

**Atf İçin:** Fıstıkçı, M. (2023). 1-Vinil 5-Heksenil Radikallerinin 6-endo Siklizasyon Ürününün Oluşumu için Hesaplamalı Reaksiyon Mekanizmasının İncelenmesi. *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 13(3), 1799-1803.

**To Cite:** Fıstıkçı, M. (2023). Investigation of Computational Reaction Mechanism for The Formation of The 6-endo Cyclization Product of 1-Vinyl 5-Hexenyl Radicals. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 13(3), 1799-1803.

## 1-Vinil 5-Heksenil Radikallerinin 6-endo Siklizasyon Ürününün Oluşumu için Hesaplamalı Reaksiyon Mekanizmasının İncelenmesi

Meryem FİSTİKÇİ\*

### **Öne Çıkanlar:**

- Baldwin kuralları
- Vinil radikali
- İminil radikali

### **Anahtar Kelimeler:**

- Baldwin kuralları
- Halka kapanma
- Vinil radikali
- İminil radikali
- Yoğunluk foksiyonel teori
- Hesaplamalı kimya

### **ÖZET:**

1-Vinil 5-heksenil radikallerinin reaksiyon mekanizması için hesaplamalı bir çalışma, yoğunluk fonksiyonel teorisi kullanılarak gerçekleştirildi. Sonuçlarımız, termodinamik olarak kararlı 6-endo-trig halka kapanma ürününün oluşumuna yönelik reaksiyonun hem 5-ekso-trig hem de 6-endo-trig halka kapanma modları üzerinden ilerleyebileceğini gösterdi. Ayrıca, hesaplamalarımız, 5-ekso-trig halka kapanma ara ürününün kararlı olması durumunda, 6-endo-trig halka kapanma ürününün oluşumundan 5-ekso-trig modun sorumlu olacağını gösterdi.

## Investigation of Computational Reaction Mechanism for The Formation of The 6-endo Cyclization Product of 1-Vinyl 5-Hexenyl Radicals

### **Highlights:**

- Baldwin's rules
- Vinyl radical
- Iminyl radical

### **Keywords:**

- Baldwin's rules
- Cyclization
- Vinyl radical
- Iminyl radical
- Density functional theory
- Computational chemistry

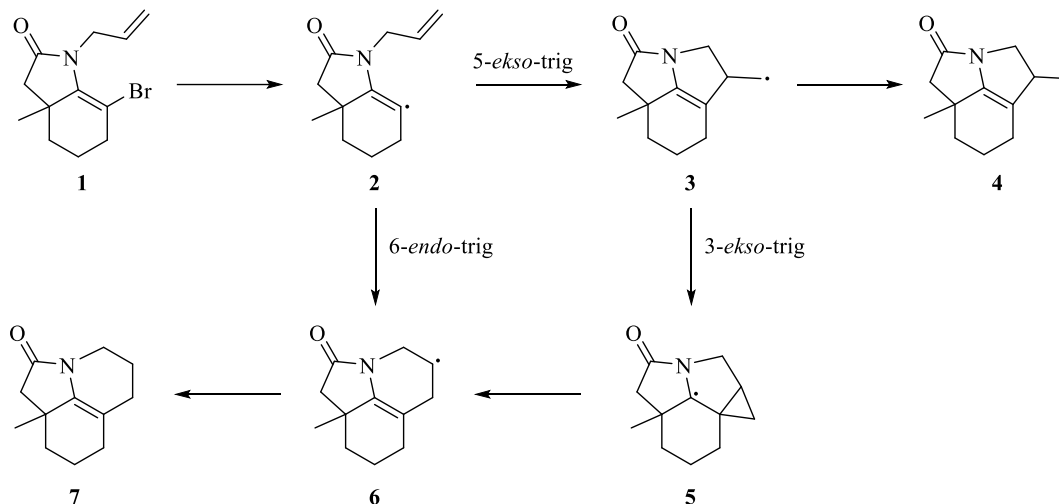
### **ABSTRACT:**

A computational study for reaction mechanism of 1-vinyl 5-hexenyl radicals is carried out using the density functional theory. The results showed that the reaction for the formation of thermodynamically stable 6-endo-trig cyclization product can progress over both 6-endo-trig and 5-exo-trig cyclization. Moreover, our computations demonstrated that when 5-exo-trig cyclization intermediate is stable, 5-exo-trig cyclization mode would be responsible for the formation of the 6-endo-trig cyclization product.

## GİRİŞ

Sentetik organik kimyada her zaman rağbet gören tandem radikal siklizasyonu, farmasötik kimyadan malzeme bilimine kadar geniş bir yelpazede önemli kullanımlara sahip olan kompleks bileşikler oluşturmak için önemli sentez yöntemlerinden biridir (Curran ve Kuo, 1987; Yang ve ark., 2002; Tucker ve Stephenson, 2011; Liao ve ark., 2021). Wagner-Meerwein düzenlenmesi gibi kationik siklizasyonlara kıyasla, radikal siklizasyonlar düzenlemeleri önler ve kinetik olarak kontrol edilebilir. Ancak, radikallerin reaksiyon sırasında kontrol edilmesindeki bazı zorluklar nedeniyle, radikallerin tek bir baskın mekanizma oluşturması çoğu zaman mümkün olmamaktadır. 1-Vinil 5-heksenil radikallerinin halka kapanmaları, 5-ekso-trig ve 6-endo-trig halka kapanma ürünlerinin bir karışımını verir (Beckwith ve O'Shea, 1986; Stork ve Mook, 1986; Gomez ve ark., 2007). Halka kapanma reaksiyonları için 5-ekso/6-endo rekabeti göz önüne alındığında, 6-endo-trig halka kapanması termodinamik olarak daha uygunken, 5-ekso-trig halka kapanması kinetik olarak daha uygundur (Gilmore ve Alabugin, 2011). Bununla birlikte, 6-endo halka kapanma ürünü **7**'nin oluşumu için reaksiyon mekanizması hala tartışmalıdır (Chatgililoglu ve ark., 1997; Maust ve ark., 2022). Padwa ve çalışma arkadaşları, aspidospermidinin D-halkası heksahidroindolinon türevlerinin radikal bir halka kapanma reaksiyonu ile elde edilebileceğini gösterdiler (Rashatasakhon ve ark., 2004). Padwa ve çalışma arkadaşları tarafından önerilen ve Şekil 1'de de gösterilen reaksiyon mekanizmasına göre, heksahidroindolinon türevi **7**'nin oluşumu için, reaksiyonun hem 6-endo-trig halka kapanması (radikal **6**) hem de/veya 5-ekso-trig halka kapanması (radikal **3**) ve ardından 3-ekso-trig halka kapanması sonucu oluşan ara ürün **5**'in yeniden düzenlenmesi ile ilerleyebilir. Ayrıca, yapılan çalışmada indolinon türevi **4**'ün yan ürün olarak reaksiyon koşulları altında elde edilmiştir (Şekil 1).

1-Vinil 5-heksenil radikallerinin halka kapanmasında baskın mekanizmayı ortaya koymak ve reaksiyon mekanizması üzerindeki tartışmalı konulara ışık tutmak, bu çalışmanın ana motivasyonunu oluşturmaktadır. Bu amaçla, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (YFT) kullanılarak hesaplamalı bir çalışma gerçekleştirildi.



Şekil 1. Padwa ve arkadaşları tarafından önerilen reaksiyon mekanizması

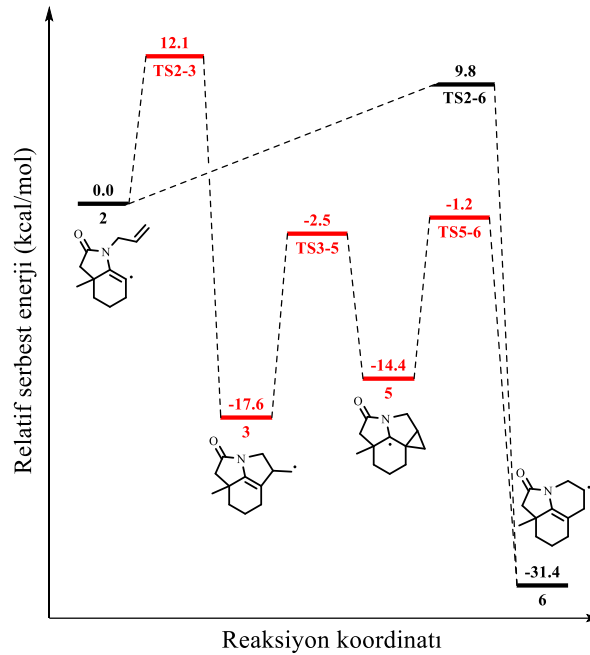
## MATERYAL VE METOT

Ele alınan yapılar için geometri optimizasyonları ve harmonik titreşim frekansı hesaplamaları, M062X hibrit fonksiyoneli olan YFT ile gerçekleştirilmiştir (Zhao ve Truhlar, 2008). Bu amaçla Pople tipi polarize üçlü-zeta bölünmüş değerlik temel seti, 6-311G(d,p) kullanıldı (Hariharan ve Pople, 1973; Krishnan ve ark., 1980; McLean ve Chandler, 1980). YFT hesaplamaları Gaussian 16 paket programı

kullanılarak gerçekleştirildi (Frisch ve ark., 2019). A ve B türleri arasındaki geçiş kompleksi (TS) için, yazı boyunca TSA-B notasyonu kullanılmıştır.

## BULGULAR VE TARTIŞMA

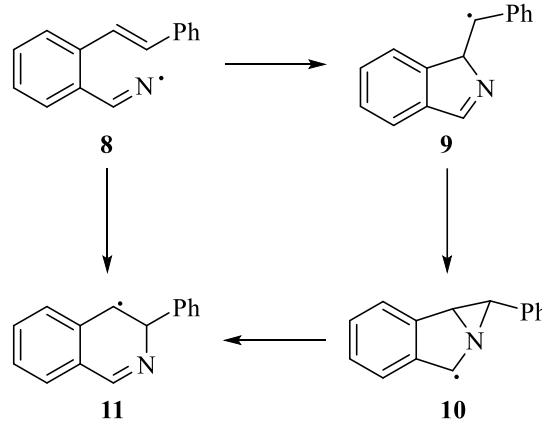
1-Vinil 5-heksenil radikallerinin 5-ekso/6-endo halka kapanma reaksiyon mekanizması hakkındaki tartışmalı kısımlar için hesaplama sonuçlarımız Şekil 2 ve Şekil 3'de verilmiştir. Önerilen mekanizmaya göre, vinil radikali **2**, bir radikal başlatıcı olan AIBN tarafından termal şartlarda heksahidroindolinon türevi **1**'den oluşturulur. Vinil radikali **2** için 6-endo-trig (TS2-6) ve 5-ekso-trig (TS2-3) halka kapanması olmak üzere iki olası yol vardır. Halka kapanma mekanizmaları için, 6-endo-trig modu (TS2-6), 5-ekso-trig (TS2-3) halka kapanmasından  $2.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  daha düşüktür (Şekil 2). İlâveten, 6-endo-trig halka kapanma ara ürünü **6**, 5-ekso-trig halka kapanma ara ürünü **3**'e kıyasla  $13.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  daha düşük enerjiye sahiptir (Şekil 2). Bu sonuçlar, 6-endo-trig halka kapanmanın termodinamik olarak daha uygun olduğu, 5-ekso-trig halka kapanmanın ise kinetik olarak daha uygun olduğu anlamına gelir. Ayrıca, sonuçlarımız, 5-ekso-trig halka kapanma ara ürünü **3**'ün, 3-ekso-trig halka kapanması ile oluşan ara ürün **5**'in bir halka genişlemesi yoluyla 6-endo-trig halka kapanma ürünü **6**'ya dönüşebileceğini gösterdi. Ara ürün **3**'ün 6-endo-trig halka kapanma ürünü **6**'ya dönüşüm adımları için (TS3-5 ve TS5-6), aktivasyon serbest enerjileri sırasıyla  $15.0$  ve  $13.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ 'dir (Şekil 2).



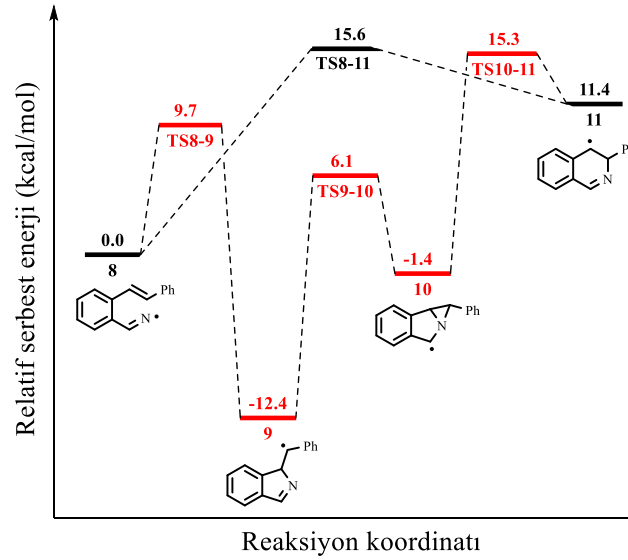
Şekil 2. Vinil radikal 2'nin 5-ekso/6-endo halka kapanma reaksiyonu için relatif serbest enerji profili

İminil radikali **8**, 5-ekso/6-endo radikal halka kapanması için bir başka örnektir (Şekil 3). İminil radikali **8**'in, 5-ekso-trig halka kapanma reaksiyonu izoindol terevi **8**'i oluştururken, 6-endo-trig halka kapanma reaksiyonu izokinolin türevi **11**'i oluşturur. İminil radikalin **8**'in 5-ekso-trig (TS8-9) halka kapanma adımı için aktivasyon serbest enerjisi  $9.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  iken, 6-endo-trig (TS8-11) halka kapanması için aktivasyon serbest enerjisi  $15.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ 'dir. 5-ekso-trig halka kapanma ile oluşturulan ara ürün **9**'un 3-ekso-trig halka kapanmasını takiben halka genişleme düzenlenmesi için aktivasyon serbest enerjileri sırasıyla  $18.5$  ve  $16.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ 'dir (Şekil 4). Sonuçlarımız, iminil radikali **8** için, 5-ekso-trig halka kapanma modunun 6-endo-trig halka kapanma moduna göre daha uygun olduğunu göstermiştir. Yani, iminil radikal **8**'den 6-endo-trig halka kapanma ürünün (radikal **11**)

oluşması durumunda reaksiyonun 5-ekso-trig halka kapanma reaksiyon mekanizması (radikal **9** ve **10**) üzerinden ilerleyecektir. Bu durumda, reaksiyonun ana ürün olarak izoindol türevlerini (radikal **9**) oluşturabileceği söylenebilir.



Şekil 3. İminil radikali **8**'in 5-ekso/6-endo halka kapanma reaksiyon mekanizması



Şekil 4. İminil radikali **8**'in 5-ekso/6-endo halka kapanması için relatif serbest enerji profili

## SONUÇ

1-vinil 5-heksenil radikallerinin halka kapanma reaksiyon mekanizması YFT kullanılarak incelenmiştir. Sonuçlarımız, indolinon türevi **7**'nin oluşumu için reaksiyon mekanizmasının hem 6-endo-trig hem de 5-ekso-trig halka kapanması ile ilerleyebileceğini, ancak 6-endo halka kapanma modunun daha baskın olduğunu gösterdi. Sonuçlarımız, vinil radikali **2**'nin aksine, iminil radikali **8** için 6-endo-trig halka kapanma reaksiyonun kinetik olarak daha uygun olduğunu, 5-ekso-trig halka kapanmasının ise termodinamik olarak daha uygun olduğunu gösterdi. Ayrıca, hesaplamalarımız, 6-endo-trig halka kapanma ürününün oluşumundan 5-ekso-trig halka kapanma modunun sorumlu olabileceğini gösterdi. Ek olarak, hesaplamalarımız, 5-ekso-trig halka kapanma ürünü izoindol türevinin, 6-endo-trig halka kapanma ürünü izokinolin türevine nazaran termodinamik olarak kararlı olabileceğini ve reaksiyon sonucu ana ürün olarak elde edilebileceğini göstermiştir.

## TEŞEKKÜR

Yazar desteği için Hakkari Üniversitesi'ne teşekkür eder.

## Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Beckwith, A. L. J., & O'Shea, D. M. (1986). Kinetics and mechanism of some vinyl radical cyclisations. *Tetrahedron Letters*, 27(38), 4525-4528.
- Chatgililoglu, C., Ferreri, C., Lucarini, M., Venturini, A. & Zavitsas, A. A. (1997). 5-*exo*-trig Versus 6-*endo*-trig cyclization of alk-5-enoyl radicals: the role of one-carbon ring expansion. *Chemistry-A European Journal*, 3(3), 376-387.
- Curran, D. P., & Kuo, S. C. (1987). The tandem radical cyclization approach to angular triquinanes. Model studies and the total synthesis of (±)-Silphiperfolene and (±)-9-Episilphiperfolene. *Tetrahedron*, 43(20), 5653-5661.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., & Fox, D. J. (2019). Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian Inc. Wallingford CT.
- Gilmore, K., & Alabugin, I. V. (2011). Cyclizations of alkynes: revisiting baldwin's rules for ring closure. *Chemical Reviews*, 111(11), 6513-6556.
- Gomez, A. M., Company, M. D., Uriel, C., Valverde, S., & Lopez, J. C. (2007). 6-*endo* Versus 5-*exo* radical cyclization: Streamlined syntheses of carbahexopyranoses and derivatives by 6-*endo*-trig radical cyclization. *Tetrahedron Letters*, 48(9), 1645-1649.
- Hariharan, P. C., & Pople, J. A. (1973). The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theoretica Chimica Acta*, 28, 213-222.
- Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., & Pople, J. A. (1980). Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *Journal Chemical Physics*, 72(1), 650-654.
- Liao, J., Yang, X., Ouyang, L., Lai, Y., Huang, J., & Luo, R. (2021). Recent advances in cascade radical cyclization of radical acceptors for the synthesis of carbo- and heterocycles. *Organic Chemistry Frontier*, 8(6), 1345-1363.
- Maust, M. C., Hendy, C. M., Jui, N. T., & Blakey, S. B. (2022). Switchable regioselective 6-*endo* or 5-*exo* radical cyclization via photoredox catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, 144(9), 3776-3781.
- McLean, A. D., & Chandler, G. S. (1980). Contracted gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms Z=11-18. *Journal Chemical Physics* 1980; 72 (10): 5639-5648.
- Rashatasakhon, P., Ozdemir, A. D., Willis, J., & Padwa, A. (2004). Six- versus five-membered ring formation in radical cyclizations of 7-bromo-substituted hexahydroindolinones. *Organic Letters*, 6(6), 917-920.
- Stork, G., & Mook, R. (1986). Five vs six membered ring formation in the vinyl radical cyclization. *Tetrahedron Letters*, 27(38), 4529-4532.
- Tucker, J. W., & Stephenson, C. R. J. (2011). Tandem visible light-mediated radical cyclization-divinylcyclopropane rearrangement to tricyclic pyrrolidinones. *Organic Letters*, 13(20), 5468-5471.
- Yang, D., Gu, S., Yan, Y. L., Zhao, H. W., & Zhu, N. Y. (2002). Atom-transfer tandem radical cyclization reactions promoted by lewis acids. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(16), 3014-3017.
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120, 215-241.