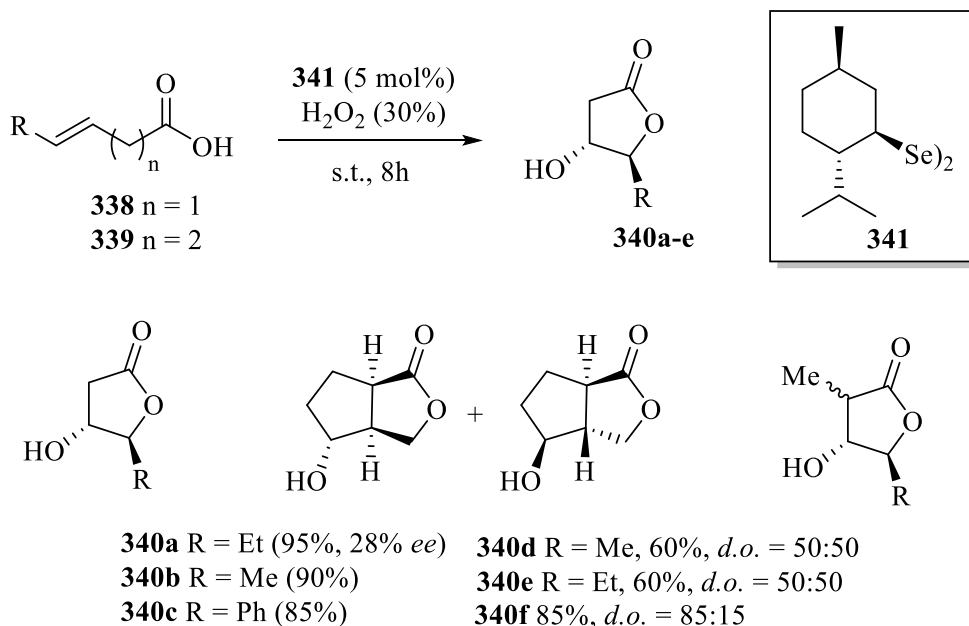
bis(trifluoracetoksi)jodbenzena (1 ekv.) u acetonitrilu uz ultrazvučno ozračivanje dajući ciljane proizvode **337a,b** u prinosu od 51-87%. Značajan preduslov za formiranje proizvoda u *6-endo-trig* ciklizacionoj seriji je prisustvo makar jedne aril grupe u δ -položaju od dvostruke veze.

Analizom reakcionih intermedijera u ovim reakcijama otkriveno je da konverzija supstrata **330** u proizvode **336** počinje formiranjem prelaznog selenoaciloksilovanog adukta **334/335**. Nakon nukleofugne aktivacije i eliminacije PhSe-grupe iz intermedijera **334**, laktonski proizvod **336** i selenokatalizator se oslobađaju. Pretpostavlja se da su ovi intermedijeri integralni deo operativnog katalitičkog ciklusa koji započinje sa inicijalnim formiranjem fenilselenil trifluoroacetata praćen njegovim elektrofilnim napadom na dvostruku vezu supstrata (Shema 87). Nagrađeni seleniranijum-jon **332/333** po svoj prilici podleže nukleofilnom otvaranju prstena pomoću blisko pozicionirane karboksilne grupe što dovodi do stvaranja adukata **334/335**. Konačno, PhSe-grupa se aktivira oksidantom pri čemu nastaju laktonski proizvodi i regeneriše se selenokatalizator.

Prva efikasna sinteza hidroksi laktona uz selenski katalizator pod protočnim uslovima je objavljena 2017. godine.⁴¹⁷ Ova metodologija je bazirana na oksidaciji funkcionalizovanih nezasićenih kiselina koja je praćena intramolekulskom ciklizacijom pomoću PhSeO₂H kao prekatalizatora za formiranje *in situ* PhSeO₃H reakcijom sa oksidantom. Reaktanti se mešaju pri brzini protoka od 0,1 mL/min na 25 °C i željeni laktoni se lako dobijaju nakon automatskog prečišćavanja u roku od 50 min. Ovom metodom je u visokom prinosu dobijeno 13 proizvoda velike čistoće i odličnog diastereomernog odnosa.

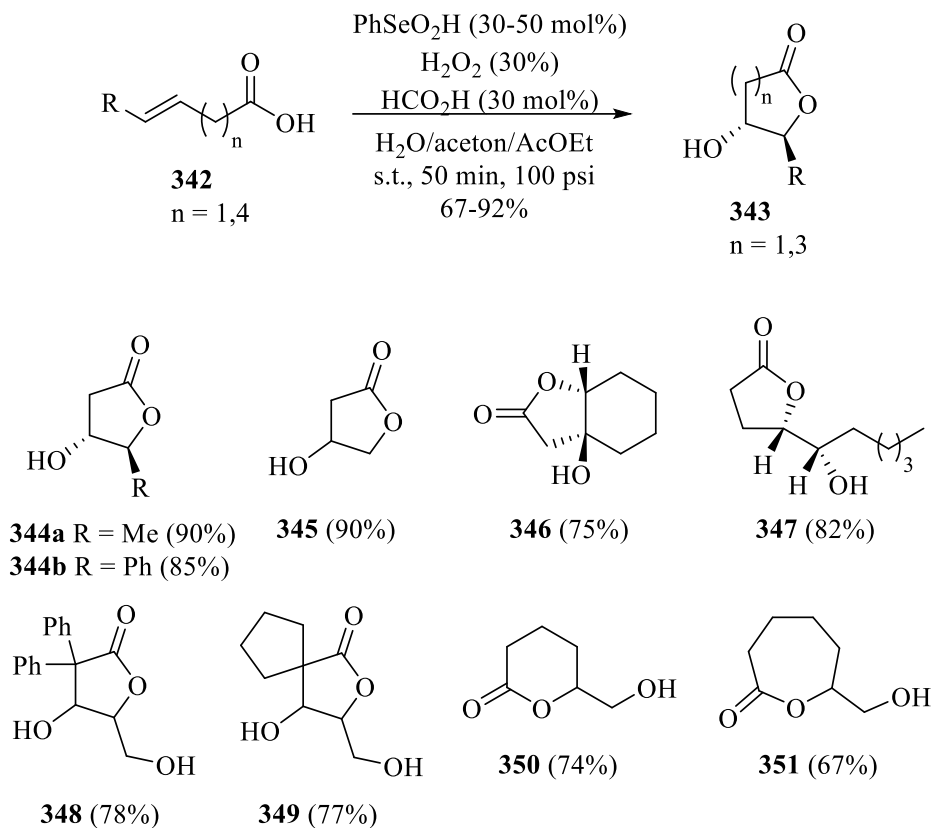
Iste godine je Santi objavio strategiju za dobijanje hidroksi-funkcionalizovanih γ -butirolaktona iz nezasićenih kiselina.⁴¹⁸ Upotrebio je difenil-diselenid (5 mol%) kao prekatalizator u prisustvu vodonik peroksida za reakciju epoksidacije i otvaranja prstena α,β -**338** i γ,δ -**339** nezasićenih kiselina i posle 8 sati na sobnoj temperaturi dobio laktone **340** u prinosu od 60-90% (Shema 88). Kada se upotrebi hiralni pre-katalizator dimentil diselenid **341**, (*E*)-heksenova kiselina se konvertuje u odgovarajući γ -butirolakton **340a** u prinosu od 95% i sa enantiomernim viškom od 28%. Prvi korak ove reakcije je oksidacija diselenida vodonik peroksidom i formiranje seleninske kiseline, a zatim perseleninske kiseline koja onda prenosi kiseonik na dvostruku vezu dajući epoksidni intermedijer.

Epoksidni intermedijer podleže intramolekulskom nukleofilnom napadu kiseonika iz kiseline dajući odgovarajuće heterocikle.



Shema 88

Inspirisani odličnim rezultatima dobijenim u Se-katalizovanim oksociklizacijama nezasićenih kiselina, Santi i saradnici su dizajnirali aparaturu za kontinualnu protočnu sintezu koju su uspešno koristili za dobijanje hidroksi-funkcionalizovanih laktona iz nezasićenih kiselina.⁴¹⁹ Koristili su benzenselekinsku kiselinu (10 mol%) kao prekatalizator koji je oksidovan *in situ* do benzenperseleninske kiseline pomoću H_2O_2 . Na taj način dobijeno je 16 različitih laktona u prinosu od 67-92% (Shema 89), uključujući i 5-hidroksi-4-dekanolid **347**, feromon parazitske ose roda *Nanosia*, u prinosu od 82%. Koristeći integrisani kontinualni protočni sistem sa četiri paralelna reaktora pripremljeno je 22 mmol (prinos 74%) prirodnog proizvoda 3-hidroksi- γ -butirolaktona velike čistoće i sa produktivnošću od 6 g/dan. Povraćaj katalizatora i neizreagovanih jedinjenja je uspešno ostvaren posle reakcije ispiranjem AmberLyst/silica gel kolone korišćene za trapovanje Se-katalizatora i polaznih materijala sa etanolnim NH_4OH (5% v/v).



Shema 89

2.2. SELENOCIKLIZACIJE UZ FORMIRANJE C-N VEZE

Azotovi heterocikli su važan strukturni fragment u obilju prirodnih, biološki aktivnih jedinjenja, kao što su alkaloidi. Osim što su i sami značajni bioaktivni delovi molekula, azotovi heterocikli su važni intermedijeri u sintezi složenijih, farmakološki aktivnih jedinjenja. Praktičan i pogodan put do ovih složenih prstenastih struktura je svakako formiranje veze ugljenik-azot, kroz intramolekulsku ciklizaciju, uz upotrebu organoselenskih reagenasa. Tako dobijeni organoselenski derivati su takođe bioaktivna jedinjenja koja mogu naći primenu u medicinskoj hemiji i dizajniranju lekova.

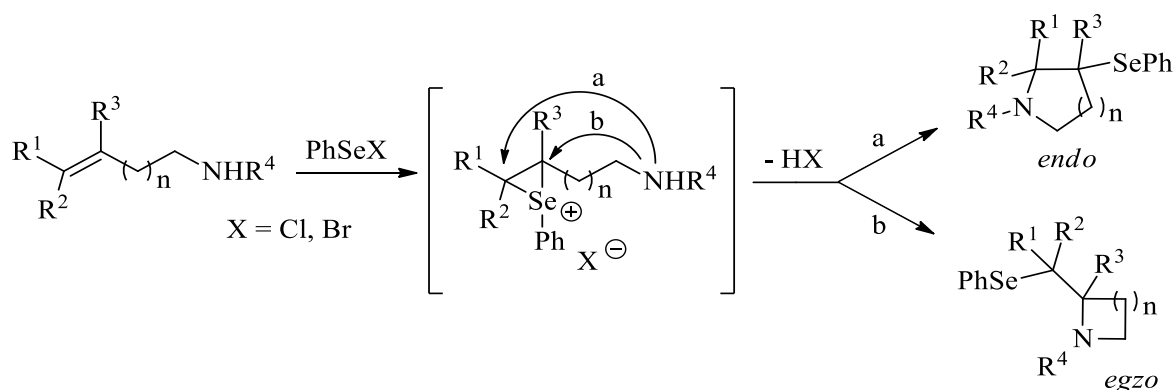
Heterociklične grupe koje sadrže azot su veoma važni gradivni elementi u mnogim prirodnim proizvodima i biološki važnim sistemima. Pristup nizu raznovrsno funkcionalizovanih jedinjenja je presudan u otkrivanju lekova i iz tog razloga su jednostavne nove metodologije za formiranje C-N veze u poslednjih nekoliko decenija

opsežno istraživane. Među različitim vrstama reakcija formiranja prstena, one koje se zasnivaju na reakciji elektrofilnog reagensa sa alkenom koji sadrži prikladno pozicioniranu nukleofilnu grupu su svakako najkorisnije. Reakcije ciklizacije pomoću selenskih reagenasa obezbeđuju lak pristup širokom spektru heterocikličnih jedinjenja uopšte, a posebno onima koja sadrže kiseonik i/ili azot kao heteroatom. Međutim, primeri formiranja intramolekulske C-N veze su ređi u poređenju sa opsežno proučavanim slučajevima formiranja C-O veze.^{6,9,13} Kod ciklizacija nezasićenih supstrata koji sadrže unutrašnje azotove nukleofile oni mogu biti amini, amidi, laktami, ali i imini, oksimi, hidrazoni i mnoga druga azotova jedinjenja.⁴²⁰

Shodno tome, ovaj deo monografije će se fokusirati na selenom indukovane i/ili katalizovane ciklofunkcionalizacije nezasićenih supstrata sa internim azotovim nukleofilom, ilustrujući i raznovrsnu sintetičku primenu ovih reakcija u sintezama prirodnih proizvoda i drugih biološki aktivnih jedinjenja koja su od farmakološkog značaja.

2.2.1. INTRAMOLEKULSKA AMINOSELENOVANJA

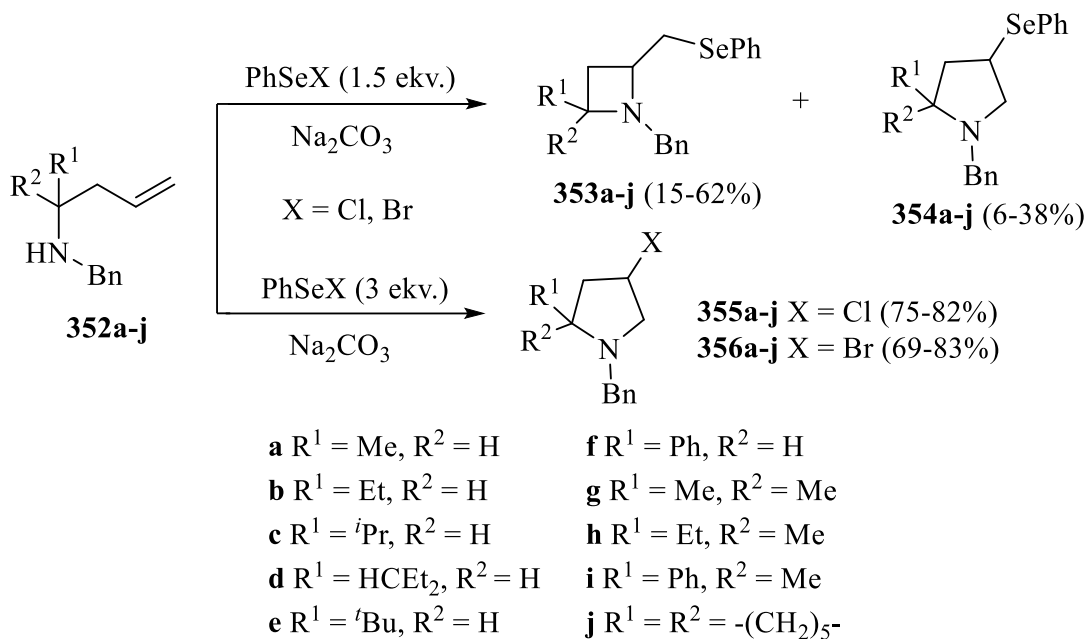
Mehanizam ciklizacije nezasićenih supstrata, koji poseduju funkcionalne grupe sa azotom, pomoću selenskih reagenasa, započinje formiranjem intermedijernog seleniranijum-jona iz alkena i selenskog elektrofila PhSeX, praćenog nukleofilnim napadom internog azotovog nukleofila sa suprotne strane. Mogući načini ciklizacije, *endo* (a) ili *egzo* (b), zavise najviše od relativnog položaja nukleofila i dvostruke veze u početnom alkenu (Shema 90).



Intramolekulsko aminoselenovanje alkena se obično odigrava sa visokom regio- i stereokontrolom, pod blagim reakcionim uslovima. U nekim slučajevima se mogu dobiti različiti regioizomeri, jednostavnim odabirom uslova koji favorizuju kinetički ili termodinamički kontrolisanu reakciju.

Ciklizacije alkenil amina

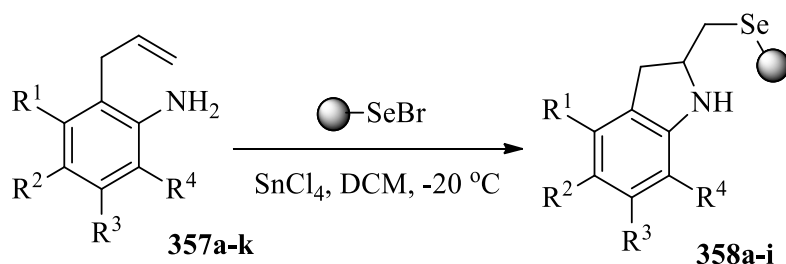
Berthe i saradnici su opisali zanimljivu selenociklofunkcionalizaciju homoalilnih benzilamina **352a-j** u azetidine **353a-j** ili pirolidine **354a-j**.⁴²¹ Ciklizacija je izvedena sa PhSeCl ili PhSeBr na sobnoj temperaturi u DCM ili MeCN (Shema 91). Sterne smetnje prisutne na α -ugljenikovom atomu favorizuju formiranje azetidina, ali u prisustvu 3 ekv. fenilselenil-halogenida izolovani su halopirolidini **355a-j** i **356a-j**.



Shema 91

Nicolaou i saradnici su u sintezi indolina **358a-k** primenili lako izvodljivu i sa visokim prinomom (do 95%) selenociklizaciju supstituisanih *o*-alil anilina **357a-k** pomoću PhSeBr na polimernoj podlozi u prisustvu SnCl₄ (Shema 92).⁴²²

Pod datim reakcionim uslovima može se pripremiti širok spektar proizvoda. Samo supstrati **357j** i **357k** ciklizacijom ne daju odgovarajuće indoline. Izgleda da prisustvo OMe i NO₂ grupe zahteva drugačije reakcione uslove.

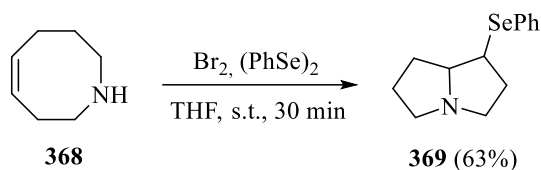
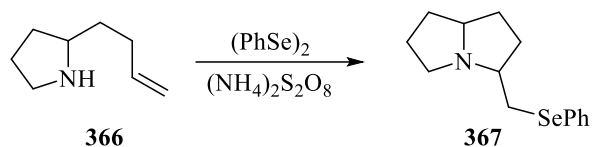
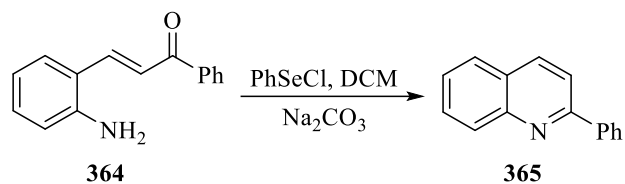


- | | |
|---|--|
| a (89%) R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H | g (89%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = Br |
| b (85%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = Me | h (95%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = CN |
| c (92%) R ¹ = R ³ = Me, R ² = R ⁴ = H | i (95%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = CO ₂ Me |
| d (92%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = ^t Bu | j (0%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = NO ₂ |
| e (86%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = F | k (0%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = OMe |
| f (94%) R ¹ = R ³ = R ⁴ = H, R ² = Cl | |

Shema 92

Franck i saradnici su opisali regioselektivnu selenociklizaciju homoalilnih amina **359a-h** do azetidina **360a-h** ili pirolidina **361a-h** (Shema 93).⁴²³

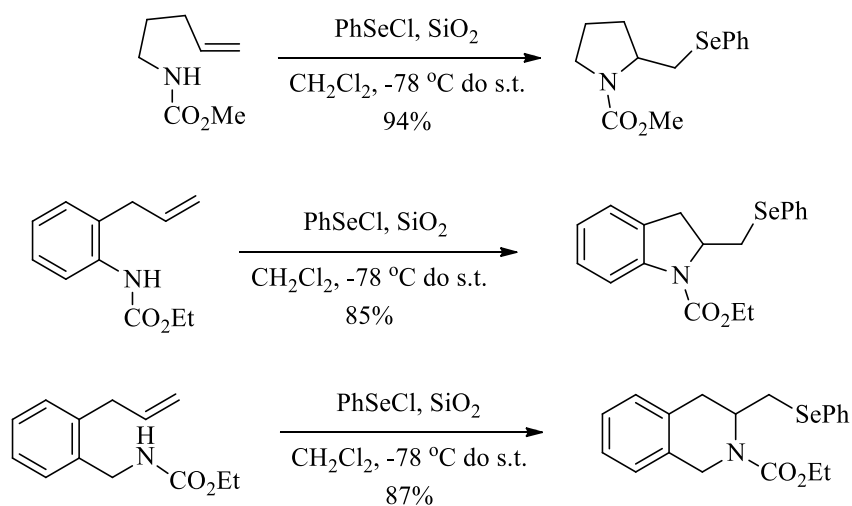
U prvoj fazi, azetidini **360a-h** su dobijeni *4-egzo-trig* ciklizacijom kao smeša *cis/trans* izomera. Prinosi **360a-h** su rasli sa veličinom supstituenata R¹ i R². Zanimljivo je da tokom hromatografije sirovog proizvoda na silica gelu dolazi do kiselo-katalizovane izomerizacije azetidina **360a-h** u pirolidine **361a-h**. Takođe, u slučaju kada je fenil grupa uvedena u δ-položaj favorizovana je *5-endo-trig* selenociklizacija **362a-h**, pa se pirolidini **363a-h** dobijaju direktno (55-88%).



Shema 94

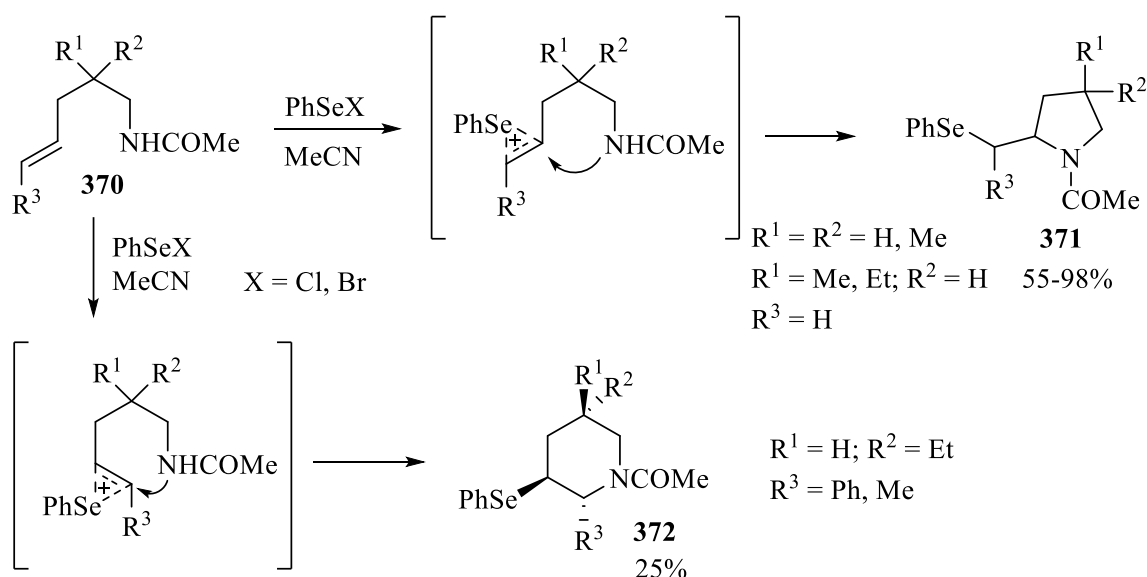
Ciklizacije *N*-zaštićenih amina

Jedan od prvih primera selenociklizacije nezasićenih jedinjenja sa internim azotovim nukleofilima je objavio Clive sa saradnicima⁴²⁸ i primetio da primarni amini slabo reaguju pod ovim uslovima, dok amini sa elektron privlačnom grupom na atomu azota lako ciklizuju. Takođe je primetio da dodatak silica gela povoljno utiče na ciklizacioni process. Primeri koji obuhvataju različite karbamate prikazani su u Shemi 95.^{428,429}



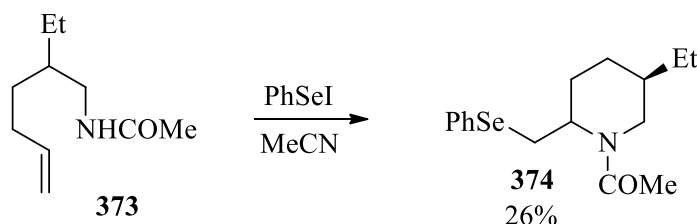
Shema 95

N-alkenilamidi u reakciji sa fenilselenil-halogenidima mogu dati derivate pirolidina ili piperidina, što zavisi od upotrebljenih reakcionih uslova, odnosno od kinetičke ili termodinamičke kontrole reakcije. *N*-(4-Pentenil)acetamidi **370** ciklizuju u pirolidinske proizvode **371**. Supstituenti na C2 položaju pentenil grupe povećavaju prinos, kao i upotreba PhSeBr umesto PhSeCl. Prisustvo supstituenta na terminalnom olefinском atomu ugljenika dovodi do formiranja derivata piperidina **372** (Shema 96). Prisustvo silica gela kao aditiva olakšava proces ciklizacije.⁴³⁰



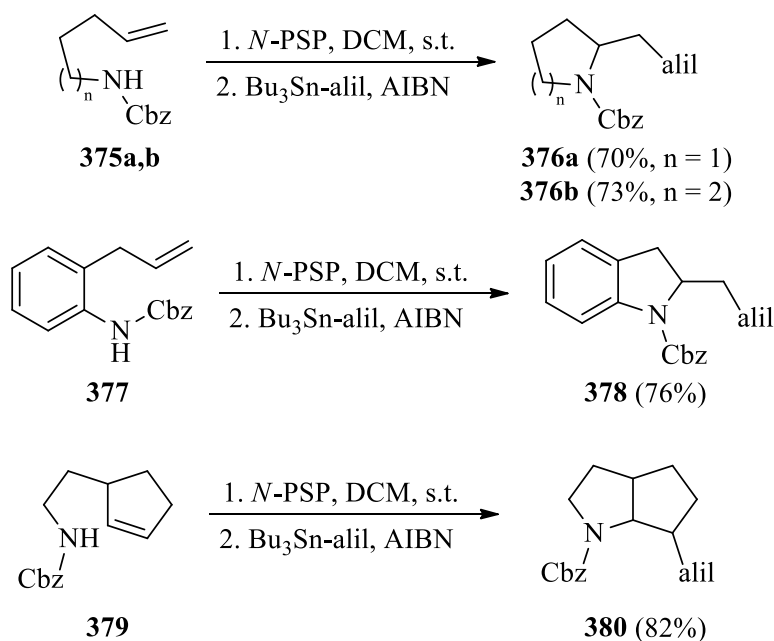
Shema 96

N-(2-Etilheks-5-enil)acetamid **373**, samo u reakciji sa PhSeI kao reagensom daje isključivo odgovarajući derivat piperidina **374**, ali u malom prinosu (Shema 97).⁴³⁰



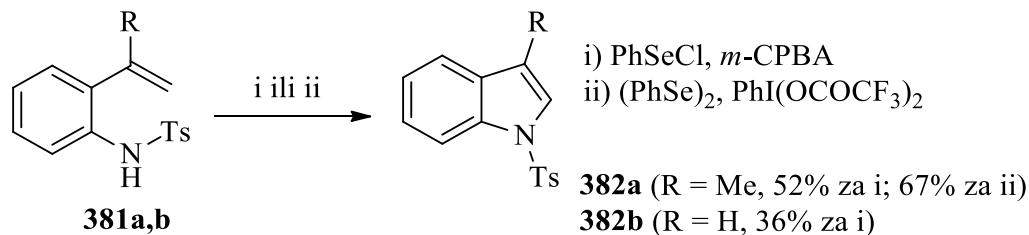
Shema 97

Webb i saradnici su opisali postupak za intramolekulsko ureidoselenovanje dvostrukih veza u strukturno različitim *N*-zaštićenim aminima.⁴³¹ Posle reakcije sledi alilno deselenovanje (Shema 98). Intramolekulska ciklizacija supstrata **375a,b**, **377** i **379** postignuta je korišćenjem dobro poznatog Nicolaou-ovog regensa, *N*-fenilselenoftalamida (*N*-PSP). U drugom koraku, alilna grupa se uvodi korišćenjem tri-*n*-butilalikalaja u prisustvu radikalskog inicijatora, AIBN. Na taj način je iz *o*-alilanilina **377** dobijen indolin **378**. Svi proizvodi ciklizacije, **376**, **378** i **380**, izolovani su u dobrim do visokim prinosima.



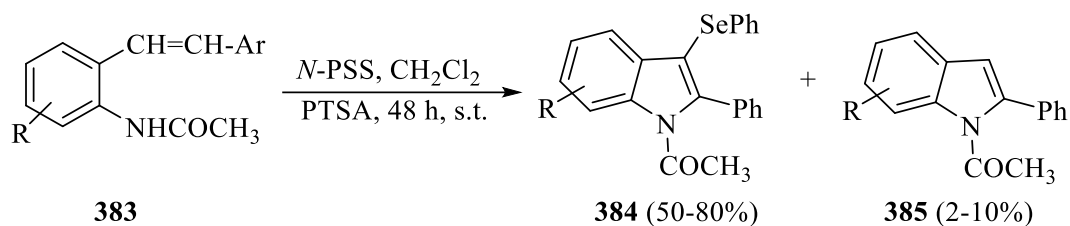
Shema 98

Indoli se mogu sintetisati intramolekulskom ciklizacijom pomoću PhSeSePh ili PhSeCl pod oksidativnim uslovima (Shema 99).⁴²⁴ Kada je 2-*izo*-propenilanilid **381a** tretiran sa PhSeCl , a zatim sa *m*-CPBA, tozilindol **382a** je izolovan u prinosu od 52%. U reakciji sa PhSeSePh , u prisustvu $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ kao oksidansa, izolovan je indol **382a** u prinosu od 67%. Indol **382b** je izolovan u manjem prinosu (36%).



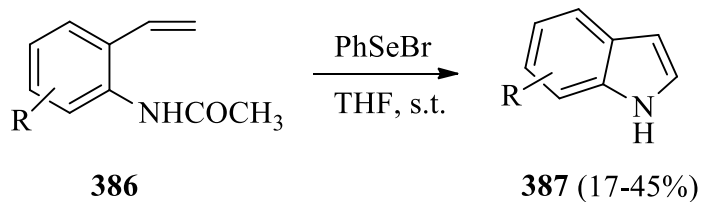
Shema 99

Elektrofilni selenski reagensi u reakcijama sa 2-stirilacetanilidima **383** ciklizacijom i simultanom selenoeliminacijom daju odgovarajuće 2-fenil-3-fenilselenoindole **384** i 2-fenilindole **385**. Reakcioni uslovi sa najboljim prinosom dati su u Shemi 100.⁴³²



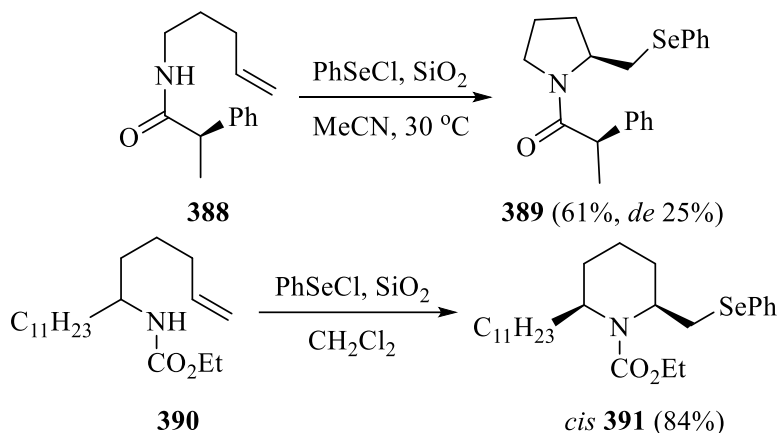
Shema 100

2-Vinilacetanilidi **386** sa 2 ekv. PhSeBr direktno daju odgovarajuće indole **387**. Pretpostavlja se da nakon selenociklizacije dolazi do spontanog deselenovanja i naknadne hidrolize karbamata oslobođenim HBr (Shema 101). Prinosi reakcije su slabi i mogu dosegnuti samo do 40%, i to ako se COCH₃ grupa zameni sa COCF₃.⁴³²



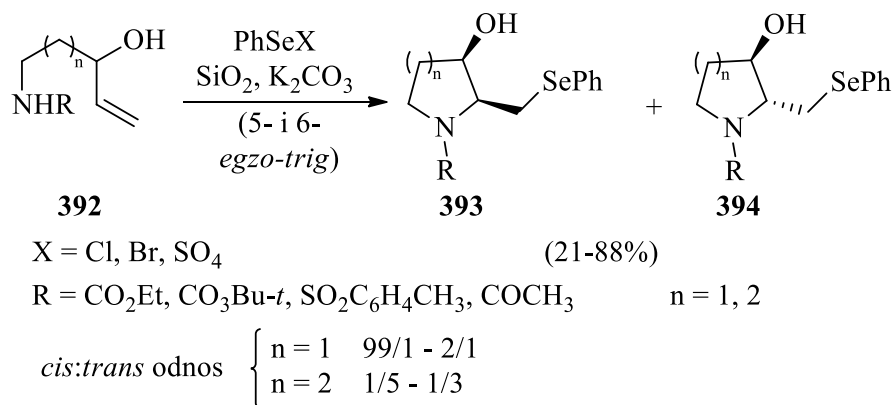
Shema 101

Dobro je poznato da ciklizacija nezasićenih amida i karbamata pomoću fenilselenil-halogenida daje pirolidine i piperidine u visokim prinosima, ali stereoselektivna selenociklizacija ovih supstrata je slabo istraživana. Ninoi⁴³³ je objavio da optički aktivan pentenil-amid **388** sa PhSeCl daje pirolidin **389** kao ciklični proizvod sa 25% dijastereomernog viška, dok je Clive⁴²⁹ objavio da 5-heksenil-karbamat **39** sa istim selenskim reagensom daje samo *cis*-2,6-disupstituisani piperidin **391** (Shema 102).



Shema 102

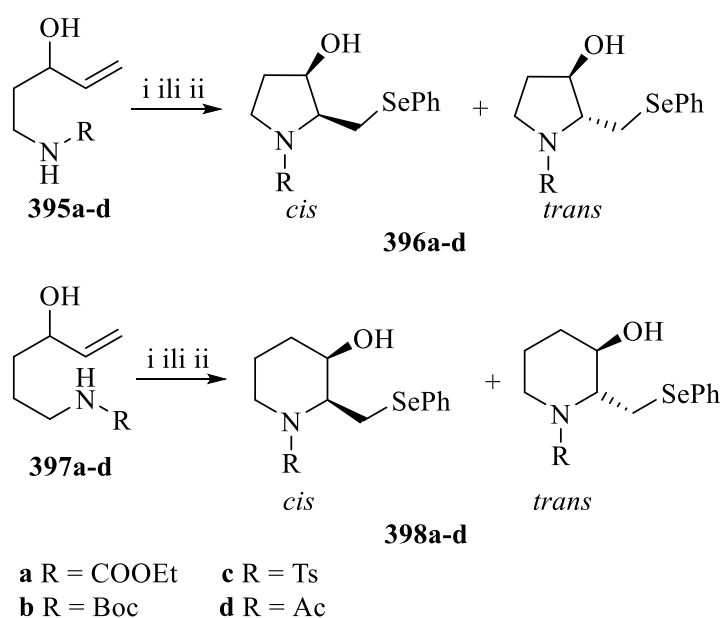
3-Hidroksi-4-pentenil- i 4-hidroksi-5-heksenil-karbamati, sulfonamidi i amidi **392** lako podležu regio- i stereoselektivnoj ciklizaciji sa fenilselenil-halogenidima, dajući odgovarajući *N*-supstituisani *cis*-2(fenilselenometil)-3-hidroksipiperidin **393** i *trans*-2(fenilselenometil)-3-hidroksipiperidin **394** (Shema 103).



Shema 103

Reakcije kojima se dobijaju petočlani pirolidini su brze i kinetički kontrolisane, dok su one u kojima se dobijaju šestočlani piperidini spore i pretpostavlja se da su termodinamički kontrolisane.^{434,435}

U istraživanjima Cooper-a i Ward-a, različiti 3-hidroksi-4-pentenilamini **395a-d** i 4-hidroksi-5-heksenilamini **397a-d**, koji sadrže različite *N*-zaštitne grupe, korišćeni su u selenociklizaciji kojom se dobijaju pirolidini **396a-d** ili piperidini **398a-d** (Shema 104, Tabela 14).⁴³⁶



Shema 104

Priroda zaštitne grupe ima značajan uticaj na stereoselektivnost (Tabela 14). Generalno, karbamati **395a** i **395b** i sulfonamid **395c** su pokazali sličnu reaktivnost i dali ciljane proizvode **396a-c** u visokim prinosima i sa dobrom stereoselektivnošću. Ali, kada amid **395d** reaguje sa PhSeBr u hloroformu ili DCM skoro isključivo nastaje *cis* izomer. Ovo dramatično povećanje stereoselektivnosti može se pripisati karbonilnoj grupi. Ciklizacija *N*-zaštićenih 4-hidroksi-6-heksenilamina **397a-d** odigrava se sa nižim prinosima, značajno dužim reakcionim vremenom i sa *trans*-stereoselektivnošću.

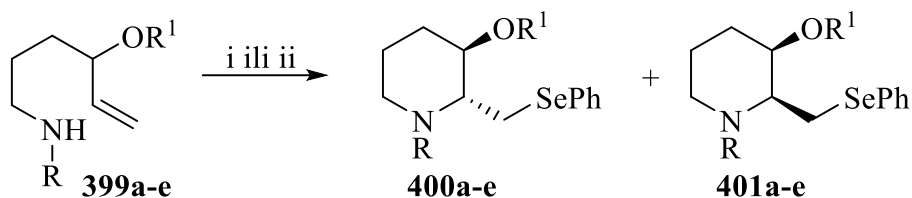
Tabela 14. Ciklizacija *N*-zaštićenih 3-hidroksi-4-pentenilamina i 4-hidroksi-5-heksenilamina.

Supstrat	Reakcioni uslovi*	Izolovan prinos (%), <i>cis/trans</i> odnos
395a	DCM, i, 4h, PhSeCl	88, 75/25
	CHCl ₃ , ii, 30 min, PhSeCl	88, 85/15
	dioksan, ii, 40 min, PhSeCl	83, 76/24
	DCM, i, 2h, PhSeBr	95, 79/21
	CHCl ₃ , ii, 20 min, PhSeBr	95, 87/13
	DCM, i, 4h, (PhSe) ₂ SO ₄	84, 72/28
395b	DCM, i, 4h, PhSeCl	56, 74/26
	DCM, i, 2h, PhSeBr	60, 80/20
	CHCl ₃ , ii, 20 min, PhSeBr	70, 88/12
395c	DCM, i, 3h, PhSeCl	83, 64/36
	DCM, i, 2h, PhSeBr	85, 66/34
	CHCl ₃ , ii, 20 min, PhSeBr	84, 72/28
395d	DCM, i, 24h, PhSeCl	21, 90/10
	DCM, i, 16h, PhSeBr	23, 99/1
	CHCl ₃ , ii, 1h, PhSeBr	40, 99/1
397a	DCM, i, 48h, PhSeCl	57, 1/3
	CHCl ₃ , ii, 18h, PhSeBr	61, 1/5
397b	DCM ili CHCl ₃ , i ili ii, 5 dana, PhSeCl ili PhSeBr	Nema reakcije
397c	DCM, i, 48h, PhSeCl	59, 1/3
	CHCl ₃ , ii, 18h, PhSeBr	58, 1/5
397d	DCM, i, 48h, PhSeCl	41, 1/3

*Reakcioni uslovi: i) -78 °C 10 min do s.t.; ii) 0 °C 10 min do s.t.

Cooper je takođe objavio drugačiji stereoselektivni pristup za ciklizaciju *N*-supstituisanih 4-hidroksi-5-heksenilamina pomoću fenilselenil-halogenida (Shema 105 i Tabela 15).⁴³⁷ Karbamati, sulfonamidi i amidi **399a-e** u reakciji sa fenilselenil-halogenidima u prisustvu katalitičke količine silica gela i anhidrovanog kalijum-karbonata daju pretežno *trans*-3-

hidroksipiperidine **400a-e**. Primenom različitih reakcionih uslova (Shema 104 i Tabela 14), izolovani su *cis/trans* stereoizomeri (**400/401**), u umerenim do dobrim prinosima. Uočeno je da reakciona temperatura nema značajan uticaj na prinose ili *cis/trans* odnose.



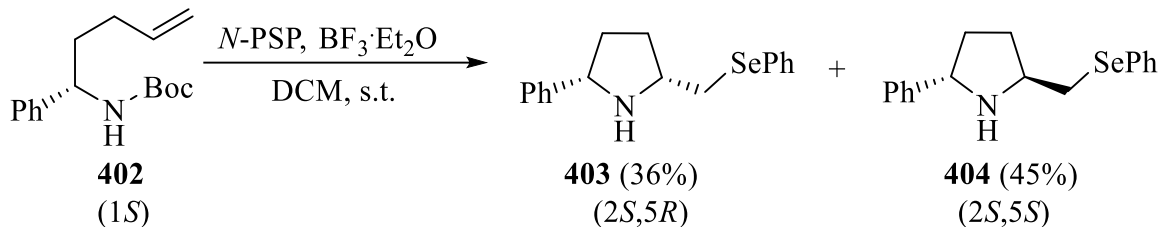
- a** R = COOEt, R¹ = H i) PhSeCl, DCM, -78 °C, 10 min. onda do s.t.
b R = COO^tBu, R¹ = H ii) PhSeBr, CHCl₃, 0 °C, 10 min. onda do s.t.
c R = tozil, R¹ = H
d R = COCH₃, R¹ = H
e R = tozil, R¹ = TBDPS

Shema 105

Tabela 15. Ciklizacija supstituisanih 4-hidroksi-5-heksenilamina u 3-hidroksipiperidine

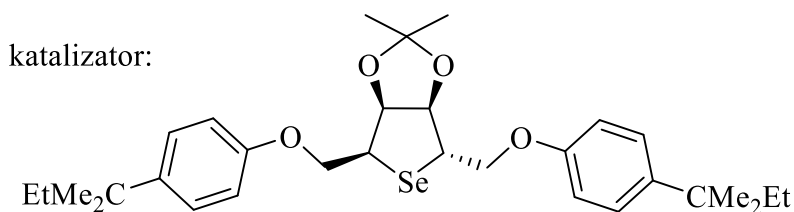
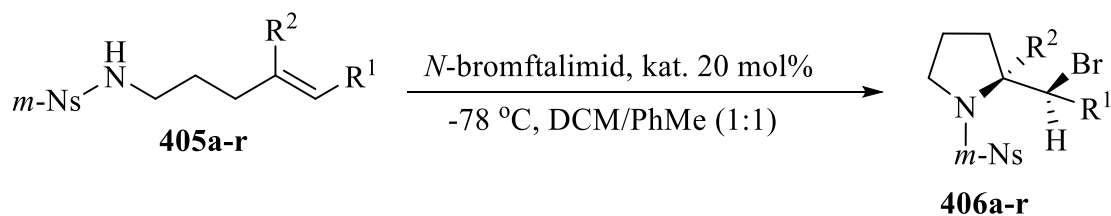
Supstrat 399	Reakcioni uslovi	Prinos (odnos 400/401)
a	i, 48h	57% (3:1)
	ii, 18h	61% (5:1)
b	i ili ii, 5 dana	Nema reakcije
c	i, 48h	59% (3:1)
	ii, 18h	58% (5:1)
d	i, 48h	41% (3:1)
e	i, 5 dana	27% (3:1)

Tiecco i saradnici su koristili *N*-zaštićeni hiralni aminoalkohol za konverziju u alilni derivat **402**, koji je dalje korišćen kao supstrat u selenociklizaciji pri kojoj su dobijeni hiralni pirolidini **403** i **404** (Shema 106).⁴³⁸ Reakcija je izvedena sa *N*-PSP u prisustvu BF₃·Et₂O kao katalizatora. Dva diastereomerna *N*-Boc pirolidina su izolovana u umerenim prinosima.



Shema 106

Iako se organoselenska jedinjenja odavno koriste kao reagensi u ciklizacijama u kojima dolazi do formiranja C-N veza, postoji nekoliko primera gde su selenski reagensi imali i katalitičku ulogu.⁴³⁹⁻⁴⁴¹ Na taj način, Chen i saradnici⁴³⁹ su koristili ciklični selenski katalizator za elegantnu bromoaminociklizaciju *N*-zaštićenih alkenilamina **405a-r** u piperidine **406a-r**. Za sve primenjene supstrate dobijeni su dobri do odlični prinosi, kao i visoka enantiomerna čistoća (Shema 107 i Tabela 16). Samo je ciklizacija supstrata **405r** rezultirala niskim prinosom i slabom selektivnošću.

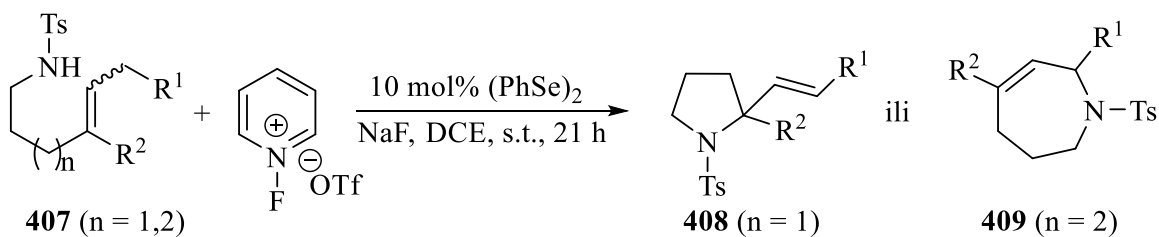


Shema 107

Tabela 16. Bromoaminociklizacija supstrata **405a-r**

Supstrat 405	R ¹	R ²	Izolovan prinos 406 (%), <i>ee</i> (%)
a	Et	Ph	93, 91
b	Pr	Ph	90, 90
c	Bu	Ph	91, 90
d	<i>i</i> Bu	Ph	91, 83
e	Bn	Ph	70, 60
f	2-PhEt	Ph	92, 83
g	alil	Ph	66, 84
h	homoalil	Ph	91, 90
i	Ph	Ph	15, 79
j	Me	4-ClPh	62, 59
k	Me	3-ClPh	85, 83
l	Me	4-FPh	61, 79
m	Me	4-CF ₃ Ph	43, 29
n	Me	2-MePh	92, 95
o	Me	3-MePh	89, 51
p	Me	4-MePh	90, 75
r	Me	4-MeOPh	11, 2

Guo i saradnici su primenili drugačiji katalitički pristup u ciklizaciji *N*-zaštićenih amina **407a-d** do pirolidina **408a-d** ili sedmočlanih cikličnih amina **409a-c** (Shema 108). Razvili su nov i efikasan katalitički sistem, PhSeSePh/1-fluorpiridinium-triflat/NaF, za dobijanje **408a-d** ili **409a-c** u dobrim prinosima. Takođe su ovu katalizovanu ciklizaciju uspešno primenili i na supstrate **405a-r**.⁴⁴⁰



408a (72%) R¹ = Ph, R² = Ph

408b (54%) R¹ = Me, R² = tolil

408c (81%) R¹ = Me, R² = *p*-hlorfenil

408d (93%) R¹ = Ph, R² = Me

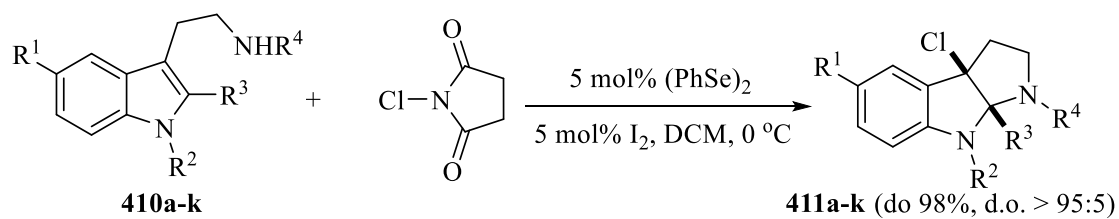
409a (62%) R¹ = Bn, R² = Ph

409b (45%) R¹ = Et, R² = tolil

409c (82%) R¹ = Et, R² = *p*-hlorfenil

Shema 108

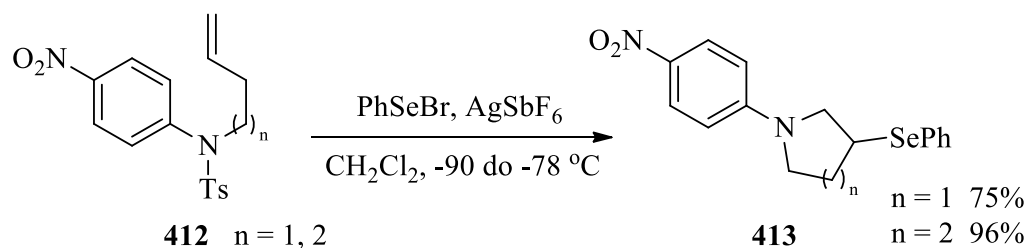
Katalitički sistem $(\text{PhSe})_2/\text{I}_2$ je uspešno primenjen u hlorociklizaciji derivata triptamina **410a-k** (Shema 109).⁴⁴¹ Za ovu sintetičku transformaciju, *N*-hlorsukcinimid je korišćen kao reagens za hlorovanje. Odlični prinosi proizvoda **411** su zabeleženi u skoro svim slučajevima, što pokazuje da reakcija toleriše prisustvo i elektrondonorskih i elektronakceptorskih grupa. Samo je prisustvo 3-etoksi-3-oksopropil grupe u **410k** rezultiralo smanjenjem prinosa na 70%.



- | | |
|--|---|
| a (98%) $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Ts}, \text{R}^4 = \text{COOMe}$ | g (92%) $\text{R}^1 = \text{Br}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Boc}$ |
| b (92%) $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Cbz}, \text{R}^4 = \text{COOMe}$ | h (92%) $\text{R}^1 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Boc}$ |
| c (98%) $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Troc}, \text{R}^4 = \text{COOMe}$ | i (91%) $\text{R}^1 = \text{F}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Boc}$ |
| d (97%) $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Boc}$ | j (99%) $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Boc}$ |
| e (97%) $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Boc}$ | k (70%) $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Boc}, \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOEt},$ |
| f (95%) $\text{R}^1 = \text{MeO}, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{Boc}$ | $\text{R}^4 = \text{COOMe}$ |

Shema 109

Lim i RajanBabu su upotrebili PhSeBr u detozilativnoj selenociklizaciji *N*-aril-*N*-alkeniltozilamida **412** kojom su dobijeni petočlani ili šestočlani azacikli **413** (Shema 110).⁴⁴²

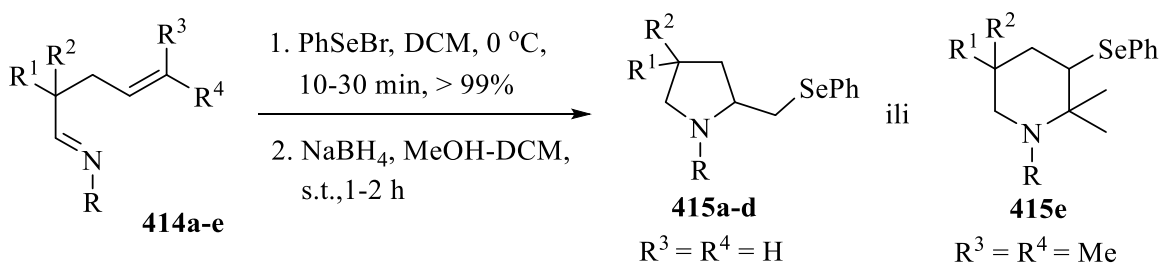


Shema 110

Poslednjih godina razvijene su dve zanimljive održive intramolekulske selenoaminacije, selenociklizacija indukovana vidljivom svetlošću⁴⁴³ i fotokatalitička⁴⁴⁴ selenociklizacija. Obe metode su omogućile lak pristup pirolidinima i piperidinima, bez potrebe za inertnom atmosferom.

Ciklizacije alkenimina

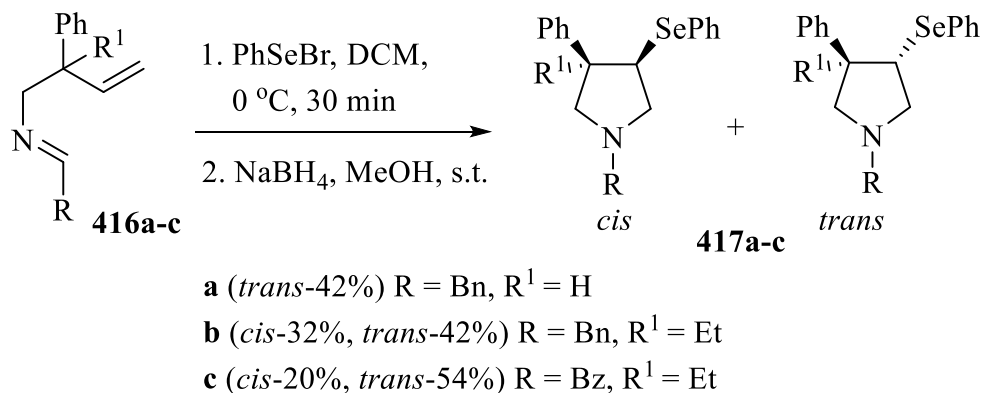
Strategija selenociklizacije se takođe može primeniti na γ,δ -alkenimine. De Kimpe i sar. su predstavili konverziju γ,δ -alkenimina **414a-e** u pirolidine **415a-d** ili piperidin **415e**. U prvom koraku, PhSeBr i γ,δ -alkenimini **414a-e** daju ciklične iminijum-soli u skoro kvantitativnom prinosu. U drugom koraku, nagrađene iminijum-soli se redukuju sa NaBH₄, da bi se dobili konačni heterociklični proizvodi. Samo je ciklizacijom imina **414e**, koji ima terminalno disupstituisanu dvostruku vezu, dobijen piperidin **415e** u dobrom prinosu (Shema 111).⁴⁴⁵



- a** (90%) R = ^tBu, R¹ = R² = Me, R³ = R⁴ = H
- b** (50%) R = ^tBu, R¹ = R² = OEt, R³ = R⁴ = H
- c** (84%) R = ⁱPr, R¹ = R² = Me, R³ = R⁴ = H
- d** (*cis/trans*, 64%) R = ^tBu, R¹ = H, R² = Me, R³ = R⁴ = H
- e** (79%) R = ^tBu, R¹ = R² = Me, R³ = R⁴ = Me

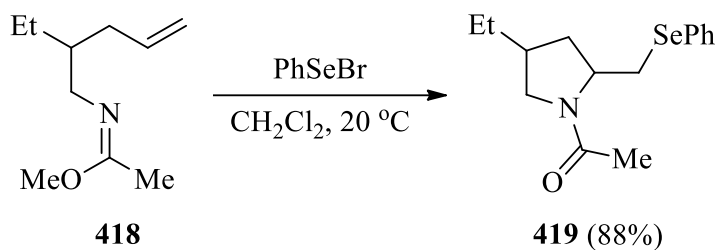
Shema 111

Homoalilimini **416a-c** podležu ciklizaciji pomoću PhSeBr i nakon naknadne redukcije nastaju odgovarajući *N*-benziliden-pirolidini **417a-c** (Shema 112).⁴⁴⁶ Proizvodi su izolovani u umerenim prinosima kao smeša dijastereomera, a sam proces ciklizacije nije selektivan.



Shema 112

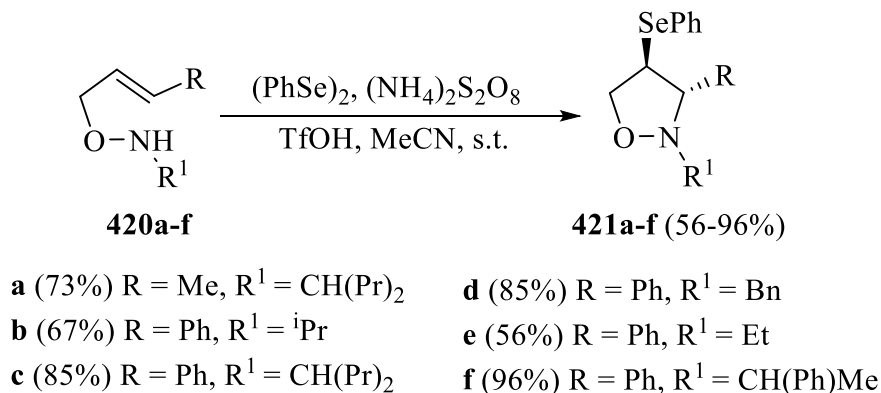
Toshimitsu i saradnici su istraživali intramolekulsku reakciju aminoselenovanja *N*-alkeniminoetra **418**. Ciklizacijom sa PhSeBr na sobnoj temperaturi je dobijen *N*-acetil piroolidin **419** u visokom prinosu (Shema 113). Ključni korak ove ciklizacije je formiranje intramolekulske veze ugljenik-azot koje je praćeno istovremenim raskidanjem veze ugljenik-kiseonik.⁴⁴⁷



Shema 113

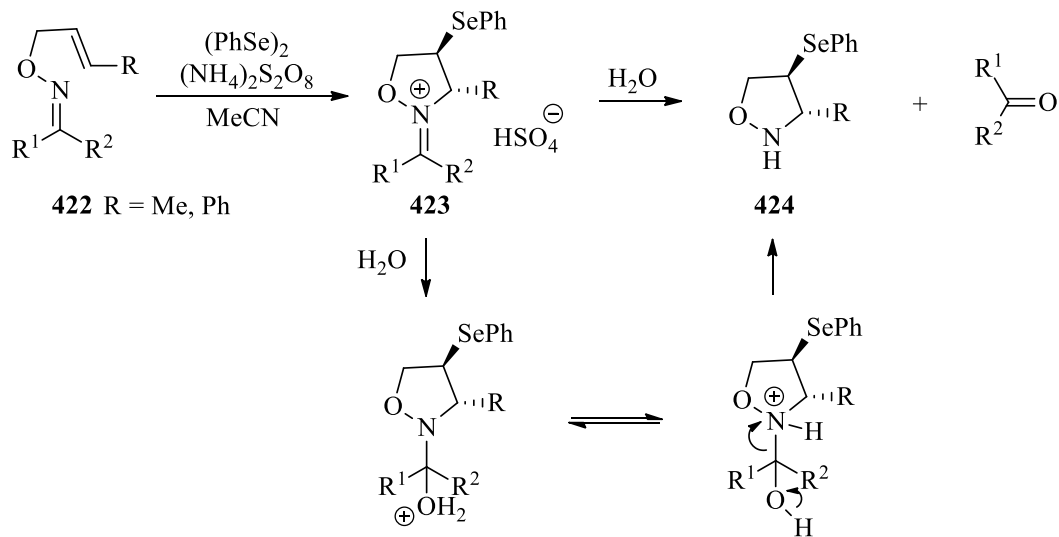
Ciklizacije nezasićenih oksiamina, oksima i hidrazona

Tiecco i saradnici su sintetisali izoksazolidine ciklizacijom *O*-alil oksiamina **420a-f** pomoću difenil-diselenida u oksidacionim uslovima (Shema 114).⁴⁴⁸ Pod ovim uslovima *N*-alkil izoksazolidini **421a-f** su dobijeni kao pojedinačni stereoizomeri u dobrim prinosima (do 96%). Autori su opisali da ciklizacioni korak predstavlja stereospecifičan proces *trans* adicije koji uključuje formiranje seleniranijum-jona kao intermedijera.



Shema 114

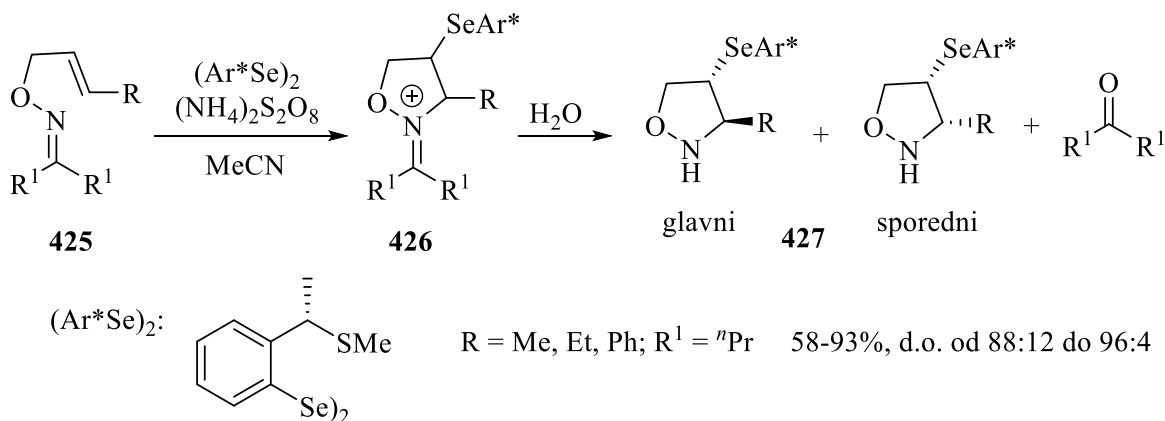
Ista grupa je otkrila da su i *O*-alil-oksimi **422** takođe pogodni supstrati za efikasnu ciklizaciju do izoksazolidina **424** (Shema 115). *O*-Alil-oksimi **422** reaguju sa fenilselenil-sulfatom i daju iminijum-jone **423** koji se mogu redukovati sa NaBH₄ ili hidrolizovati, da bi se kao krajnji proizvodi dobili izoksazolidini **424**.^{449,450}



Shema 115

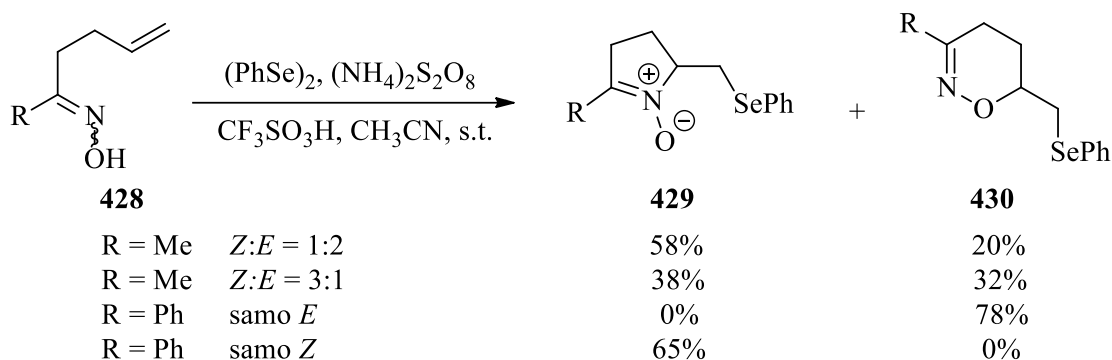
U asimetričnoj verziji ove reakcije ciklizacije kao reagens je korišćen hiralni diselenid koji sadrži sumpor. Na isti način, u ciklizaciji *O*-alil-oksima **425** dobijena je smeša dve iminijum-soli **426**, koja je hidrolizom dala izoksazolidine **427**, sa dobrom

dijastereoselektivnošću (Shema 116).⁴⁵¹ Najbolja selektivnost je postignuta u slučaju ciklizacije supstrata sa fenil supstituentom.



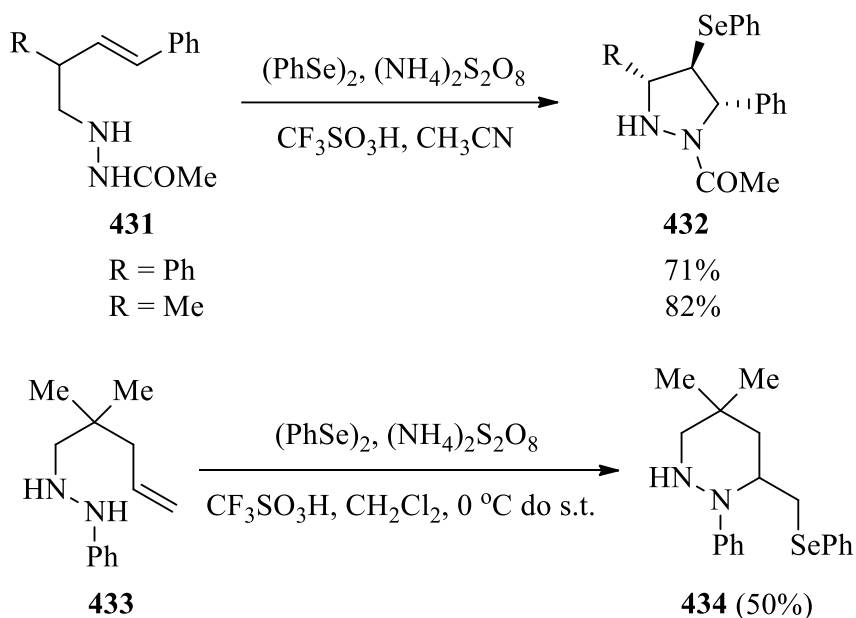
Shema 116

Fenilselenil-sulfat u acetonitrilu je takođe korišćen za regioselektivnu ciklizaciju γ -alkenil-hidroksiloksima **428**, pri čemu se dobijaju ciklični nitroni **429** i/ili 1,2-oksazini **430** (Shema 117). U zavisnosti od geometrije oksimske grupe, ona se može ponašati ili kao azotni ili kao kiseonični nukleofil.⁴⁵² Efikasne asimetrične selenociklizacije alkenil oksima su kao u prethodnom slučaju izvršene pomoću hiralnog diselenida koji sadrži sumpor kao reagensom.⁴⁵³



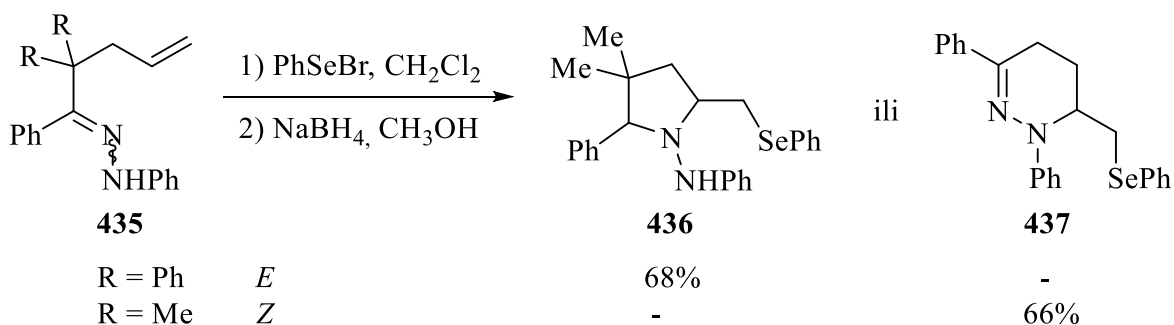
Shema 117

Alkenil-hidrazini su takođe ciklizovani pomoću *N*-PSP.^{454,455} Ciklizacijom alilhidrazina **431** nastaju derivati pirazolidina **432**.⁴⁵⁴ 4-Pentenil-hidrazini, pod istim reakcionim uslovima, daju derivate heksahidropiridazina ili pirolidinamina, u zavisnosti od prirode supstituenta vezanog za atom azota.⁴⁵⁵ U reakciji ciklizacije fenilhidrazina **433** dobijen je derivat heksahidropiridazina **434** u umerenom prinosu (Shema 118).



Shema 118

Slično, alkenil-fenilhidrazoni **435** ciklizuju posle tretmana sa fenilselenil-bromidom, pri čemu se dobijaju derivati pirolidinamina **436** ili tetrahidropiridazina **437**, u zavisnosti od konfiguracije polaznog fenilhidrazona (Shema 119).⁴⁵⁶

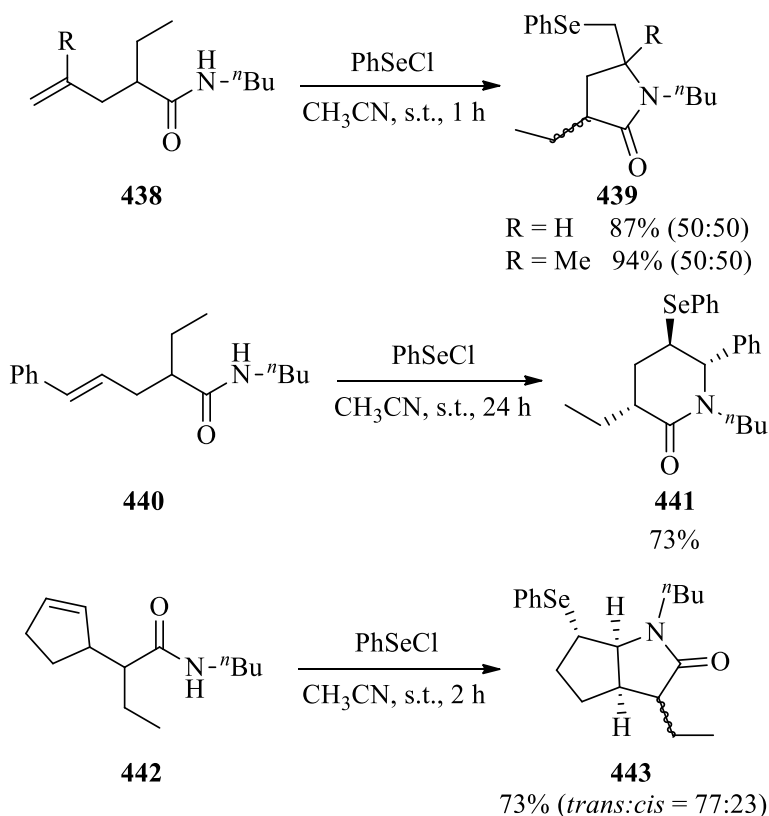


Shema 119

2.2.2. INTRAMOLEKULSKA AMIDOSELENOVANJA

Ciklizacije alkenamida

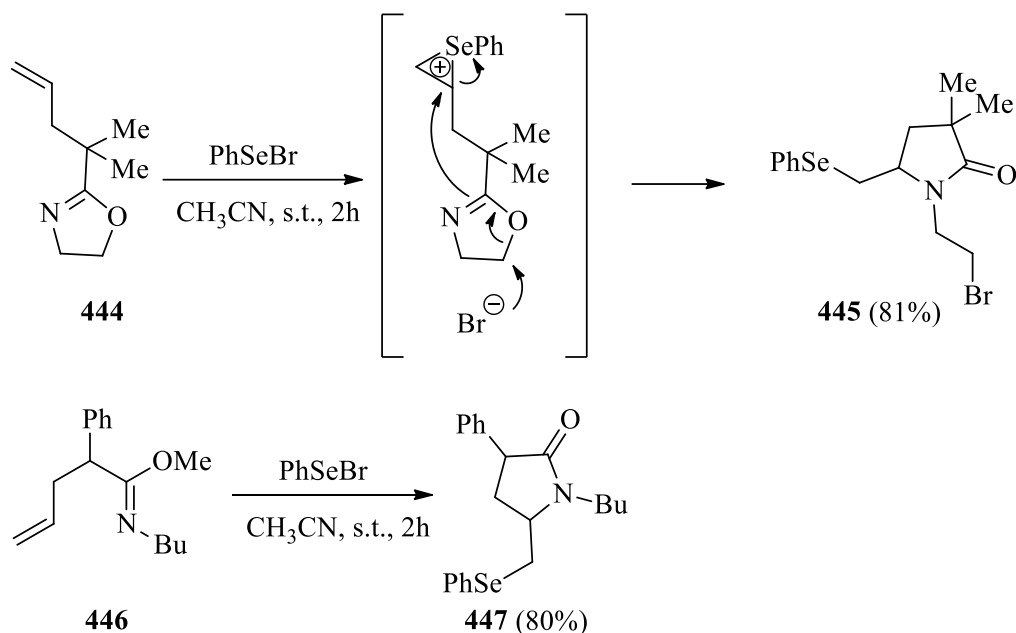
Prve slučajeve selenolaktamizacije objavili su Toshimitsu i saradnici. *N*-Alkilalkenamidi **438**, **440** i **442** ciklizacijom pomoću PhSeCl daju γ - **439**, **443** ili δ -laktame **441**, u dobrim do odličnim prinosima (Shema 120). Autori su ukazali na značajnu ulogu supstituenta na azotovom atomu u procesu selenociklizacije. Pored toga, supstituenti na α -ugljenikovom atomu takođe igraju važnu ulogu, jer nesupstituisani amidi ne daju laktamski proizvod.⁴⁵⁷



Shema 120

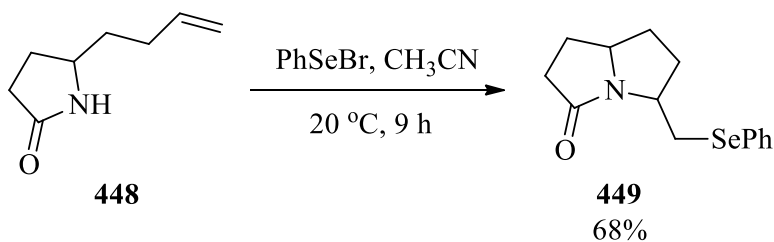
Isti autori su takođe objavili selenolaktamizaciju 2-alkenil-1,3-oksazolina **444** i olefinskog imidata **446**. U reakciji sa PhSeBr, ciklizacija se dešava intramolekulskim napadom atoma azota iz C=N veze na seleniranijum-jon, uz istovremeno otvaranje oksazolinskog prstena sa bromidnim kontra-jonom. Aciklični olefinski imidati **446**

takođe mogu biti podvrgnuti ovoj reakciji ciklizacije. Obe reakcije daju γ -laktame (**445** odnosno **447**) (Shema 121).⁴⁵⁸

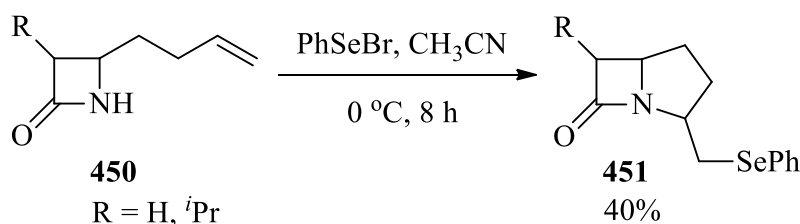


Ciklizacije alkenil laktama

Intramolekulska selenociklizacija alkenil laktama je našla primenu u organskoj sintezi. Kada je alkenil grupa polaznih laktama u α -položaju u odnosu na nukleofilni azot, dobijaju se kondenzovani biciklični laktami. Na primer, amidoselenovanjem alkenil γ -laktama **448** je dobijen biciklični laktam **449** pirolizidinonskog skeleta, koji je prisutan u nekoliko antibiotika izolovanih iz fermentacione podloge gljive CL39457 (Shema 122).⁴³⁰

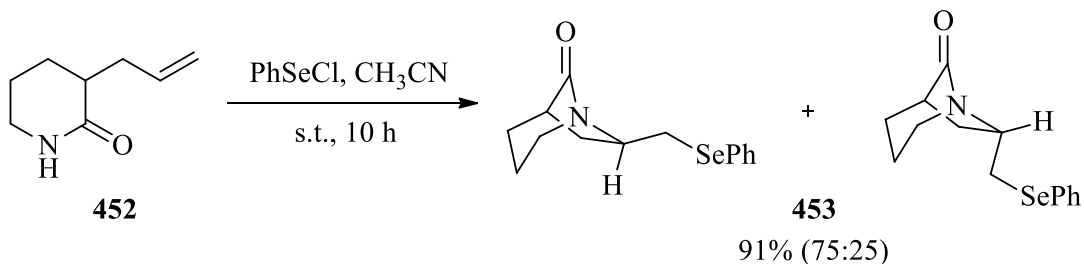


Ciklizacijom nesupstituisanog β -laktama **450** ($R = H$) nije nastao očekivani biciklični proizvod, dok je u slučaju supstituisanog supstrata ($R = i\text{-Pr}$) nastao biciklični β -laktam **451** sa prstenastim skeletom tienamicina, prvog u klasi prirodno zastupljenih karbapenemskih antibiotika (Shema 123).⁴³⁰



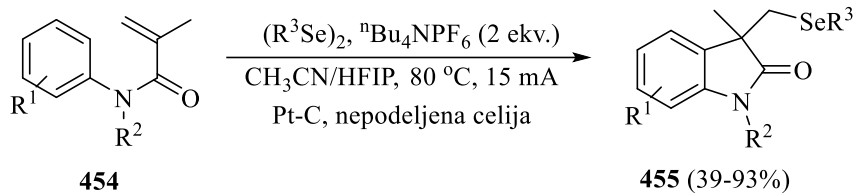
Shema 123

U slučaju δ laktama **452**, koji ima alkenil grupu u α -položaju u odnosu na karbonilnu grupu, dobijen je premošćen biciklični laktam **453** sa azotom u čvoru mosta (Shema 124).⁴⁵⁷



Shema 124

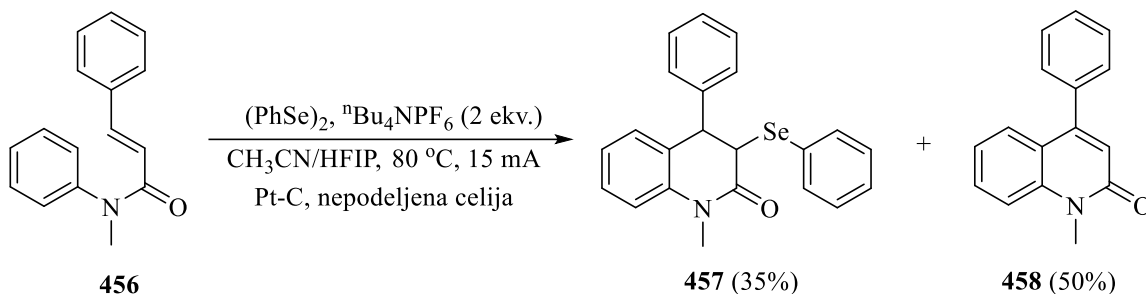
Nedavno su Wang i saradnici razvili tandem ciklizaciju *N*-akrilamida **454** sa diorganil diselenidima uz elektrohemijisku oksidaciju. Serija seleno oksindola **455** sa antikancerogenom aktivnošću, dobijena je primenom ove ekološki prihvatljive metode. Pored *N*-akrilamida, *N*-arilcinamid **456** je takođe podvrgnut elektrohemijskoj selenociklizaciji, dajući derivate fenilhinolinona **457** i **458** (Shema 125).⁴⁵⁹



$R^1 = CH_3, OCH_3, F, Cl, Br, CF_3$

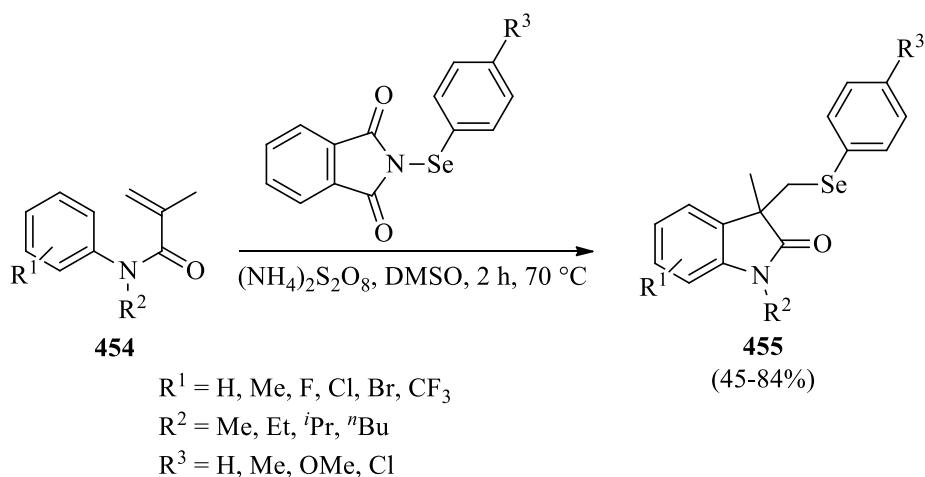
$R^2 = CH_3, Ph, PhCH_2$

$R^3 = Me, Ph, \text{naftil}, \text{bifenil}, \text{tolil}, p\text{-Cl-Ph}, p\text{-Br-Ph}, 2\text{-tienil}$



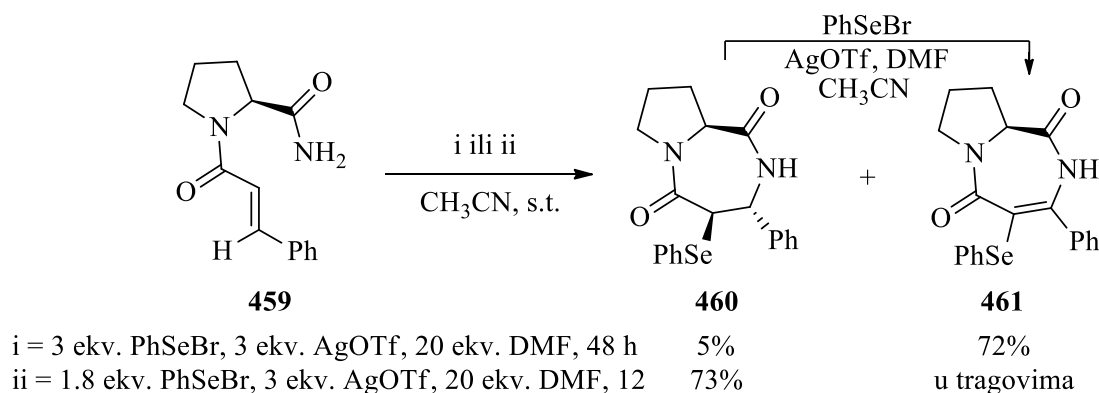
Shema 125

Ranije su Fu i saradnici razvili metodu za lak i praktičan pristup derivatima oksindola **455**, radikalnom selenociklizacijom *N*-arilakrilamida **454**. Reakcija toleriše širok spektar funkcionalnih grupa i predstavlja pogodan način za dobijanje raznih 3,3-disupstituisanih seleno oksindola **455**, u dobrim do odličnim prinosima, pri relativno blagim eksperimentalnim uslovima (Shema 126).⁴⁶⁰



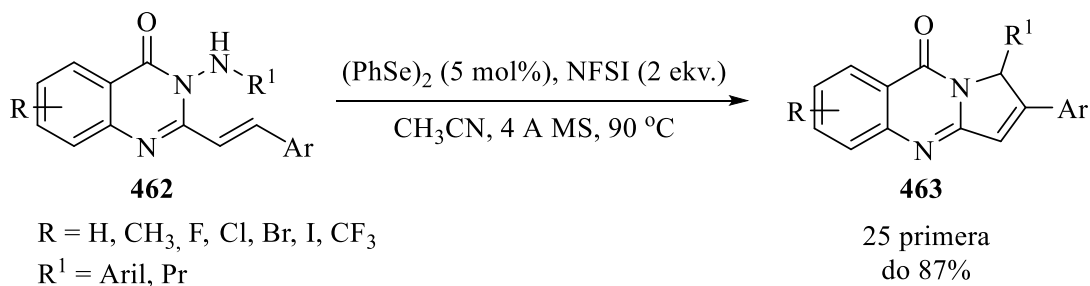
Shema 126

Chung i saradnici su dobili kondenzovane laktame sa sedmočlanim prstenom intramolekulskom selenociklizacijom acil-prolinamida **459**, sa visokom diastereoselektivnošću. Reakcija je izvedena sa PhSeBr u prisustvu AgOTf u smeši DMF i acetonitrila. Reakcija se ne odvija bez prisustva DMF-a. Odnos dva dobijena proizvoda, **460** i **461**, zavisi od odnosa reagenasa (Shema 127). Kada je alkil supstituent prisutan na olefinskoj vezi, dobija se smeša šesto- ili sedmočlanih laktama i proizvoda nastalih otvaranjem prstena.^{461,462}



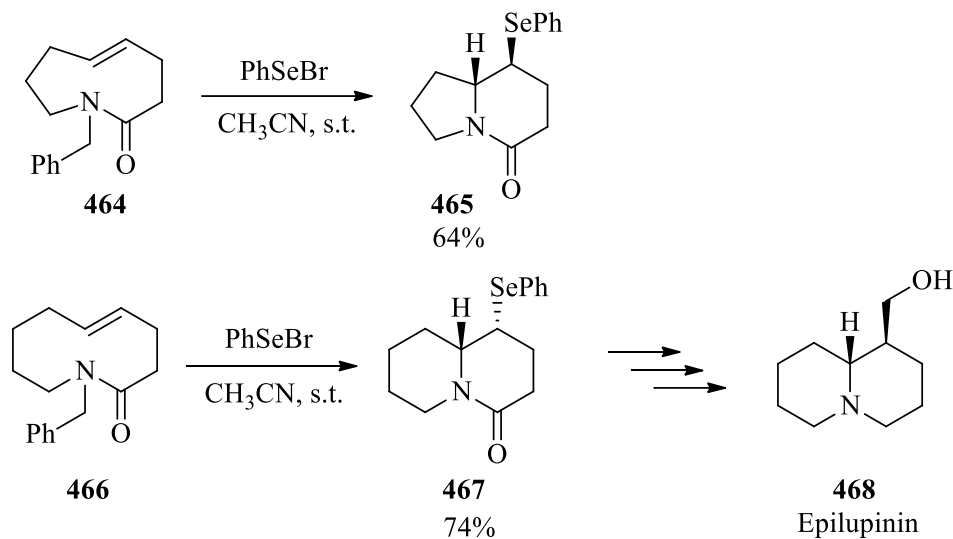
Shema 127

Zhang i saradnici su sintetisali pirazolo[5,1-*b*]hinazolinone **463** u dobrim prinosima, iz lako dostupnih stilir supstituisanih hinazolinona **462**, upotrebom katalitičke količine PhSeSePh u acetonitrilu, pod refluksum i u prisustvu molekulskih sita (Shema 128).⁴⁶³ Proizvodi imaju kondenzovano hinazolinonsko jezgro koje je sastavni deo mnogih prirodnih proizvoda i biološki aktivnih jedinjenja.



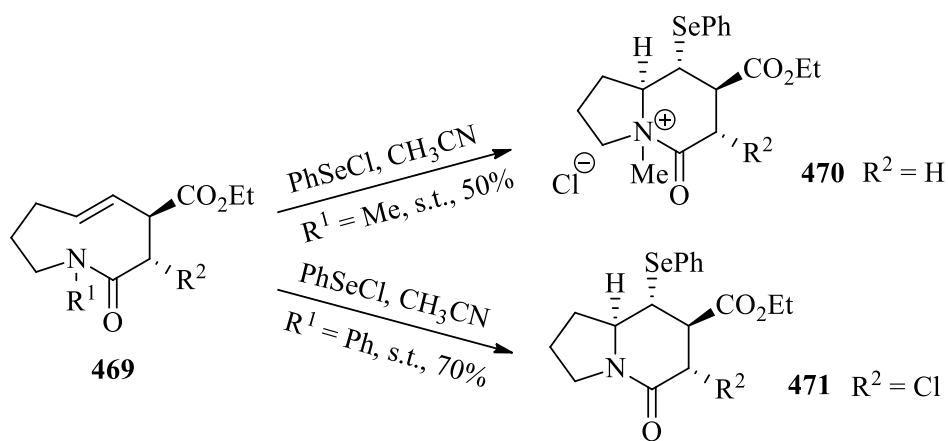
Shema 128

Edstrom je sintetisao indolizidin **465** i hinolizidin **467** transanularnom selenociklizacijom *N*-benzilheksahidroazek-5-en-2-ona **464** i *N*-benzilheksahidroazon-5-en-2-ona **466** sa PhSeBr u acetonitrilu na sobnoj temperaturi (Shema 129). Ovaj pristup se pokazao kao pogodan stereoselektivni sintetički put do racemskog epilupinina **468**.⁴⁶⁴



Shema 129

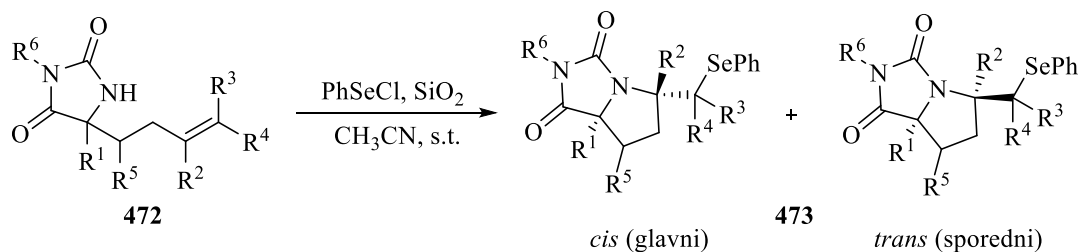
Diederich i Nubbemeyer su primenili ovu selenociklizaciju na α,β -supstituisane devetočlane laktame **469**. Regioselektivnom transanularnom ciklizacijom sa PhSeCl dobijeni su biciklični laktami **470** i **471** kao jedini proizvodi sa potpunom dijastereoselektivnošću (Shema 130).⁴⁶⁵



Shema 130

Ciklizacije alkenil hidantoina

Imidazolidin-2,4-dioni (hidantoini) su klasa cikličnih ureida koji pokazuju raznovrsne biološke aktivnosti i stoga se smatraju atraktivnim vodećim jedinjenjima u medicinskoj hemiji i dizajniranju lekova. Reakcijom intramolekulskog elektrofilnog amidoselenovanja 5-alkenil-hidantoina **472** dobijeni su anelovani biciklični hidantoini **473**, konformaciono ograničeni prekursori supstituisanih prolina. Reakcija se odvija pod blagim uslovima, dajući 5-egzo-trig ciklizacijom regioselektivno Markovnikov-ljeve proizvode sa umerenim do odličnim prinosima (Shema 131). Kondenzovani biciklični hidantoini sa čvornim supstuentima i fenilselena grupom u *cis* konfiguraciji su dobijeni predominantno sa umerenim do dobrim diastereomernim odnosima. Reakcija toleriše različite supstituente na olefinskoj vezi i daje derivate velike strukturne raznolikosti.⁴⁶⁶

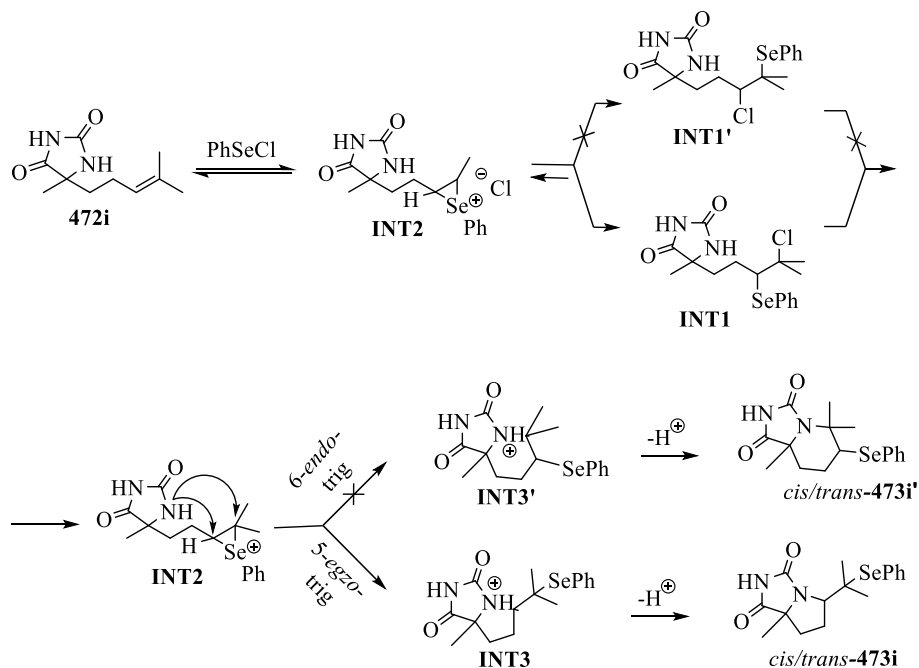


- a (96%, *d.o.* 86:14) R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
- b (92%, *d.o.* 84:16) R¹ = Et, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
- c (72%, *d.o.* 63:37) R¹ = Pr, R² = R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
- d (89%, *d.o.* 64:36) R¹ = R² = Me, R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
- e (98%, *d.o.* 54:46) R¹ = Et, R² = Me, R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
- f (73%, *d.o.* 72:28) R¹ = Pr, R² = Me, R³ = R⁴ = R⁵ = R⁶ = H
- g (44%, *d.o.* 91:9) R¹ = Me, R² = R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = CO₂Et
- h (25%, *d.o.* 56:44) R¹ = R² = Me, R³ = R⁴ = R⁶ = H, R⁵ = CO₂Et
- i (56%, *d.o.* 81:19) R¹ = R³ = R⁴ = Me, R² = R⁵ = R⁶ = H
- j (66%, *d.o.* 83:17) R¹ = R³ = R⁴ = R⁶ = Me, R² = R⁵ = H
- k (42%, *d.o.* 85:15) R¹ = R³ = R⁴ = Me, R² = R⁵ = H, R⁶ = Bn

Shema 131

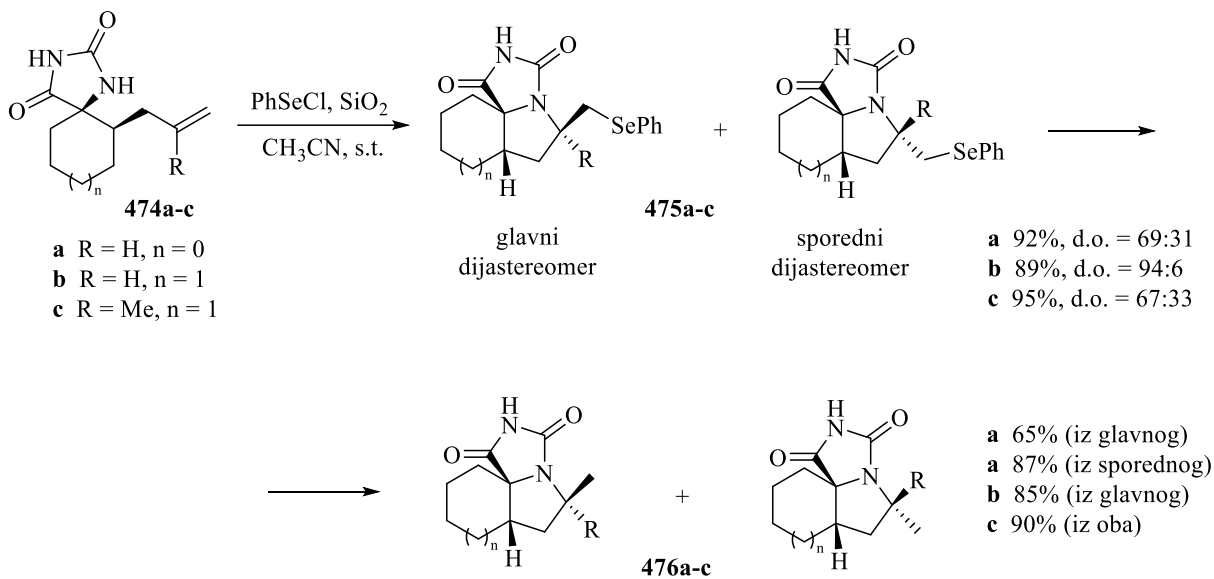
Mehanizam, kinetika i selektivnost ove selenociklizacije su ispitivani eksperimentalnim (¹H NMR spektroskopija) kao i teorijskim (DFT) metodama.⁴⁶⁷ Predloženi mehanizam podrazumeva prvo adiciju selenskog reagensa na dvostruku vezu pre ciklizacije. Mehanizam ciklizacije sa PhSeCl ispitan je kroz reakciju sa model supstratom **472i**.

Pretpostavljen je mehanizam u pet koraka, koji započinje elektrofilnom adicijom PhSeCl na dvostruku vezu 5-alkenil-hidantoina, a predstavljen je na Shemi 132. Predloženi prvi korak vodi do seleniranijum-katjona, nakon čega sledi *anti*-napad Cl⁻ na dvostruku vezu, za koji se pretpostavlja da je reverzibilan i dovodi do formiranja dva teorijski moguća regioizomerna intermedijera, **INT1** (Markovnikov-ljev proizvod) i **INT1'** (*anti*-Markovnikov-ljev proizvod) (Shema 132). Sličan mehanizam je ranije predložen za ciklizaciju olefinskih uretana.⁴²⁹ Formiranje adicijonih proizvoda kao intermedijera u drugom koraku, kao i regioselektivno formiranje proizvoda Markovnikov-ljevog tipa, potvrđeno je eksperimentalno na osnovu monitoringa reakcije ¹H NMR spektroskopijom. U trećem koraku, ovi intermedijeri lako prelaze u stabilniji ciklični seleniranijum-katjon **INT2**. Četvrti korak je zatvaranje prstena, koje se postiže *anti*-napadom unutrašnjeg azotnog nukleofila na olefinske ugljenike, čime se dobijaju petočlani **INT3** ili šestočlani **INT3'** intermedijerni biciklični imidazolinijum-katjoni. Poslednji korak reakcionog mehanizma je deprotonovanje intermedijarnih imidazolinijum-katjona pomoću Cl⁻ anjona i formiranje kondenzovanih bicikličnih proizvoda **473i** i/ili **473i'**. DFT proračuni podržavaju ovaj mehanizam i utvrđeno je da je reakcija formiranja prstena korak koji određuje brzinu. Proračunima je takođe potvrđeno preferencijalno formiranje 5-*egzo* proizvoda.

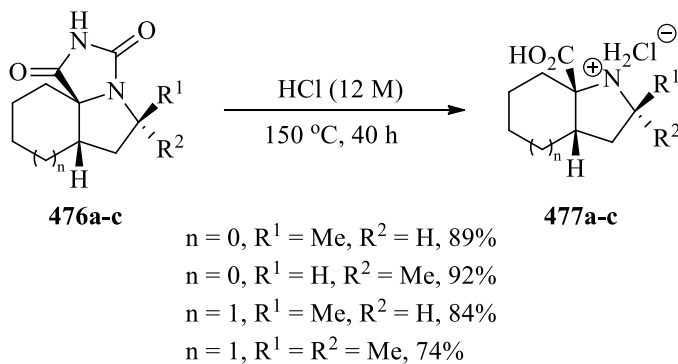


Shema 132

Kada su alkenil-spirohidantoini **474a-c** korišćeni kao supstrati za amidoselenovanje angularno kondenzovani triciklični hidantoini **475a-c** dobijaju se u odličnim prinosima, sa umerenom do visokom dijastereoselektivnošću (Shema 133).⁴⁶⁸ Reduktivnim deselenovanjem **476a-c** i hidrolitičkim otvaranjem hidantoiniskog prstena ovih proizvoda dobijaju se biciklični prolini **477a-c** (Shema 134), kvaternarne i neprirodne aminokiseline koje mogu naći primenu kao peptidomimetici i kao intermedijeri u sintezama nekih prirodnih proizvoda. Ovi angularno kondenzovani triciklični hidantoini (homo)trikvinanskog tipa poseduju triciklično jezgro kompleksnih pirol-imidazolskih alkaloida aksinelamina i masadina.

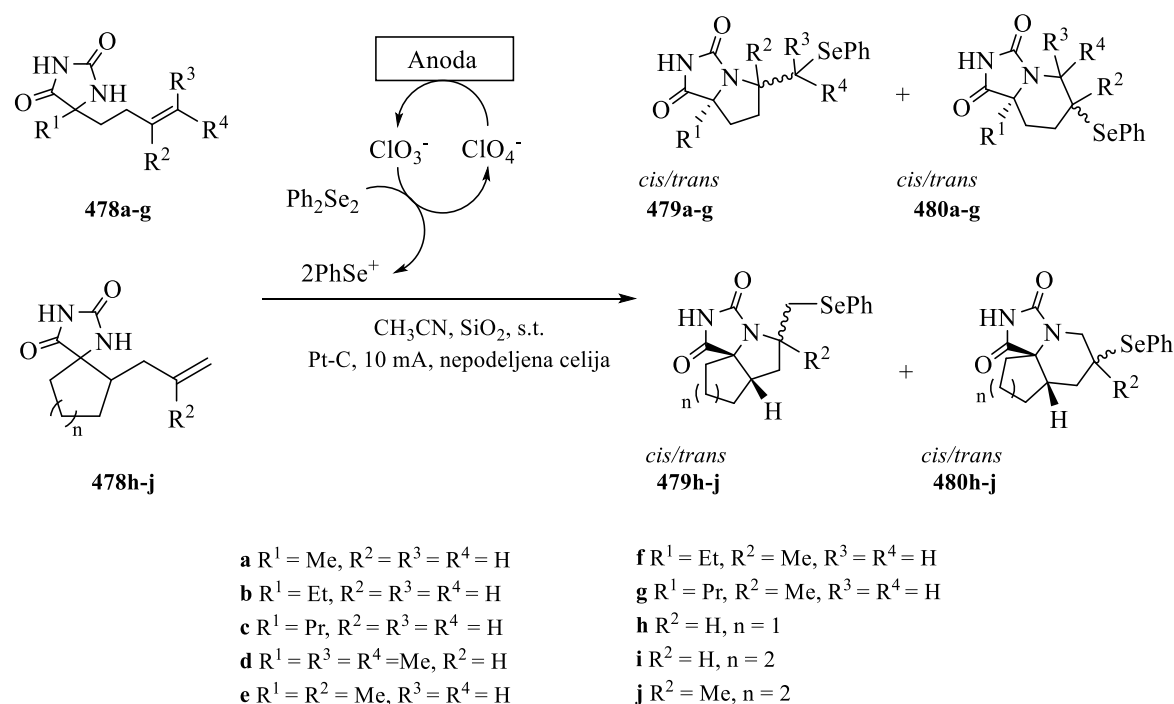


Shema 133



Shema 134

5-Alkenil-hidantoini **478a-g** i alkenil spirohidantoini **478h-j** se takođe mogu prevesti u kondenzovane biciklične **479a-g**, **480a-g** i triciklične hidantoinne **479h-j**, **480h-j**, u reakciji sa *in situ* elektrohemijski generisanim phenilselenil-katjonom. Reakcije se odvijaju u dobrim do odličnim prinosima, sa različitom regio- i stereoselektivnošću u poređenju sa prethodnim rezultatima. Prinosi i odnosi regio- i diastereomera dati su u Tabeli 17. Elektrohemijski uslovi uslovljavaju veću termodinamičku kontrolu procesa zatvaranja prstena (Shema 135).⁴⁶⁹



Shema 135

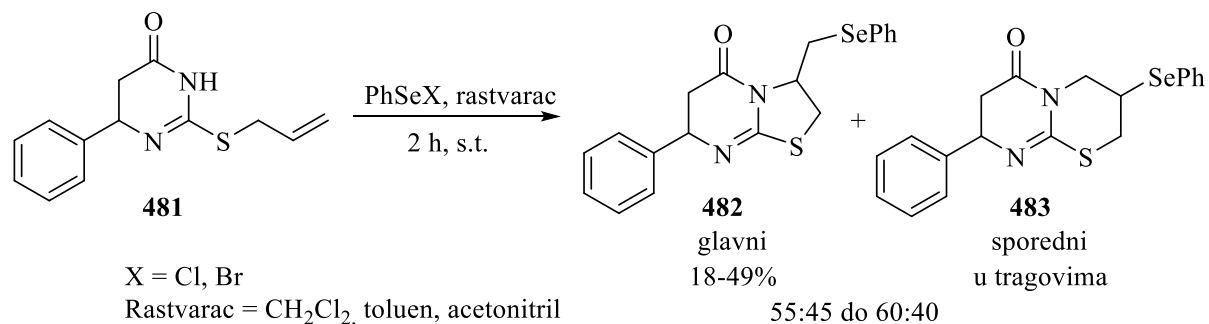
Tabela 17. Elektrohemijska selenociklizacija alkenil-hidantoina **478a-j**

Supstrat 478	Prinos (%)	Odnos d.o. (<i>cis/trans</i>)		
		479:480	479	480
a	72	1:99	-	0:100
b	88	100:0	70:30	-
c	96	100:0	71:29	-
d	63	54:46	69:31	59:41
e	73	100:0	56:44	-
f	63	100:0	44:56	-
g	75	100:0	48:52	-
h	86	35:65	24:76	50:50
i	97	100:0	68:32	-
j	82	100:0	100:0	-

Biciklični i triciklični selenohidantoini su pokazali dobru antibakterijsku aktivnost na određene sojeve bakterija (*Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Staphylococcus aureus*). Klinički izolat *S. auerus* je najsenzitivniji na ova jedinjenja, pri čemu je acetilovani biciklični fenilselena-hidantoin **473h** pokazao najjaču aktivnost sa MIC < 7,81 µg/mL.⁴⁷⁰ Pored toga, ispitivana je i biološka aktivnost fenilselena-hidantoina **473e** i njegovog Pd(II) kompleksa na ćelijskim linijama kancera kolona HCT 116 i dojke MDA-MB-231. Obadva jedinjenja su pokazala snažan prooksidativni karakter i umerenu citotoksičnost, ali i jak antimigratorni potencijal na metastatske MDA-MB-231 ćelije kancera dojke.⁴⁷¹

Ciklizacija Biginelli-jevih hibrida

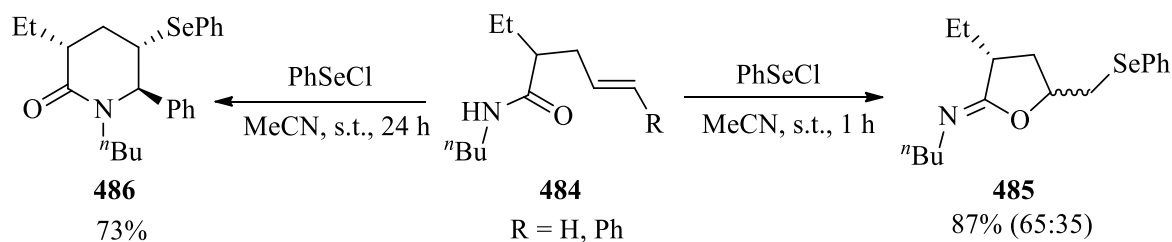
Nedavno je objavljena upotreba selenskih reagenasa u ciklizaciji prethodno sintetizovanog derivata tioalkenil dihidropirimidona **481** (*Biginelli*-jev hibrid), u zelenim uslovima.⁴⁷² Selenociklizacijom su nastali kondenzovani biciklični derivati tiazol-**482** i tiazindihidropirimidona **483** (Shema 136). U preliminarnim istraživanjima u jonskoj tečnosti su postignuti bolji prinosi (65-92%) i veća regioselektivnost, u poređenju sa drugim korišćenim organskim rastvaračima (EtOH, EtOAc, THF, DMF i MeCN).



Shema 136

Konkurencija između azotnih i kiseoničnih ambidentatnih nukleofila u reakcijama amidoselenovanja

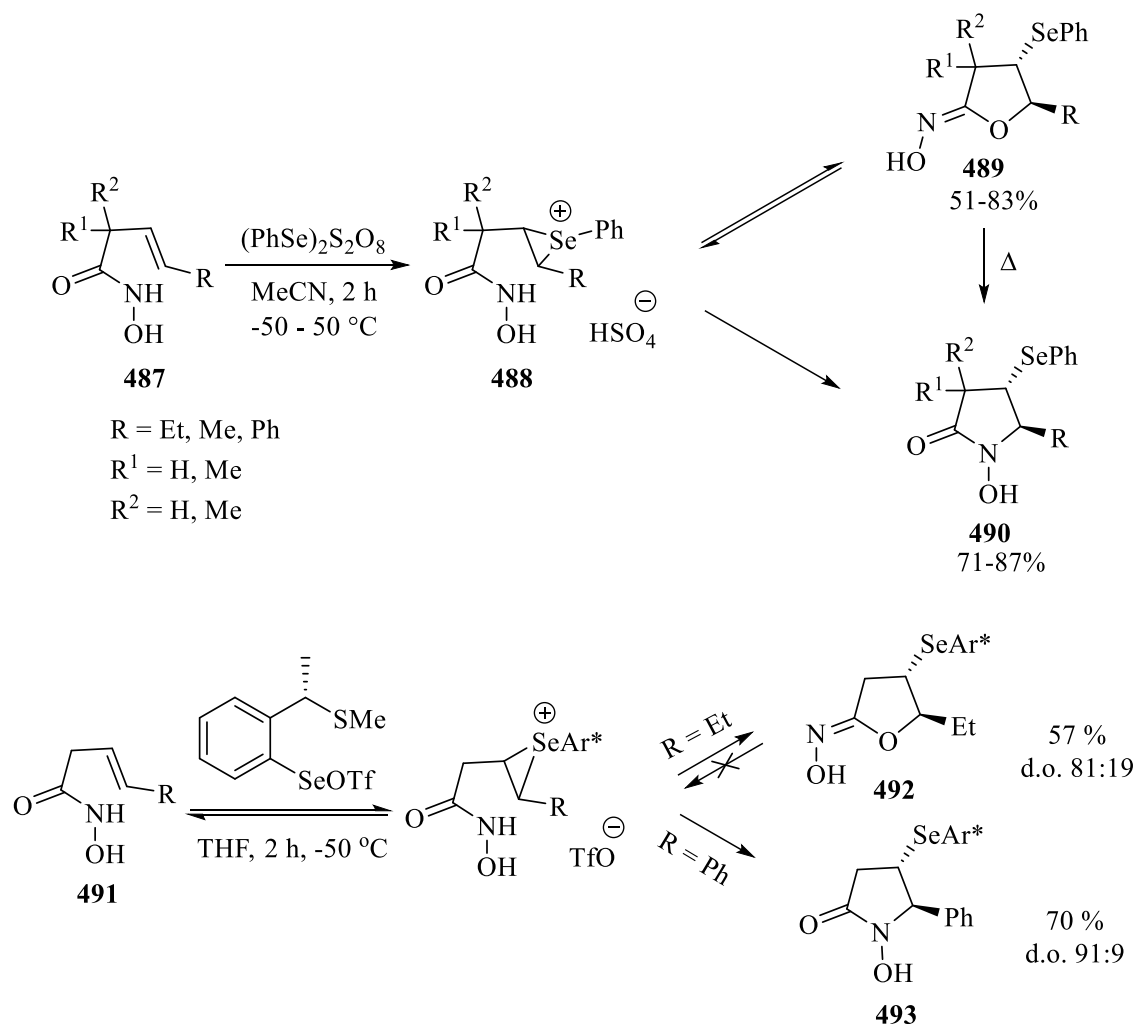
Toshimitsu i saradnici su prvi objavili primer konkurencije između kiseoničnih i azotnih nukleofila u selenociklizaciji.⁴⁷³ Kada nezasićeni amid sa terminalnom dvostrukom vezom (**484**, R = H) reaguje sa elektrofilnim selenskim reagensom, formira se samo proizvod **485** sa kiseonikom kao nukleofilom. Međutim, nezasićeni amid sa supstituisanom dvostrukom vezom (**484**, R = Ph) podleže 6-*endo-trig* ciklizaciji sa azotom kao nukleofilom dajući laktam **486** (Shema 137). Razlika u regioselektivnosti ove reakcije je nejasna. U selenociklizacijama, amidi generalno više reaguju preko kiseonika, osim ako na azotu ne postoji grupa koja privlači elektrone.



Shema 137

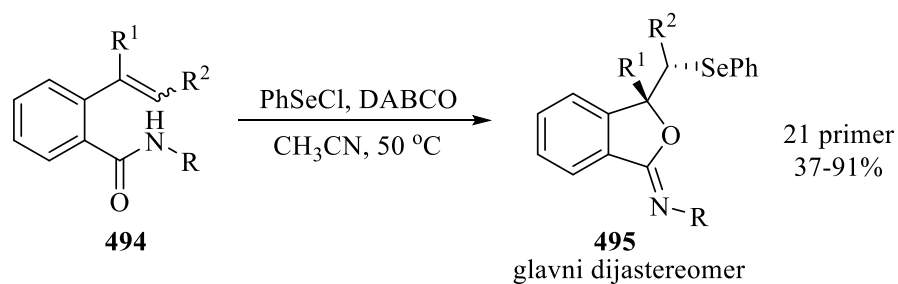
Reakcioni uslovi mogu u velikoj meri uticati na regioselektivnost reakcije. Hidroksi karbamat **487** na niskim temperaturama, preko napada kiseonika na intermedijerni seleniranijum-jon **488** formira **489**. Na višim temperaturama ciklizacija se dešava isključivo preko napada nukleofilnog azota (**490**). Zagrevanjem se **489** može prevesti u **490** (Shema 138).⁴⁷⁴

Enantioselektivna sinteza *N*-hidroksi imidata **492** i γ -laktama **493**, iz hidrosil karbamata **491**, može se izvesti upotrebom hiralnog selenenil-triflata. Povećanje reakcione temperature ne dovodi do promena u sastavu reakcione smeše.⁴⁷⁵



Shema 138

Nezasićeni benzamidi **494** selenociklizacijom daju fenilselenil supstituisane izobenzofuran-1(3*H*)-imine **495** u dobrim prinosima. Reakcija je katalizovana 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktanom (DABCO) (Shema 139 i Tabela 18).⁴⁷⁶



Shema 139

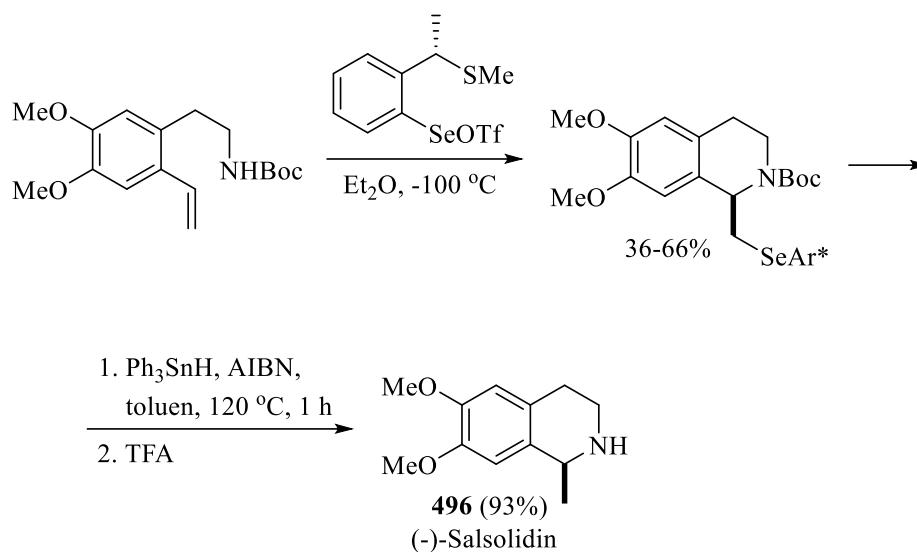
Tabela 18. Selenociklizacija nezasićenih benzamida

	R ¹	R ²	R ³	Prinos (%)
1	Me	H	Me	91
2	Me	H	ⁿ Pr	79
3	Me	H	Ciklopropil	73
4	Me	H	^t Bu	79
5	Me	H	Ph	82
6	Me	H	Adamantanil	68
7	H	H	1-CH ₂ C ₁₀ H ₉	43
8	H	H	Piperonil	44
9	H	Et	2-CH ₂ -furanil	37
10	Ph	H	ⁱ Bu	52
11	4-Me-Ph	H	C ₁₀ H ₇	71
12	4-F-Ph	H	Ph	71
13	4-Cl-Ph	H	Ph	81
14	4-Cl-Ph	H	Ph- ^t Bu	65
15	4-Br-Ph	H	Ph	74
16	4-Br-Ph	H	4-F-Ph	74
17	4-Br-Ph	H	4-CF ₃ -Ph	64
18	4-Br-Ph	H	Adamantanil	53
19	4-CH ₃ -Ph	H	Adamantanil	51
20	Ph	Me	2-Indan	66
21	4-Me-Ph	Me	2-CH ₂ -tiofenil	43

2.2.3. AMINO- I AMIDOSELENOVANJA U SINTEZAMA PRIRODNIH PROIZVODA

Reakcija selenociklizacije nezasićenih amina i amida našla je korisnu primenu u totalnim sintezama prirodnih proizvoda, posebno alkaloida.

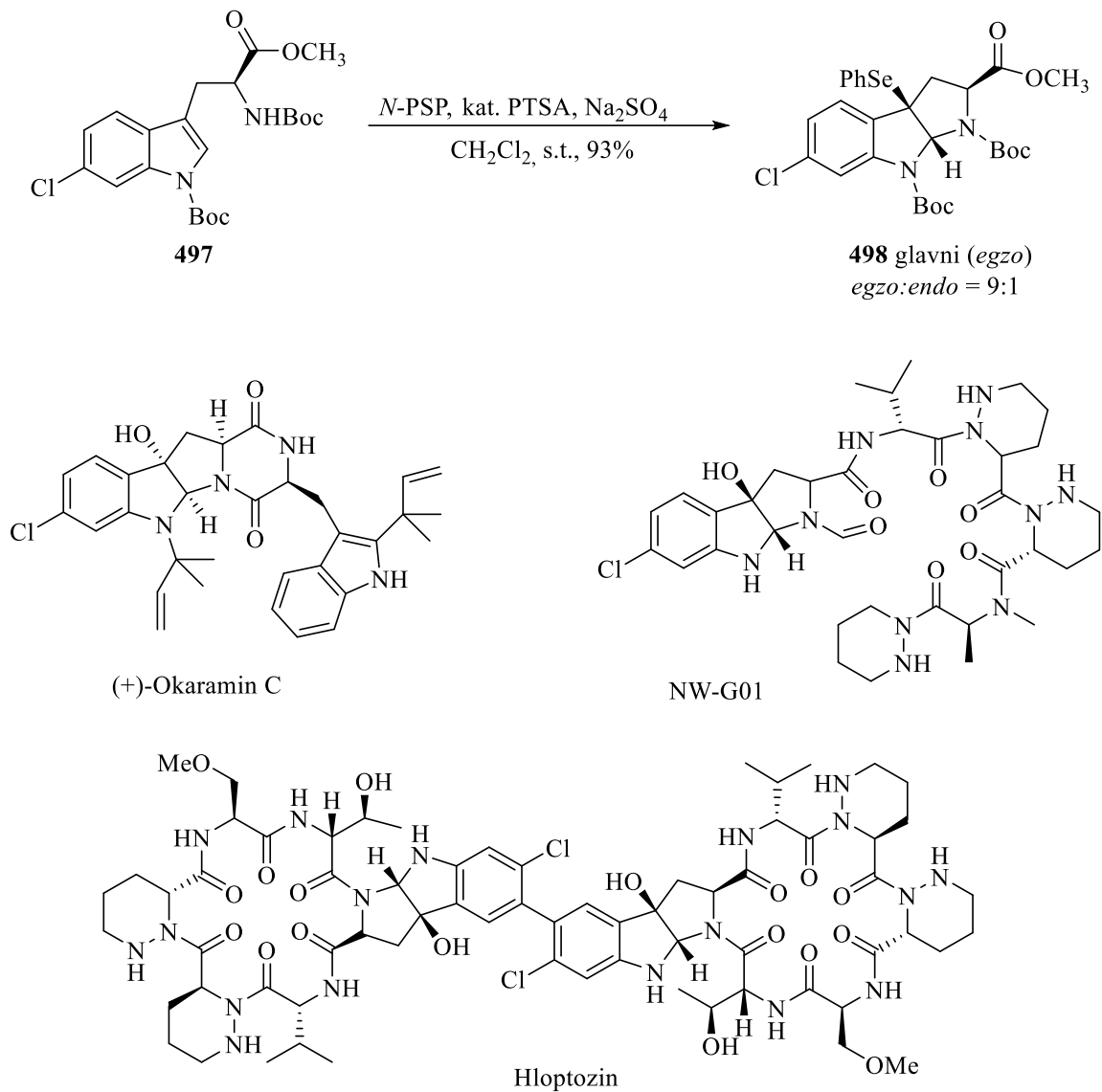
Jednostavni tetrahidroizohinolinski alkaloid (-)-salsolidin (**496**), koji se može izolovati iz različitih prirodnih proizvoda, uglavnom *Cactaceae* i *Chenopodiaceae*, sintetisan je reakcijom intramolekulskog aminoselenovanja sa visokom dijastereoselektivnošću pomoću hiralnog arilselenskog reagensa u ključnom koraku (Shema 140).⁴⁷⁷



Shema 140

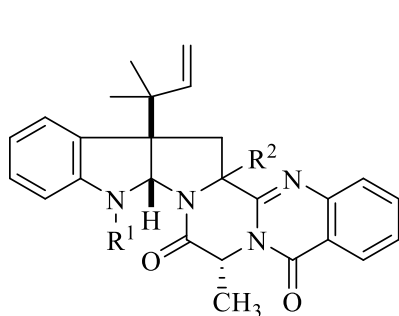
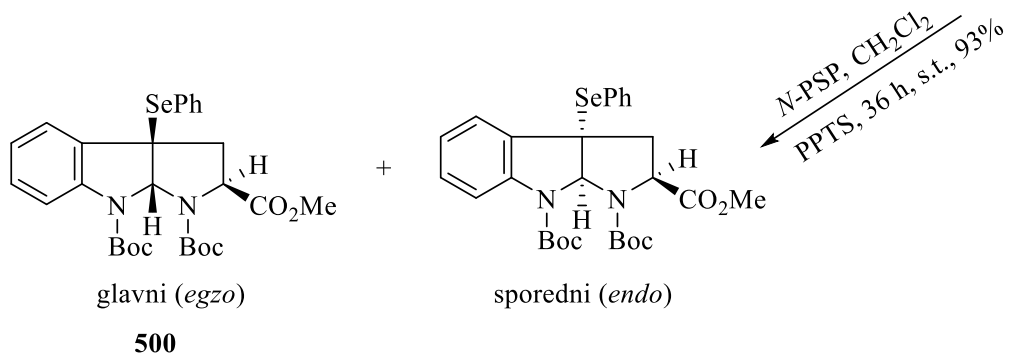
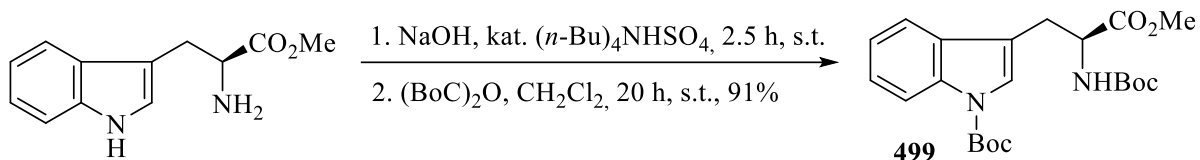
Oelke i saradnici su iskoristili poznati postupak selenociklizacije,^{478,479} kako bi dobili jezgro pirolo[2,3-*b*]indola koje se nalazi u mnogim prirodnim proizvodima. Ciklizacija *N*-zaštićenog 6-hlortriptofana **497** pomoću *N*-PSP dala je očekivani *o*-hlorpiroloindolski fragment **498**, kao jedini dijastereomer sa odličnim prinosom od 89% (Shema 141). Ova reakcija ciklizacije je jedan od ključnih koraka (od ukupno 30) u totalnoj sintezi hloptozina,⁴⁸⁰ strukturno složenog antikancerogenog i antimikrobnog agensa, izolovanog iz podloge kulture *Streptomices*. Iste godine, Yu i saradnici⁴⁸¹ su objavili sličnu primenu dijastereoselektivne selenociklizacije u sintezi ovog ključnog fragmenta hloptozina.

Hewitt i saradnici⁴⁸² su koristili prethodno opisanu sekvencu selenociklizacije-oksidativnog deselenovanja⁴⁷⁸ na *N*-zaštićenom neprirodnom D-triptofanu za dobijanje hidroksi-piroloindolskog skeleta, koji je zatim modifikovan selektivnom epimerizacijom. Ovaj metod je primenjen u prvoj totalnoj sintezi (+)-okaramina C,⁴⁸² prirodnog proizvoda sa insekticidnim svojstvima izolovanog iz fermentacionog ekstrakta *Penicillium simplicissimum* i *Aspergillus aculeatus* gajenih na okari, nusproizvodu u proizvodnji sojinog mleka (Shema 141). Shibahara i saradnici su takođe koristili selenociklizaciju derivata triptofana u sintezi cikličnog heksapeptidnog antibiotika NW-G01, izolovanog iz fermentacione podloge *Streptomices alboflavus 313* (Shema 141).⁴⁸³



Shema 141

Totalna sinteza ardemina i amauromina takođe uključuje u ključnom koraku visoko dijastereoselektivnu intramolekulsku selenociklizaciju pogodno zaštićenog derivata triptofana **499** pomoću *N*-PSP u prisustvu ekvimolarne količine PPTS. Reakcija se odigrava sa visokim stepenom kinetičke selekcije koja favorizuje nastajanje *egzo* produkta selenociklizacije **500** (Shema 142).⁴⁸⁴

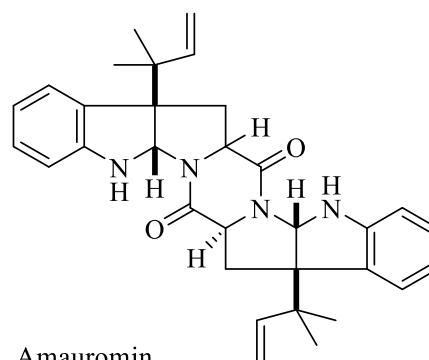


Ardemini

$R^1 = H, R^2 = H$

$R^1 = Ac, R^2 = H$

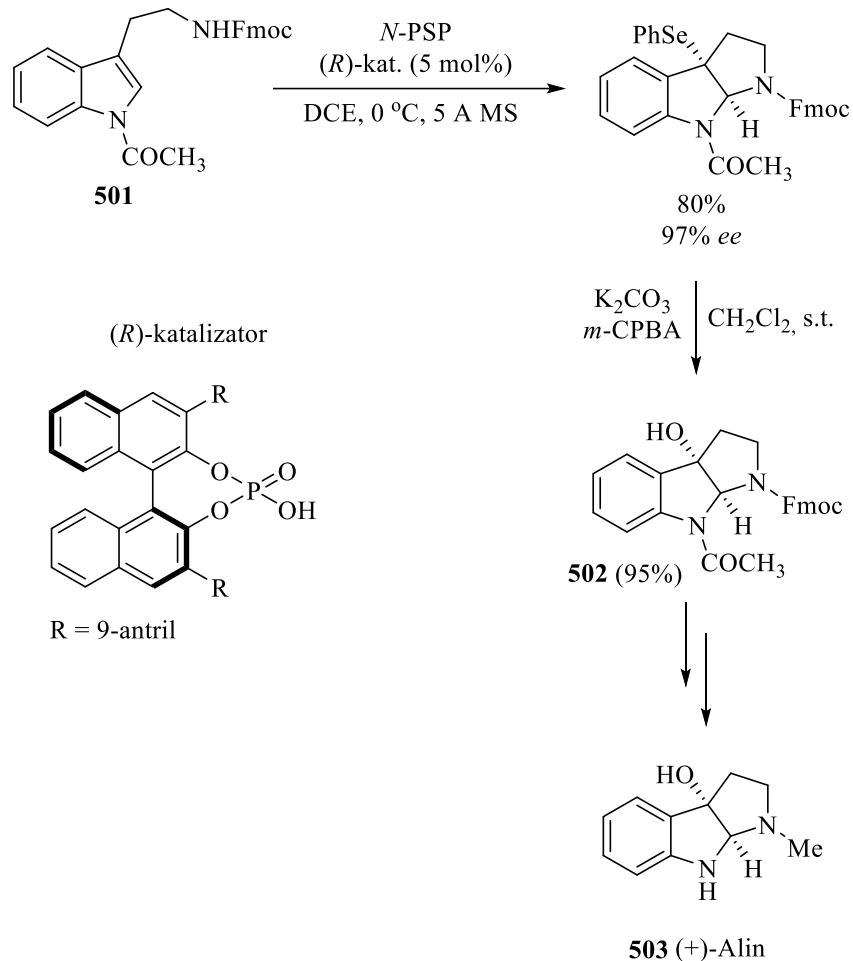
$R^1 = Ac, R^2 = OH$



Amauromin

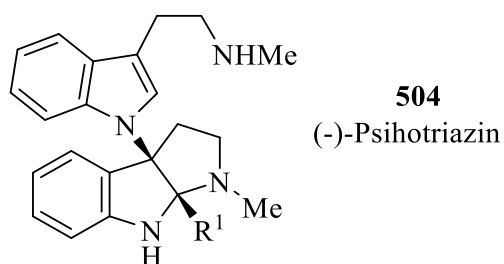
Shema 142

Wie i saradnici su primenili organokatalizovanu asimetričnu varijantu ove selenociklizacije za ciklizaciju derivata triptamina **501** u sintezi **502**, ključnog hiralnog prekursora (+)-alina (**503**), alkaloida koji se nalazi u biljkama iz porodice luka uključujući kineski vlasac *Allium odorum* i nekoliko drugih *Allium* vrsti. Reakcija je izvedena sa *N*-PSP u prisustvu fosforne kiseline na bazi BINOL-a, dajući pirolo[2,3-*b*]indolski fragment, sa dobrim prinosom i odličnom enantioselektivnošću (Shema 143).⁴⁸⁵



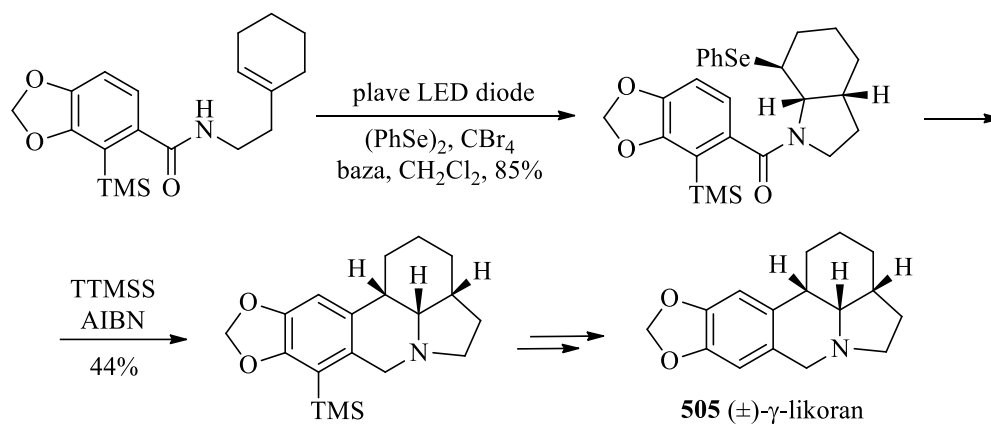
Shema 143

Horibe i saradnici su upotreбили kooperativnu selen-jod katalizovanu hlorociklizaciju derivata triptamina za dobijanje C3a-hlorovanih pirolo[2,3-*b*]indola.⁴⁸⁶ Ova jedinjenja sa hlorom su poslužili kao intermedijeri u totalnoj sintezi (-)-psihotriazina **504**, prirodnog proizvoda izolovanog iz listova *Psichotria calocarpa* (Slika 12) sa snažnom anksiolitičkom i antidepresivnom aktivnošću.



Slika 12. Struktura (-)-psihotriazina

Conner i saradnici su razvili metodu za selenociklizaciju amina podstaknutu vidljivom svetlošću, što je omogućilo lak pristup pirolidinima i piperidinima.⁴⁴³ Ova metoda uključuje *in situ* generisanje PhSeBr, iz ekvimolarnih količina PhSeSePh i tetrabrommetana, uz ozračivanje plavom LED svetlošću. Postupak je primenjen na sintezu racemskog γ -likorana **505**, alkaloida izolovanog iz *Amarillidaceae* (Shema 144).



Shema 144

LITERATURA

1. K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, *Selenium in Natural Product Synthesis*, CIS, Philadelphia, 1984
2. C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, vol. 4, (J. E. Baldwin, Ed.), Pergamon Press, New York, 1986
3. D. Liotta, *Organoselenium Chemistry*, Willey, New York, 1987
4. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, vol. 2, (S. Patai, Z. Rappoport, Eds.), Wiley, New York, 1987
5. M. Tiecco, M. Tingoli, L. Testaferri, *Pure Appl. Chem.*, 1993, **65**, 722
6. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, *Gazz. Chim. Ital.*, 1996, **126**, 635
7. K. Fujita, *Rev. Heteroatom Chem.*, 1997, **16**, 101
8. L. A. Wessjohann, U. Sinks, *J. Pract. Chem.*, 1998, **340**, 189
9. M. Tiecco, *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry – Modern Developments in Organic Synthesis u Electrophilic Selenium, Selenocyclization*, (T. Wirth, Ed.), Springer, Heidelberg, 2000
10. C. Santi, L. Sancineto, *Selenium Chemistry: A Powerful Tool for Heterocycles Synthesis and Functionalization u Taregets in Heterocyclic Systems*, (O. A. Attanasi, B. Gabriele, P. Merino, D. Spinelli, Eds.), Societa Chimica Italiana, Roma, 2020, Vol. 24, pp 319-333
11. C. Santi, S. Santoro, In *Organoselenium chemistry: synthesis and reactions*. Wirth, T. Ed.; Wiley-VCH:Wenheim, 2012, pp 1-51
12. T. Wirth, Organoselenium chemistry in stereoselective reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3740
13. A. Petragnani, H. A. Stefani, C. J. Valduga, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 1411
14. *Organoselenium chemistry*, (B. C. Ranu, B. Banerjee, Eds.), De Gruyter, 2020
15. V. A. Soloshonok, D. J. Nelson, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2011, **7**, 744
16. E. J. Lenardão, C. Santi, L. Sancineto, *New Frontiers in Organoselenium Compounds*, Springer International Publishing, 2018, pp 99-143
17. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*, (V. K. Jain, K. I. Priyadarsini, Eds.), Royal Society of Chemistry, 2018

18. C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 6255
19. A. P. Fernandes, V. Gandin, *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.*, 2015, **1850**, 1642
20. A. J. Pacula, F. Mangiavacchi, L. Sancineto, E. J. Lenardao, J. Scianowski, C. Santi, *Curr. Chem. Biol.*, 2015, **9**, 97
21. H. J. Reich, R. J. Hondal, *ACS Chem. Biol.*, 2016, **11**, 821
22. N. V. Barbosa, C. W. Nogueira, P. A. Nogara, A. F. de Bem, M. Aschner, J. B. T. Rocha, *Metallomics*, 2017, **9**, 1703
23. J. B. Azeredo, F. Penteado, V. Nascimento, L. Sancineto, A. L. Braga, E. J. Lenardao, C. Santi, *Molecules*, 2022, **27**, 1597
24. M. Palomba, F. Mangiavacchi, F. Marini, *Arkivoc*, 2019, **ii**, 114
25. L. Shao, Y. Li, J. Lu, X. Jiang, *Org. Chem. Front.*, 2019, **6**, 2999
26. F. Wöhler, C. Siemens, *Ann. Chem.*, 1847, **61**, 360
27. G. Hölzle, W. Jenny, *Helv. Chim. Acta*, 1958, **41**, 593-603
28. H. J. Reich, S. Wollowitz, *Organic Reactions*, 1993, **44**, 1-296
29. J. A. Marshall, R. D. Royce, *J. Org. Chem.*, 1982, **47**, 693-698
30. *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, (D. L. Clauman, W. H. H. Gunter, Eds.), Wiley, New York, 1973
31. D. Liotta, R. Monahan, *Science*, 1986, **237**, 356
32. A. Krief, L. Hevesi, *Organoselenium Chemistry I*, Springer, Berlin Heidelberg New York, 1988
33. K. C. Nicolaou, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 4097
34. S. Santoro, J. B. Azeredo, V. Nascimento, L. Sancineto, A. L. Braga, C. Santi, *RSC Adv.*, 2014, **60**, 31521-31535
35. D. W. Knight, *Progress in Heterocyclic Chemistry*, 2002, **14**, 19
36. *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach*, (T. G. Back, Ed.), Oxford University, Oxford, 1999
37. S. Ranganathan, K. M. Muraledharan, N. K. Vaish, N. Jayaraman, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 5273

38. *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry - Modern Development in Organic Synthesis*, (T. Wirth, Ed.), Springer, Berlin, 2000, vol. 208
39. T. Wirth, *Angew. Chem.*, 2000, **112**, 3890; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3740
40. T. Wirth, *Selenium in Comprehensive Organometallic Chemistry III*, (R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos, P. Knochel, Eds.), Elsevier, London, 2006, vol. 9
41. D. M. Freudendahl, S. A. Shahzad, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 1649
42. M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, A. Temperini, C. Scarponi, S. Sternativo, R. Terlizzi, C. Tomassini, *ARCIVOC*, 2006, **vii**, 186
43. J. P. Wolfe, M. B. Hay, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 261
44. S. S. Khokhar, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 456
45. P. L. Beaulien, R. Desiel, *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach to Addition of Electrophilic Organoselenium Reagent to Carbon-Carbon Double Bond*, (T. G. Back, Ed), Oxford University Press, Oxford, 1999
46. A. L. Braga, D. S. Ludtke, F. Vargas, R. C. Braga, *Synlett*, 2006, 1453
47. T. J. Peglow, R. F. Schumacher, R. Cargnelutti, A. S. Reis, C. Luchese, E. A. Wilhelm, G. Perin, *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**, 3734
48. L. F. B. Duarte, E. S. Barbosa, R. L. Oliveira, M. P. Pinz, B. Godoi, R. F. Schumacher, C. Luchese, E. A. Wilhelm, D. Alves, *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**, 3319
49. A. Kumar, G. K. Rao, F. Saleem, A. K. Singh, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 11949
50. R. Cargnelutti, F. D. Da Silva, U. Abram, E. S. Lang, *New J. Chem.*, 2015, **39**, 7948
51. R. Cargnelutti, C. P. Delgado, R. Cervo, B. Tirloni, R. A. Burrow, E. S. Lang, *New J. Chem.*, 2018, **42**, 17185
52. S. Kumar, F. Saleem, M. K. Mishra, A. K. Singh, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 2745
53. D. L. J. Clive, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 1049
54. A. Crief, in *Main-Group Metal Organometallic in Organic Synthesis*, vol. 11 (A. McKillop, Ed.), Pergamon, Oxford, 1995, 515
55. L. A. Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester, 1995

56. H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.*, 1979, **12**, 22
57. H. J. Reich, M. L. Cohen, P. S. Clark, *Org. Synth.*, 1974, **59**, 141
58. O. Behagel, H. Seibert, *Chem. Ber.*, 1932, **65**, 812
59. K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 2697
60. K. B. Sharpless, M. W. Young, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 947
61. P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1485
62. J. W. Anderson, G. K. Barker, J. E. Drake, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1976, 1716
63. H. J. Reich, J. M. Renga, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 3313
64. K. C. Nicolaou, N. A. Petasis, D. A. Claremon, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 4835
65. W. P. Jackson, S. V. Ley, A. J. Whittle, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1980, 1173
66. T. G. Back, K. R. Muralidharan, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 1653;
67. T. G. Back, K. R. Muralidharan, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2781
68. S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4297
69. S. Murata, T. Suzuki, *Chem. Lett.*, 1987, 849
70. S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4415
71. H. Inoue, S. Murata, *Liebigs Ann. Chem.*, 1994, **9**, 901
72. M. Tingoli, M. Diana, B. Pununzi, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 7529
73. M. Tiecco, L. Testaferi, M. Tingoli, D. Bartoli, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 1417
74. M. Tiecco, L. Testaferi, M. Tingoli, L. Bagnoli, F. Marini, *Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1993, 1989
75. M. Tiecco, L. Testaferi, C. Santi, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, **4**, 1649
76. M. Tiecco, L. Testaferi, M. Tingoli, D. Chinelli, L. Bartoli, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 2273
77. S. Bosman, A. D'Annibale, S. Resta, C. Trogolo, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 6525

78. D. H. Lee, Y. H. Kim, *Synlett*, 1995, 349
79. L. B. Han, M. Tanaka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1996, 475
80. M. Yoshida, N. Satoh, N. Kamigata, *Chem. Lett.*, 1989, 1433
81. M. Yoshida, S. Sasage, K. Kawamura, T. Suzuki, N. Kamigata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1991, **64**, 416
82. K. R. Roh, H. K. Chang, *Heterocycles*, 1998, **48**, 437
83. M. Tingoli, M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini, *Synth. Commun.*, 1998, **28**, 1769
84. M. Tiecco, neobjavljeni rezultati
85. G. Pandey, V. J. Rao, U. T. Bhalerao, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1989, 416
86. G. Pandey, B. V. S. Sekhar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 780
87. G. Pandey, B. V. S. Sekhar, U. T. Bhalerao, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 5650
88. M. Tiecco, M. Tingoli, L. Testaferri, *Pure Appl. Chem.*, 1993, **65**, 715
89. Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Top. Curr. Chem.*, 2000, **208**, 235
90. A. L. Braga, D. S. Ludtke, F. Vargas, *Curr. Org. Chem.*, 2006, **10**, 1921
91. D. Browne, O. Niyomura, T. Wirth, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3169
92. O. Niyomura, M. Cox, T. Wirth, *Synlett*, 2006, 251
93. D. Browne, O. Niyomura, T. Wirth, *Phosphorus, Sulfur*, 2008, **183**, 1026
94. D. M. Freudentahl, S. Santoro, S. A. Shahzad, C. Santi, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 2
95. K. C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.*, 1998, 1947
96. L. Uehlin, T. Wirth, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2931
97. E. Tang, X. Huang, W. -M. Xu, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 9963
98. T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 9204
99. T. Ruhland, J. Torang, H. Pedersen, J. C. Madsen, K. S. Bang., *Synthesis*, 2005, **2005**, 1635

100. B. H. Lipshutz, T. Gross, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 3572
101. S. Tomoda, M. Iwaoka, *Chem. Lett.*, 1988, 1895
102. S. Tomoda, M. Iwaoka, K. Yakushi, A. Kawamoto, J. Tanaka, *J. Phys. Org. Chem.*, 1988, **1**, 179
103. S. Tomoda, M. Iwaoka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1988, 1283
104. S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1990, 129
105. S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *Chem. Lett.*, 1992, 1123
106. S. Tomoda, K. Fujita, M. Iwaoka, *Phosphorus, Sulfur*, 1992, **67**, 247
107. R. Désiel, S. Goulet, L. Grenier, J. Bordeleau, J. Bernier, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 3619
108. R. Désiel, E. Malenfant, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 4660
109. R. Désiel, E. Malenfant, G. Bélaner, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 1875
110. R. Désiel, E. Malenfant, C. Thibault, S. Fréchette, M. Gravel, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 4753
111. Y. Nishibayashi, J. D. Singh, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 3115
112. Y. Nishibayashi, S. K. Srivastava, H. Takada, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1995, 2321
113. Y. Nishibayashi, J. D. Singh, S. Fukuzawa, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 4114
114. S. Fukuzawa, K. Takahashi, H. Kato, H. Yamazaki, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7711
115. K. Fujita, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Chem. Lett.*, 1994, 923
116. K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1995, 1641
117. K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 5219
118. K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 2029
119. M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 8077
120. T. G. Back, B. P. Dyck, M. Parvez, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1994, 515

121. T. G. Back, B. P. Dyck, M. Parvez, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 703
122. T. G. Back, B. P. Dyck, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1996, 2567
123. T. Back, S. Nan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1998, 3123
124. T. Back, B. P. Dyck, S. Nan, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 3191
125. T. Wirth, *Angew. Chem.*, 1995, **107**, 1872, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, **34**, 1726
126. T. Wirth, G. Fragale, *Chem. Eur. J.*, 1997, **3**, 1894
127. G. Fragale, M. Neuburger, T. Wirth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1998, 1867
128. C. Santi, G. Fragale, T. Wirth, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, **9**, 3625
129. T. Wirth, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 1
130. T. Wirth, G. Fragale, M. Spichy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 3376
131. M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi, *Synlett*, 2003, **2003**, 655
132. A. J. Cresswell, S. T.-C. Eey, S. E. Denmark, *Nat. Chem.*, 2015, **7**, 146
133. L. Tien-Lay, S. Wan-Hung, K. S. Cheung, S. W. Tam, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3051
134. G. H. Schmidt, D. G. Garratt, *Chemistry of Double Bonded Functional Groups*, vol. 2, (S. Patai, Ed.), Wiley, New York, 1977, chapter 7
135. J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1976, 734
136. P. Van de Weghe, S. Bourg, J. Eustache, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 7365
137. S. Robin, G. Rousseau, *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 3099
138. B. Alcaide, P. Almendros, *Progress in Heterocyclic Chemistry*, 2005, **16**, 82
139. J. M. Barks, D. W. Knight, C. J. Seaman, G. G. Weingarten, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 7259
140. J. M. Barks, D. W. Knight, G. G. Weingarten, *J. Chem. Soc. Commun.*, 1994, 719
141. A. D. Jones, D. W. Knight, A. L. Redfern, J. Gilmore, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 3267

142. G. Rousseau, F. Homs, *Chem Soc. Rev.*, 1997, 453
143. Z. Marković, S. Konstantinović, *Gazz. Chim. Ital.*, 1997, **127**, 429
144. a) M. D. Rvović, V. M. Divac, N. Ž. Janković, Z. M. Bugarčić, *Monatsh. Chem.*, 2013, **144**, 1227; b) N. Janković, S. Marković, Z. M. Bugarčić, *Monatsh. Chem.*, 2014, **145**, 1287–1296
145. a) M. D. Kostić, K. Mihajlović, V. M. Divac, *Catal. Lett.*, 2020, **150**, 2076; b) M. D. Kostić, V. M. Divac, R. Puchta, Z. M. Bugarčić, *Struct. Chem.*, 2015, **26**, 915; c) V. M. Divac, M. D. Rvović, Z. M. Bugarčić, *Reac. Kinet. Mech. Cat.*, 2013, **110**, 309; d) M. D. Kostić, V. M. Divac, Z. M. Bugarčić, *J. Mol. Struct.*, 2019, **1175**, 24
146. P. Grieco, M. Miyashita, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 120
147. a) K. C. Nicolaou, Z. Lysenko, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1257; b) K. C. Nicolaou, R. L. Magolda, W. J. Sipio, W. E. Barnette, Z. Lysenko, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, **102**, 3784
148. a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 429; b) K. B. Sharpless, M. W. Young, R. F. Lauer, *Tetrahedron Lett.*, 1973, **22**, 1979
149. H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 2133
150. a) G. Cardillo, M. Orena, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 3321; b) N. Greeves, W. –M. Lee, J. V. Barkley, *Tetrahedron Lett.*, 1977, **38**, 6453
151. H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 5434
152. K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 6137
153. D. R. Williams, K. Nishitani, *Tetrahedron Lett.*, 1980, **21**, 4417
154. K. Naraguchi, H. Tanaka, T. Miyasaka, *Synthesis*, 1989, 434
155. D. N. Jones, D. Mundy, R. D. Whitehouse, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1970, 86
156. B. M. Trost, T. N. Salzman, K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 4887
157. H. J. Reich, I. L. Reich, J. M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 5813
158. A. Krief, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 2531
159. D. H. R. Barton, M. R. Britten-Kelly, D. Ferreira, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, 1978, 1682
160. M. Sevrin, D. Van Ende, A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 2643

161. S. V. Ley, P. J. Murray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1982, 1252
162. B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano, S. Tollari, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1984, 1237
163. K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, W. E. Barnette, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 3704
164. E. J. Corey, H. L. Pearce, I. Szekly, M. Ishiguro, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 1023
165. K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, R. L. Magolda, P. A. Grieco, W. Owens, C. - L. J. Wang, J. B. Smith, M. Ogletree, A. M. Lefer, *Prostaglandins*, 1978, **16**, 789
166. G. Mugesh, W. -W. Du Mont, H. Sies, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2125
167. J. D. Connolly, R. A. Hill, *Nat. Prod. Rep.*, 2010, **27**, 79
168. S. Konstantinović, Z. Bugarčić, Lj. Marjanović, S. Gojković, M. Lj. Mihailović, *J. Serb. Chem. Soc.*, 1997, **62**, 1151
169. K. C. Nicolaou, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 6683
170. D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.*, 1998, **15**, 113
171. F. Q. Alali, X. -X. Liu, J. L. McLaughlin, *J. Nat. Prod.*, 1999, **62**, 504
172. R. D. Norcross, I. Peterson, *Chem. Rev.*, 1995, **95**, 2041
173. A. Krief, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, (E. W. Abel, G. A. F. Stone, G. Wilkinson, Eds.) Pergamon, Oxford, 1995
174. H. J. Reich, S. Wollowitz, *Org. React.*, 1993, **44**, 1
175. I. V. Sanotskii, *Selenium Compounds and Health*, Rossiiskaya Akademiya Meditsinskikh Nauk, Moscow, 2004
176. R. J. Capon, R. A. Barrow, S. Rochfort, M. Jobling, C. Skene, E. Lacey, J. H. Gill, T. Friedel, D. Wadsworth, *Tetrahedron*, 1998, **54**, 2227
177. T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 1897
178. M. D. Lord, J. T. Negri, L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 191
179. S. R. Angle, S. L. White, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 8059
180. J. -C. Harmange, B. Figadere, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1711
181. J. W. Wesley, *Polyether Antibiotics: Naturally Occurring Acid Ionophores*, vol. I and II, Marcel Dekker, New York, 1982

182. T. L. B. Boivin, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 3309
183. P. A. Bartlett, *Tetrahedron*, 1980, **36**, 2
184. K. Miura, S. Okajima, T. Hondo, T. Nakagawa, T. Takahashi, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 11348
185. N. Sakabe, T. Goto, Y. Hirata, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 3077
186. M. Niwa, T. Endo, S. Ogiso, H. Furukava, S. Yamamura, *Chem. Lett.*, 1981, 1285
187. S. Rebuffat, D. Davoust, L. Molho, D. Molho, *Phytochemistry*, 1980, **19**, 427
188. L. J. Mulheirn, R. B. Beechey, D. P. Leworthy, M. D. Osselton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1974, 874
189. G. J. Kruger, P. S. Steyn, R. Vleffar, C. J. Rabie, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1979, 441
190. Y. Shimizu, *Marine Natural Products*, Academic, New York, 1978, vol. I
191. S. Ellis, *Toxicon*, 1985, **23**, 469
192. S. Sakemi, T. Higa, C. W. Jefford, G. Bernandinelli, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 4287
193. T. Suzuki, A. Suzuki, T. Furusaki, A. Matsumoto, A. Kato, Y. Imanaka, A. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 1329
194. D. G. Corley, R. Herb, E. Moore, P. J. Scheuer, V. J. Paul, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 3644
195. M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.*, 2000, **100**, 2407
196. *Selenium in Molecular Biology and Role in Human Health*, (D. L. Hatfield, Ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, 2001
197. *Selenium in Biology and Human Health*, (R. F. Burk, Ed.), Springer-werlag, New York, 1994
198. K. Nakanishi, *Natural Products Chemistry*, Kodansha, Tokyo, 1974
199. *Chemistry of Heterocyclic Flavoring and Aroma Compounds*, (F. Vernin, Ed.), Ellis Harwood, Chichester, 1982
200. M. H. D. Postema, *Tetrahedron*, 1992, **48**, 8545
201. S. Gronert, J. M. Lee, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 6731

202. A. Di Martino, C. Galli, P. Gargano, L. Mandolini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1985, 1345
203. D. Crener, J. Gauss, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 145
204. R. D. Evans, J. W. Magee, J. H. Schauble, *Synthesis*, 1988, 862
205. J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1976, 736
206. S. B. Bedford, K. E. Bell, G. Fenton, C. J. Hayes, D. W. Knight, D. E. Shaw, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6511
207. P. Galatsis, S. D. Millan, P. Neshala, G. Ferguson, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 6643
208. M. E. Jung, C. J. Nichols, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 7667
209. P. Galatsis, S. D. Millan, G. Ferguson, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 5048
210. O. Andrey, L. Ducry, Y. Landais, D. Planchenault, V. Weber, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 4339
211. S. B. Bedford, K. E. Bell, F. Bennet, C. J. Hayes, D. W. Knight, D. E. Shaw, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, 2143
212. M. Rofoo, M. -C. Roux, G. Rousseau, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 2481
213. P. Van de Werge, S. Bourg, J. Eustache, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 7365
214. T. Aftab, C. Carter, M. Chrstlieb, J. Hart, A. Nelson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 711
215. O. Arjona, R. F. De la Pradilla, R. A. Perez, J. Plumet, A. Viso, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **45**, 5549
216. O. Arjona, R. F. De la Pradilla, J. Plumet, A. Viso, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **45**, 4565
217. O. Arjona, R. F. De la Pradilla, J. Plumet, A. Viso, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 772
218. P. A. Bartlett, u *Asymmetric Synthesis*, (E. D. Morrison, Ed.), Academic, New York, 1984, vol. 3, pp. 411-454
219. M. Frederickson, R. Grigg, *Org. Prep. Proced. Int.*, 1997, **29**, 33
220. E. D. Mihelich, G. A. Hite, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 7318
221. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 797

222. Y. Landais, D. Planchenault, V. Weber, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 2987
223. Y. Landais, D. Planchenault, *Synlett.*, 1995, 1191
224. M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, S. Sternativo, C. Santi, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 1095
225. M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, S. Sternativo, C. Santi, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**, 2651
226. M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, R. Terlizzi, A. Temperini, F. Marini, C. Santi, C. Scarpioni, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 1949
227. S. H. Kang, T. S. Hwang, W. J. Kim, J. K. Lim, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5917
228. S. H. Kang, T. S. Hwang, W. J. Kim, J. K. Lim, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 4015
229. S. H. Kang, S. B. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 1955
230. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 797
231. J. A. Marshall, X. Wang, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 2995
232. B. H. Lipshultz, J. H. Barton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1084
233. F. Bravo, S. Castillon, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, 507
234. S. D. Rychnovsky, P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 3963
235. K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, V. E. Barnette, S. P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 3704
236. Y. Diaz, F. Bravo, S. Castillon, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 6508
237. F. Bravo, M. Kassou, S. Castillon, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 1187
238. M. Gruttadauria, P. L. Meo, R. Noto, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 1819
239. M. Gruttadauria, C. Aprile, F. D'Anna, P. L. Meo, S. Riela, R. Noto, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 6815
240. D. Maiti, A. Halder, A. Sasidharan Pillai, S. De Sarkar, *J. Org. Chem.*, 2021, **86**, 16084
241. Z. Bugarčić, S. Konstatinović, B. Mojsilović, *Indian J. Chem. B*, 1999, **38B**, 728

242. C. An, C.-Y. Li, X.-B. Huang, W.-X. Gao, Y.-B. Zhou, M.-C. Liu, H.-Y. Wu, *Org. Lett.*, 2019, 21, 6710
243. M. C. Diem Ferreira Xavier, E. M. Andia Sandagorda, J. S. Santos Neto, R. F. Schumacher, M. S. Silva, *RSC Adv.*, 2020, **10**, 13975
244. A. B. Reitz, S. O. Nortey, B. E. Maryanoff, D. Liotta, R. Monahan, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 4191
245. H. Inoue, S. Murata, *Heterocycles*, 1997, **45**, 847
246. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Bartoli, R. Balducci, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 429
247. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, F. Marini, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 1349
248. M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, V. Purgatorio, A. Temperini, F. Marini, C. Santi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, **15**, 405
249. O. Andrey, Y. Landais, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 8435
250. O. Andrey, C. Glanzmann, Y. Landais, L. Parra-Rapado, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 2835
251. M. R. Scheide, A. R. Schneider, G. A. M. Jardim, G. M. Martins, D. C. Durigon, S. Saba, J. Rafique, A. L. Braga, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 4916
252. L. V. Romashov, K. S. Kozlov, M. K. Skorobogatko, A. Y. Kostyukovich, V. P. Ananikov, *Chem. Asian J.*, 2022, **17**, e202102227
253. S. Konstantinović, Z. Bugarčić, S. Milosavljević, G. Schroth, M. Lj. Mihailović, *Liebigs Ann. Chem.*, 1992, 261
254. M. Lj. Mihailović, S. Konstantinović, R. Vukićević, *Tetrahedron*, 1987, **28**, 4343
255. R. Vukićević, S. Konstantinović, M. Lj. Mihailović, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 859
256. S. S. Khokhar, T. Wirth, *Angew. Chem.*, 2004, **116**, 641; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 631
257. G. H. Schmidt, D. G. Garratt, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 3991
258. M. D. Rvović, V. M. Divac, N. Radenković, Z. M. Bugarčić, *Z. Naturforsch.*, 2011, **66b**, 1275
259. M. A. Brimble, G. S. Pavia, R. J. Stevenson, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 1735
260. Z. M. Bugarčić, J. D. Dunkić, B. M. Mojsilović, *Heteroatom Chem.*, 2004, **15**, 468

261. Z. M. Bugarčić, B. M. Mojsilović, *Heteroatom Chem.*, 2004, **15**, 146
262. B. M. Mojsilović, Z. M. Bugarčić, *Heteroatom Chem.*, 2001, **12**, 475
263. Z. M. Bugarčić, B. M. Mojsilović, V. M. Divac, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 2007, **272**, 288
264. Z. Petrović, B. Mojsilović, Z. Bugarčić, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 2001, **170**, 267
265. S. E. Denmark, M. G. Edwards, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 7293
266. J. F. Campos, S. Berteina-Raboin, *Catalysts*, 2022, **12**, 48
267. F. D'Onofrio, L. Parlanti, G. Piantacelli, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 1929
268. J. –M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3149
269. C. –G. Yang, N. W. Reich, Z. Shi, C. He, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4553
270. C. –G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 6966
271. A. Dzudza, T. J. Marks, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1523
272. M. Lj. Mihailović, Z. Petrović, A. Teodorović, S. Konstantinović, V. Andrejević, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 1989, **308**, 29
273. R. Pedrosa, C. Andres, P. Mendiguchia, J. Nieto, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 8854
274. C. Rodriguez-Esrich, A. Olivella, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Chem. Lett.*, 2007, **9**, 989
275. S. V. Ley, B. Lygo, *Tetrahedron Lett.*, 1982, **23**, 4625
276. B. Šmit, Z. Bugarčić, *J. Heterocyclic Chem.*, 2010, **47**, 1443
277. B. Šmit, Z. Bugarčić, *13th International Conference on Synthetic Organic Chemistry: Symposium on Selenium and Tellurium Chemistry*, d004, 2009
278. M. Gruttadauria, C. Aprile, S. Riela, R. Nato, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 2213
279. C. Aprile, M. Gruttadauria, P. Lo Meo, S. Riela, R. Nato, *Heterocycles*, 2002, **57**, 293
280. S. McIntyn, S. Warren, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 3457
281. B. H. Lipshutz, T. Gross, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 3572
282. A. Fetes, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9274
283. S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 4415

284. S. Murata, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6535
285. M. Kostić, P. Verdia, V. Fernandez-Stefanuto, R. Puchta, E. Tojo, *J. Phys. Org. Chem.*, 2019, **32**, 3928
286. A. A. Vieira, J. B. Azeredo, M. Godoi, C. Santi, E. N. da Silva Jr., A. L. Braga, *J. Org. Chem*, 2015, **80**, 2120
287. A. A. Vieira, A. R. Brandão, W. O. Valença, C. A. de Simone, B. C. Cavalcanti, C. Pessoa, T. R. Carneiro, A. L. Braga, E. N. da Silva Jr., *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **101**, 254
288. A. Kharma, C. Jacob, I. A. O. Bozzi, G. A. M. Jardim, A. L. Braga, K. Salomão, C. C. Gatto, M. F. S. Silva, C. Pessoa, M. Stangier, L. Ackermann, E. N. da Silva Jr., *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, **29**, 4474
289. J. Sicher, *Progr. Stereochem.*, 1962, **3**, 202
290. V. I. Staninets, E. A. Shilov, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)*, 1971, **40**, 272
291. K. E. Harding, T. H. Tiner, *Comprehensive Organic Synthesis*, (B. M. Trost, Ed.), Pergamon Press, New York, 1991, vol. 4
292. G. Rousseau, F. Homsy, *Chem. Soc. Rev.*, 1997, **26**, 453
293. H. Inoue, S. Murata, T. Suzuki, *Liebigs Ann. Chem.*, 1994, 901
294. L. Xiang, A. P. Kozikowski, *Synlett*, 1990, **1990**, 279
295. Y. Brunel, G. Rousseau, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 5793
296. R. M. Williams, T. D. Cushing, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6325
297. M. Petrzilka, *Helv. Chim. Acta*, 1978, **61**, 3075
298. X.-J. Meng, P.-F. Zhong, Y.-M. Wang, H.-S. Wang, H.-T. Tang, Y.-M. Pan, *Adv. Synth. Catal.*, 2020, **362**, 506
299. G. Fragale, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 1361
300. T. Wirth, *Liebigs Ann./Recueil*, 1997, 2189
301. G. Fragale, T. Wirth, *Chem. Commun.*, 1998, 1867
302. T. Wirth, *Phosphorus, Sulfur*, 1998, **136**, 235
303. L. Uehlin, G. Fragale, T. Wirth, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 1125
304. Y. Nishibayashi, S. Uemura, *Rev. Heteroatom Chem.*, 1996, **14**, 83

305. K. Fujita, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Chem. Lett.*, 1992, 1123
306. K. Fujita, *Rev. Heteroatom Chem.*, 1997, **16**, 101
307. T. G. Back, B. P. Dyck, *J. Chem. Soc. Commun.*, 1996, 2567
308. D. M. Browne, T. Wirth, *Curr. Org. Chem.*, 2006, **10**, 1893
309. C. Zhu, Y. Huang, *Curr. Org. Chem.*, 2006, **10**, 1905
310. J. Ścianowski, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 3331
311. J. Ścianowski, Z. Rafiński, A. Wojtczak, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, **14**, 3216
312. P. Skowronek, J. Gawroński, J. Ścianowski, *Tetrahedron Asymmetry*, 2006, **17**, 2408
313. K. Fujita, K. Murata, M. Iwaoka, S. Tomoda, *Tetrahedron*, 2007, **53**, 2029
314. S. Uemura, *Phosphorus, Sulfur*, 1998, 136
315. T. G. Back, S. Nan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1998, 3123
316. T. G. Back, Z. Moussa, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 3007
317. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 4645
318. H. Komatsu, M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Chem. Soc. Commun.*, 1999, 205
319. M. Cox, T. Wirth, *Phosphorus, Sulfur*, 2005, 180
320. T. Shimizu, N. Kamigata, *Org. Prep. Proc. Int.*, 1997, **29**, 603
321. N. Komatsu, S. Uemura, *Advances in Detailed Reaction Mechanisms*, (J. Coxon, Ed.), JAI, Tokyo, 1995, vol. 4, 73-92
322. M. P. Coles, *Curr. Org. Chem.*, 2006, **10**, 1993
323. C. Aprile, M. Gruttadauria, M. E. Amato, F. D'Anna, P. Lo Meo, S. Riela, R. Noto, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 2241
324. A. J. Mukherjee, S. S. Zade, H. B. Singh, R. B. Sunoj, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 4357
325. M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, F. Marini, A. Temperini, C. Tomassini, C. Santi, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 3241
326. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, *Chem. Eur. J.*, 2002, **8**, 1118

327. M. Tiecco, L. Testaferri, C. Santi, C. Tomassini, S. Santoro, F. Marini, L. Bagnoli, A. Temperini, F. Costantino, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 4867
328. S. S. Zade, S. Panda, H. B. Singh, R. B. Sunoj, R. J. Bucher, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 3693
329. G. Mugesh, H. B. Singh, R. J. Butcher, *Tetrahedron:Asymmetry*, 1999, **10**, 237
330. a) R. Pedrosa, C. Andres, P. Mendiguchia, J. Nieto, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 5388; b) R. Pedrosa, C. Andres, R. Arias, P. Mendiguchia, J. Nieto, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2424
331. M. Iwaoka, S. Tomoda, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 5299
332. G. A. Chmutova, E. R. Ismagilova, T. I. Madzihidov, *Russ. J. Gen.Chem.*, 2009, **79**, 1919
333. P. G. Jones, C. Wisimach, G. Mugesh, W.-W. du Mont, *Acta Cryst.*, 2002, **E58**, 1298
334. D. M. Freudendahl, M. Iwaoka, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, **20**, 3934
335. R. J. Booth, J. C. Hodges, *Acc. Chem. Res.*, 1999, **32**, 18
336. S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. L. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 3815
337. G. Zundel, *Angew. Chem.*, 1969, **81**, 507; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1969, **8**, 499
338. M. Kato, R. Michels, W. Heitz, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Ed.*, 1976, **14**, 413
339. R. Michels, M. Kato, W. Heitz, *Macromol. Chem.*, 1976, 177
340. R. T. Taylor, L. A. Flood, *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 5160
341. T. Ruhland, K. Andersen, H. Pedersen, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 9204
342. K. Yanada, T. Fujita, R. Yanada, *Synlett*, 1998, 971
343. K. Fujita, K. Watanabe, A. Oishi, Y. Ikeda, Y. Taguchi, *Synlett*, 1999, 1760
344. D. H. Drewry, D. M. Coe, S. Poon, *Med. Res. Rev.*, 1999, **19**, 97
345. K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G. Cao, S. Kim, J. Kessabi, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 807

346. K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, J. A. Pfefferkorn, G. Cao, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2966
347. K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, G. Cao, *Angew. Chem.*, 2000, **112**, 750; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 734
348. K. C. Nicolaou, G. Cao, J. A. Pfefferkorn, *Angew. Chem.*, 2000, **112**, 755; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 739
349. K. C. Nicolaou, N. Winssinger, R. Hughes, C. Smethurst, S. Y. Cho, *Angew. Chem.*, 2000, **112**, 1126; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 1084
350. F. Zaragoza, *Angew. Chem.*, 2000, **112**, 2158; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 2077
351. K. Fujita, H. Taka, A. Oishi, Y. Ikeda, Y. Taguchi, K. Fujie, T. Saeki, M. Sakuma, *Synlett*, 2000, 1509
352. S. R. Sheng, M. G. Hu, Q. Xin, X. L. Liu, X. Huang, *Chinese Chem. Lett.*, 2007, **18**, 377
353. L. Uehlin, T. Wirth, *Chimia*, 2001, **55**, 65
354. X. Huang, W. M. Xu, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 5495
355. X. Huang, W. M. Xu, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 4649
356. H. Qian, X. Huang, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 1059
357. X. Huang, S. R. Sheng, *J. Comb. Chem.*, 2003, **5**, 273
358. H. Qian, X. Huang, *J. Comb. Chem.*, 2003, **5**, 569
359. E. Tang, X. Huang, W. M. Xu, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 9963
360. J. T. W. Kan, P. H. Toy, *J. Sulfur Chem.*, 2005, **26**, 509
361. L. Uehlin, T. Wirth, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2931
362. T. G. Back, B. P. Dyck, M. Parvez, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 703-710
363. Z. Rafiński, J. Ścianowski, A. Wojtczak, *Tetrahedron Asymmetry*, 2008, **19**, 223
364. Z. Rafiński, J. Ścianowski, *Tetrahedron Asymmetry*, 2008, **19**, 1237
365. T. K. M. Shing, *Tetrahedron*, 1988, **44**, 7261
366. A. L. Braga, M. V. Paixão, D. S. Ludtke, C. C. Silveira, O. E. D. Rodrigues, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 2635

367. A. L. Braga, F. Z. Galetto, O. E. D. Rodrigues, C. C. Silveira, M. V. Paixão, *Chirality*, 2008, **20**, 839
368. V. Navin, *Electronic Theses and Dissertations of Indian Institute of Science*, 2007
369. M. Uchiyama, M. Oka, S. Harai, A. Ohta, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 1931
370. T. Wirth, K. J. Kulicke, G. Fragale, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 2686
371. T. Wirth, K. J. Kulicke, G. Fragale, *Helv. Chim. Acta*, 1996, **79**, 1957
372. T. Wirth, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7849
373. T. Wirth, G. Fragale, *Synthesis*, 1998, 162
374. N. Meyer, D. Seebach, *Chem. Ber.*, 1980, **113**, 1304
375. M. Tiecco, L. Testaferri, F. Marini, S. Sternativo, L. Bagnoli, C. Santi, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1493
376. F. V. Singh, T. Wirth, *Catal. Sci. Technol.*, 2019, **9**, 1073
377. F. V. Singh, T. Wirth, *Phys. Sci. Rev.*, 2019, **4**, 20170131
378. S. Uemura, *Phosphorus, Sulfur*, 2005, **180**, 721
379. H. Takada, Y. Nishibayashi, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, 1511
380. M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, R. Terlizi, A. Temperini, F. Marini, C. Santi, C. Scarponi, *Tetrahedron Asymmetry*, 2004, **15**, 1949
381. M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, C. Scarponi, V. Purgatorio, A. Temperini, F. Marini, C. Santi, *Tetrahedron Asymmetry*, 2005, **16**, 2429
382. M. Tiecco, L. Testaferri, L. Bagnoli, C. Scarponi, A. Temperini, F. Marini, C. Santi, *Tetrahedron Asymmetry*, 2006, **17**, 2768
383. W. X. Hong, L. J. Chen, C. L. Zhong, Z. J. Yao, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 4919
384. B. Kim, M. Lee, M. J. Kim, H. Lee, S. Kim, D. Kim, M. Koh, S. B. Park, K. J. Shin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 16807
385. H. M. Zhong, J. -H. Sohn, V. H. Rawai, *J. Org. Chem.*, 2008, **19**, 386
386. K. C. Nicolaou, J. A. Pfeffercorn, G. -Q. Cao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 734

387. K. C. Nicolaou, G. -Q. Cao, J. A. Pfeffercorn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 739
388. K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, J. A. Pfeffercorn, G. -Q. Cao, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 2966
389. K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 44
390. C. Rodriguez-Esrich, A. Olivella, F. Urpi, J. Vilarrasa, *Org. Lett.*, 2006, **9**, 989
391. J. D. More, N. S. Finney, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 2236
392. H. M. Zhong, J. -H. Sohn, V. H. Rawai, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 386
393. E. J. Kang, E. Lee, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 4348
394. D. B. England, J. Magolan, M. A. Kerr, *Chem. Lett.*, 2006, **8**, 2209
395. T. Prangé, M. S. Rogríguez, E. Suárez, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 4422
396. T. I. Sohn, M. J. Kim, D. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 12226
397. T. Nakata, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1955–1972
398. R. M. Kanojia, E. Chin, C. Smith, R. Chen, D. Rowand, S. D. Levine, M. P. Wachter, R. E. Adams, D. W. Hahn, *J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 796
399. M. I. Alam, T. S. Khan, M. A. Haider, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2019, **7**, 2894
400. *The forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, WHO food additive series 40, WHO, Geneva, 1998
401. D. J. Menger, J. J. A. Vanloon, W. Takken, *Med. Vet. Entomol.*, 2014, **28**, 407
402. F. Mehl, I. Bombarda, N. Vanthuynne, R. Faure, E. M. Gaydou, *Food Chem.*, 2010, **121**, 98
403. N. Sakai, S. Horikawa, Y. Ogiwara, *Synthesis*, 2018, **50**, 565
404. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli, C. Santi, *Synlett*, 1993, **1993**, 798
405. S. Gil, M. Parra, P. Rodriguez, J. Segura, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2009, **6**, 345
406. M. Gruttadauria, C. Aprile, R. Noto, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 1669
407. N. L. Ferreira, J. B. Azeredo, B. L. Fiorentin, A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, **2015**, 5070

408. R. M. Patel, V. G. Puranik, N. P. Argade, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 6312
409. X. Pang, X. Lin, J. Yang, X. Zhou, B. Yang, J. Wang, Y. Liu, *J. Nat. Prod.*, 2018, **81**, 1860
410. R. Karmakar, P. Pahari, D. Mal, *Chem. Rev.*, 2014, **114**, 6213
411. X.-J. Meng, P.-F. Zhong, Y.-M. Wang, H.-S. Wang, H.-T. Tang, Y.-M. Pan, *Adv. Synth. Cat.*, 2020, **362**, 506
412. L. Xing, Y. Zhang, B. Li, Y. Du, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 3620
413. S. E. Denmark, W. R. Collins, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3801
414. F. Krätzschar, M. Kabel, D. Delony, A. Breder, *Chem. Eur. J.*, 2015, **21**, 7030
415. S. A. Shahzad, C. Venin, T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, **2010**, 3465
416. F. V. Singh, T. Wirth, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 6504
417. B. Cerra, F. Mangiavacchi, C. Santi, A. M. Lozza, A. Gioiello, *React. Chem. Eng.*, 2017, **2**, 467
418. L. Sancineto, F. Mangiavacchi, C. Tidei, L. Bagnoli, F. Marini, A. Gioiello, J. Scianowski, C. Santi, *Asian J. Org. Chem.*, 2017, **6**, 988
419. O. Rosati, C. Santi, *Flow chemistry in the synthesis of organochalcogen compounds*, (E. J. Lenardão, C. Santi, G. Perin, D. Alves, Eds.), u *Advances in Green and Sustainable Chemistry, Organochalcogen Compounds*, Chapter 3, Elsevier, 2022, 83-122
420. B. M. Šmit, P. B. Stanić, N. Janković, *Curr. Org. Synth.*, 2022, **19**, 293
421. B. Berthe, F. Outurquin. C. Paulmier, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 1393
422. K. C. Nicolaou, A. J. Roecker, R. Hughes, R. van Summeren, J. A. Pfefferkorn, N. Winssinger, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, **11**, 465
423. X. Franck, S. Leleu, F. Outurquin, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 4437
424. K. Okuma, J. Seto, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2010, **185**, 1014
425. E. Tang, B. Chen, L. Zhang, W. Li, J. Lin, *Synlett*, 2011, **5**, 707
426. M. Tiecco, Pharmacy Faculty, University of Perugia, Unpublished results
427. S. R. Wilson, R. A. Sawicki, *J. Org. Chem.*, 1979, **44**, 287
428. D. L. J. Clive, C. K. Wong, W. A. Kiel, S. M. Menchen, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 1978, **9**, 379

429. D. L. J. Clive, V. Farina, A. Singh, C. K. Wong, W. A. Kiel, S. M. Menchen, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 2120.
430. A. Toshimitsu, K. Terao, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 1724
431. R. Webb, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 1357
432. T. Izumi, M. Sugano, T. Konno, *J. Heterocyclic Chem.*, 1992, **29**, 899
433. T. Ninoi, Y. Hasegawa, M. Yoshihara, T. Maeshina, M. Fujii, T. Aida, *Chem. Express*, 1989, **4**, 709
434. C. G. Francisco, R. Hernandez, E. I. Leon, J. A. Salazar, E. Suarez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1990, 2417
435. M. Cooper, D. Ward, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 5999
436. M. A. Cooper, A. D. Ward, *Aust. J. Chem.*, 2011, **64**, 1327
437. M. Cooper, D. Ward, *Tetrahedron Lett.*, 1994, **35**, 5065
438. M. Tiecco, L. Testafferi, L. Bagnoli, C. Scarponi, A. Temperini, F. Marini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 2758
439. F. Chen, C. K. Tan, Y. -Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 1232
440. R. Guo, J. Huang, H. Huang, X. Zhao, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 504
441. T. Horibe, S. Ohmura, K. Ishihara, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 5525
442. H. J. Lim, T. V. RajanBabu, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2924
443. E. S. Conner, K. E. Crocker, R. G. Fernando, F. R. Froczeck, G. G. Stanley, J. R. Ragains, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 5558
444. Q.-B. Zhang, P.-F. Yuan, L.-L. Kai, K. Liu, Y.-L. Ban, X.-Y. Wang, L.-Z. Wu, Q. Liu, *Org. Lett.*, 2019, **21**, 885
445. N. De Kimpe, M. Boelens, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1993, 916
446. D. De Smaele, N. De Kimpe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 2029
447. A. Toshimitsu, K. Terao, S. Uemura, *J. Chem., Perkin Trans. I*, 1986, 1837
448. M. Tiecco, L. Testafferi, M. Tingoli, C. Santi, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 163
449. M. Tiecco, L. Testafferi, M. Tingoli, L. Bagnoli, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 235

450. M. Tiecco, L. Testafferi, M. Tingoli, L. Bagnoli, C. Santi, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 1277
451. M. Tiecco, L. Testafferi, F. Marini, S. Sternativo, L. Bagnoli, C. Santi, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 3053
452. M. Tiecco, L. Testafferi, M. Tingoli, L. Bagnoli, F. Marini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 1993, 1989
453. M. Tiecco, L. Testafferi, L. Bagnoli, V. Purgatorio, A. Temperini, F. Marini, C. Santi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 3297
454. M. Tiecco, L. Testafferi, F. Marini, L. Bagnoli, C. Santi, A. Temperini, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 4441
455. M. Tiecco, L. Testafferi, F. Marini, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 10591
456. M. Tiecco, L. Testafferi, F. Marini, C. Santi, L. Bagnoli, A. Temperini, *Tetrahedron*, 1997, **53**, 7311
457. A. Toshimitsu, K. Terao, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 5917
458. A. Toshimitsu, K. Terao, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 530
459. X.-Y. Wang, Y.-F. Zhong, Z.-Y. Mo, S.-H. Wu, Y.-L. Xu, H.-T. Tang, Y.-M. Pan, *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**, 208
460. W.-J. Fu, M. Zhu, G.-L. Zou, *Heterocycl. Commun.*, 2015, **21**, 9
461. S. K. Chung, T. H. Jeong, D. H. Kang, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**, 5
462. S. K. Chung, T. H. Jeong, D. H. Kang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, 1998, 969
463. Y. Zhang, Y. Shao, J. Gong, J. Zhu, T. Cheng, J. Chen, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 2798
464. a) E. D. Edstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 6690; b) E. D. Edstrom, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 5709
465. a) M. Diederich, U. Nubbemeyer, *Chem. Eur. J.*, 1996, **2**, 894; b) A. Sudau, U. Nubbemeyer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1998, **37**, 1140
466. B. Šmit, E. Z. Pavlović, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 1101
467. B. Šmit, E. Z. Pavlović, D. A. Milenković, Z. S. Marković, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2015, **11**, 1865
468. B. Šmit, M. Rodić, R. Z. Pavlović, *Synthesis*, 2016, **48**, 387

469. B. Šmit, P. B. Stanić, Lj. G. Joksović, D. P. Ašanin, Z. Simić, *Z. J. Serb. Chem. Soc.*, 2021, **86**, 585
470. B. Šmit, I. Radijević, P. B. Stanić, D. Ašanin, M. Vasić, J. S. Katanić Stanković, *Kragujevac J. Sci.*, 2022, **44**, 57
471. M. Živanović, J. Košarić, B. Šmit, D. Šeklić, R. Z. Pavlović, S. Marković, *Gen. Physiol. Biophys.*, 2017, **36**, 187
472. N. Janković, *8th Scientific Workshop of the multidisciplinary group SeS Redox & Catalysis*, Perugia, Italy, May 30 - June 1, 2019, pp. 29
473. A. Toshimitsu, K. Terao, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2018
474. M. Tiecco, L. Testafferi, M. Tingoli, F. Marini, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 221
475. M. Tiecco, L. Testafferi, F. Marini, S. Sternativo, L. Bagnoli, C. Santi, A. Temperini, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 1493
476. X. Li, P. He, H.-B. Zhou, C. Dong, *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 2150
477. T. Wirth, G. Fragale, *Synthesis*, 1998, 162
478. S. P. Marsden, K. M. Depew, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11143
479. S. V. Ley, E. Cleator, P. R. Hewitt, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 3492
480. A. J. Oelke, D. J. France, T. Hoffmann, G. Wuitschik, S. V. Ley, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **19**, 6139
481. S.-M. Yu, W.-X. Hong, Y. Wu, C.-L. Zhong, Z.-J. Yao, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1124
482. P. R. Hewitt, E. Cleator, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 2415
483. S. Shibahara, T. Matsubara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 4700
484. K. M. Depew, S. P. Marsden, D. Zatorska, A. Zatorski, W. G. Bornmann, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 11953
485. Q. Wie, Y.-Y. Wang, Y.-L. Du, L. Z. Gong, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 1559
486. T. Horibe, S. Ohmura, K. Ishihara, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 5525

LISTA SKRAĆENICA

N-PSP – *N*-Fenilselenoftalimid
CSA – Kamforsulfonska kiselina
PSS – Fenilselenil-sulfat
TIPS – Triizopropilsilil
TES – Trietilsilil
TESOTf – Trietilsililtriflat
TBDPS – *t*-Butildifenilsilil
Tf – Trifluormetansulfonat (triflat)
TBDS i TBS – *t*-Butildimetilsilil
TMS – Tetrametilsilil
TIPP – Triizopropilfenil
AIBN – Azobisizobutironitril
THF – Tetrahidrofuran
DEAD – Dietilazodikarboksilat
MOM – Metoksimetil
LDA – Litijumdiizopropil-amid
DIP-Cl i (ipc)₂BCl – Hloridiizopino-kamfeil-boran
CPBA – *m*-Hlorperoksibenzojeva kiselina
DMF – Dimetil-formamid
Bn – Benzil
Ts – *p*-Toluensulfonat (tozil)
TFA – Trifluorsirćetna kiselina
F-TEDA – 1-Hlormetil-4-fluor-1,4-diazoniabiciklo[2.2.2]oktan bis(tetrafluorborat)
Cbz – Karbobenziloksi
TFE – Tetrafluoretilen
TEA – Trietilamin
NIS – *N*-Jodsukcinimid
N-PSS – *N*-Fenilselenosukcinimid
NBS – *N*-Bromsukcinimid
PhSeCl – Fenilselenil-hlorid

PhSeBr – Fenilselenil-bromid
PhSeI – Fenilselenil-jodid
PhSeSePh – Difenil-diselenid
TBDPS – *tert*-Butildifenilsilil
NFSI– *N*-Fluorbenzenimid
HFIP– Heksafluoroizopropanol
PPTS – Piridinijum- *p*-toluensulfonat
PTSA – *p*-Toluensulfonska kiselina
AIBN – Azobisizobutironitril
TTMSS – Tris(trimetilsilil)silan
DCE – 1,2-Dihloretan
DCM – Dihlormetan
DMF – Dimetil-formamid
Ac – Acetil
Bz – Benzoil
Py – Piridin
m-CPBA – *m*-Hlorperbenzojeva kiselina
m-Ns – *m*-Nitrobenzensulfonil
Boc – *tert*-Butiloksikarbonil
MW – Mikro talasi
[MMIM][MeSO₄] – 1,3-Dimetilimidazolijum-metilsulfat
PIFA – (Bis(trifluoracetoksi)jod)benzene
DMAP – 4-Dimetilaminopiridin
RVC – Elektroda od staklastog ugljenika
TMEDA – Tetrametiletilendiamin
TES – Trietilsilil
LK – Lewis-ova kiselina
NPF – 2-Nitrofenil-fukozid
DMP – Dimetil-ftalat
BINOL – 1,1'-Bi-2-naftol
MS – Molekulska sita
MIC – Minimalna inhibitorna koncentracija

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

546.23:66.095.25(0.034.2)

ШМИТ, Биљана, 1964-

Selenociklizacije [Elektronski izvor] : monografija / Biljana Šmit. - Kragujevac : Univerzitet, Prirodno-matematički fakultet : Univerzitet, Institut za informacione tehnologije, 2022 (Kragujevac : Omega photo). - 1 elektronski optički disk CD-ROM ; 12 cm

Sistemska zahtevi: Nisu navedeni. - Nasl. sa naslovne strane dokumenta. - Tiraž 30. - Bibliografija.

ISBN 978-86-6009-089-0 (PMF)

а) Селен -- Циклизација

COBISS.SR-ID 71569673