

УДК 547.379

ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА НЕНАСЫЩЕННЫХ 4-МЕТОКСИФЕНИЛСЕЛАНОВ

Потапов В.А., Амосова С.В.

*Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук, Иркутск, e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Разработаны удобные и эффективные способы получения 4-метоксифенилселанов, содержащих винильную, аллильную и пропаргильную группы, с выходами 90–95% на основе бис(4-метоксифенил)диселана. Эффективные методы синтеза винил-4-метоксифенилселана, аллил-4-метоксифенилселана и пропаргил-4-метоксифенилселана основаны на восстановлении бис(4-метоксифенил)диселана до 4-метоксифенилселенолат-аниона боргидридом натрия или гидразингидратом в присутствии гидроксида калия с последующей реакцией с ацетиленом, аллилбромидом или пропаргилбромидом. Реакции 4-метоксифенилселенолат-аниона с аллилбромидом и пропаргилбромидом протекают при комнатной температуре в этаноле и приводят к аллил-4-метоксифенилселану и пропаргил-4-метоксифенилселану с выходами 95% и 91% соответственно. Эффективный синтез винил-4-метоксифенилселана (выход 95%) осуществлен в автоклаве под давлением ацетилена 10–12 атмосфер при температуре 80–100 °С. Разработанные эффективные способы получения селанов, имеющих способные к функционализации ненасыщенные группы, открывают возможности их практического использования в синтезе новых селенорганических соединений.

Ключевые слова: бис(4-метоксифенил)диселан, аллил-4-метоксифенилселан, винил-4-метоксифенилселан, пропаргил-4-метоксифенилселан, ацетилен, аллилбромид, пропаргилбромид

EFFICIENT METHODS OF SYNTHESIS OF UNSATURATED 4-METHOXYPHENYLSELANES

Potapov V.A., Amosova S.V.

*A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences,
Irkutsk, e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Efficient convenient methods for preparation of 4-methoxyphenylselanes containing vinyl, allyl and propargyl groups in 90–95% yields have been developed based on bis(4-methoxyphenyl)diselane. Efficient methods of syntheses of vinyl-4-methoxyphenylselane, allyl-4-methoxyphenylselane and propargyl-4-methoxyphenylselane are based on reduction of bis(4-methoxyphenyl)diselane to 4-methoxyphenylselenolate anion by sodium borohydride or hydrazine hydrate in the presence of potassium hydroxide followed by the reactions with acetylene, allylbromide or propargyl bromide. The reactions of 4-methoxyphenylselenolate anion with allylbromide or propargyl bromide proceed at room temperature in ethanol giving allyl-4-methoxyphenylselane and propargyl-4-methoxyphenylselane in 95% and 91% yield, respectively. Efficient syntheses of vinyl-4-methoxyphenylselane (95% yield) have been realized under the pressure of acetylene at 80–100 °C in autoclave. The developed methods for preparation of the selanes, containing unsaturated groups capable of functionalization, open possibilities of their practical application in synthesis of new organoselenium compounds.

Keywords: bis(4-methoxyphenyl)diselane, vinyl-4-methoxyphenylselane, allyl-4-methoxyphenylselane, propargyl-4-methoxyphenylselane, acetylene, allylbromide, propargylbromide

Ряд селенорганических соединений проявляет высокую биологическую активность [5, 8]. Селен является важным микроэлементом для млекопитающих, в том числе для человека [10]. В организме человека действует селенсодержащий фермент глутатионпероксидаза, катализирующий реакцию глутатиона с перекисными соединениями, присутствие которых в организме является причиной таких распространенных патологий, как сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклероз и ишемическая болезнь сердца, инсульт головного мозга, болезнь Паркинсона, артрит и многие другие заболевания [5, 8, 10]. Пероксидазоподобную активность проявляет ряд известных селенорганических соединений, например, Эбселен, который уже используется в медицине [5, 8].

Многие органические соединения, имеющие в своем составе бензольные кольца с электронодонорными заместителями – гидрокси- и метоксигруппами, проявляют антиоксидантную активность [3, 9]. Из природных антиоксидантов, кроме витаминов и лигнанов, можно отметить флавоноиды [9]. Большинство флавоноидов имеют в своем составе бензольные кольца с электронодонорными заместителями – гидрокси-, метокси- и метильными группами [9].

Таким образом, сочетание в молекуле селенсодержащей группы и ароматического фрагмента с сильными электронодонорными заместителями может обеспечить высокую биологическую активность, и в первую очередь антиоксидантные и глутатионпероксидазоподобные свойства.

Одним из основных направлений наших исследований является разработка эффективных методов синтеза ненасыщенных халькогенорганических соединений – веществ с потенциальной биологической активностью и ценных полупродуктов для органического синтеза [6]. Синтез новых селенорганических соединений с целью поиска препаратов с высокой биологической активностью, в том числе с пероксидазоподобным эффектом, является актуальной задачей. С целью получения потенциально биологически активных веществ нами разработаны эффективные методы синтеза ненасыщенных 4-триметоксифенилселанов. Входящие в состав этих соединений ненасыщенные группы (аллильная, пропаргильная и винильная) обеспечивают возможность дальнейших превращений и получения новых производных. Также эти соединения представляют большой интерес как активированные субстраты в реакциях с галогенидами халькогенов, в которых может сочетаться присоединение по ненасыщенной группе и электрофильное ароматическое замещение с образованием конденсированных продуктов (ряд подобных реакций осуществлен нами ранее с использованием аллилфенилового и пропаргилфенилового эфиров [1, 6, 7]). Следует отметить, что 4-метоксифенильный фрагмент входит в структуру ряда медицинских препаратов [2].

Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (рабочие частоты 400.13, и 100.61 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе Thermo Finigan EA 1112.

Синтез винил(4-метоксибензил)селана (2) в системе $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$. К раствору 0,744 г (2 ммоль) бис(4-метоксифенил)диселана в 40 мл этанола порциями добавили 0,3 г боргидрида натрия и перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Смесь нагревали (80–100 °С) во вращающемся автоклаве (объемом 250 мл) под давлением ацетилен (10–12 атм) в течение 5 ч. Из смеси отогнали растворитель. Остаток промыли гексаном, фильтровали. После отгонки растворителя на роторном испарителе из фильтрата остаток сушили в вакууме. Получили 0,809 г (выход 95 %) селана **2** в виде желтоватой жидкости.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.76 с (3H, OCH_3), 5.71 д (1H, = CH_2 , $^3J = 17$ Гц), 5.82 д (1H, = CH_2 , $^3J = 10$ Гц), 6.76 д (1H, = CHSe , $^3J = 10$, $^3J = 17$ Гц), 6.89 д (2H_{аром.}), 7.41 д (2H_{аром.}).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 55.94 (OCH_3), 106.12 ($\text{HC}_{аром.}$), 111.68 (= CH_2), 129.06 (= CHSe), 132.72 ($\text{C}_{аром.}$), 137.27 ($\text{OC}_{аром.}$), 153.29 ($\text{OC}_{аром.}$).

Найдено, %: C 51,12; H 4,92; Se 36,83. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OSe}$. Вычислено, %: C 50,72; H 4,73; Se 37,05.

Синтез винил(4-метоксибензил)селана (2) в системе гидразингидрат/КОН/ДМФА/ H_2O . К рас-

твору 0,744 г (2 ммоль) бис(4-метоксифенил)диселана в 40 мл ДМФА добавили 1 г (15 ммоль) 85%-го гидроксида калия, 0,5 мл воды и 3 мл гидразингидрата и нагревали смесь (80–90 °С) во вращающемся автоклаве (объемом 250 мл) под давлением ацетилен (10–12 атм) в течение 5 ч. Смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали эфиром (3x20 мл). Органическую фазу промыли водой, сушили Na_2SO_4 . После отгонки растворителя на роторном испарителе остаток сушили в вакууме. Получили 0,767 г (выход 90 %) селана **2** в виде желтоватой жидкости.

Аллил(4-метоксифенил)селан (4). К раствору 0,744 г (2 ммоль) бис(4-метоксифенил)диселана и 0,532 г (4,4 ммоль) аллилбромид в 40 мл этанола порциями добавили 0,3 г боргидрида натрия и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Из смеси отогнали растворитель. Остаток промыли гексаном, фильтровали. После отгонки растворителя на роторном испарителе из фильтрата остаток сушили в вакууме. Получили 0,863 г (выход 95 %) селана **4** в виде желтоватой жидкости.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,69 д (2H, SeCH_2 , $^3J = 7$ Гц), 3,80 с (3H, OCH_3), 5,09 д (1H, = CH_2 , $^3J = 17$ Гц), 5,32 д (1H, = CH_2 , $^3J = 10$ Гц), 5,79 м (1H, = CH), 6,89 д (2H_{аром.}), 7,43 д (2H_{аром.}).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 35,21 (SeCH_2), 55,76 (OCH_3), 106,07 ($\text{HC}_{аром.}$), 116,88 (= CH_2), 133,32 ($\text{C}_{аром.}$), 134,17 (= CH), 137,14 ($\text{OC}_{аром.}$), 153,03 ($\text{OC}_{аром.}$).

Найдено, %: C 53,16; H 5,51; Se 35,02, $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OSe}$. Вычислено, %: C 52,87; H 5,32; Se 34,76.

Пропаргил(4-метоксифенил)селан (5). К раствору 0,744 г (2 ммоль) бис(4-метоксифенил)диселана и 0,524 г (4,4 ммоль) пропаргилбромид в 40 мл этанола добавили 0,3 г боргидрида натрия и перемешивали 16 ч при комнатной температуре. Из смеси отогнали растворитель. Остаток промыли гексаном, фильтровали. После отгонки растворителя на роторном испарителе из фильтрата остаток сушили в вакууме. Получили 0,819 г (выход 91 %) селана **5** в виде желтоватой жидкости.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,26 т (1H, CH , $^4J = 3$ Гц), 3,75 д (2H, SeCH_2 , $^4J = 3$ Гц), 3,75 с (3H, OCH_3), 6,83 д (2H_{аром.}), 7,41 д (2H_{аром.}).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10,87 (SeCH_2), 55,88 (OCH_3), 71,26 ($\equiv\text{CH}$), 81,05 ($\equiv\text{C}$), 105,81 ($\text{HC}_{аром.}$), 132,72 ($\text{C}_{аром.}$), 136,92 ($\text{OC}_{аром.}$), 152,99 ($\text{OC}_{аром.}$).

Найдено, %: C 53,64; H 4,67; Se 34,83. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OSe}$. Вычислено, %: C 53,35; H 4,48; Se 35,07.

Результаты исследования и их обсуждение

Разработаны удобные и эффективные способы получения 4-метоксифенилселанов, содержащих винильную, аллильную и пропаргильную группы, с выходами 90–95 % на основе бис(4-метоксифенил)диселана (**1**). Эффективные методы синтеза винил-, аллил-, и пропаргил-4-метоксифенилселанов основаны на восстановлении бис(4-метоксифенил)диселана до 4-метоксифенилселенолат-аниона боргидридом натрия или гидразингидратом в присутствии КОН с последующей реакцией с ацетиленом, аллилгалогенидами или пропаргилгалогенидами.

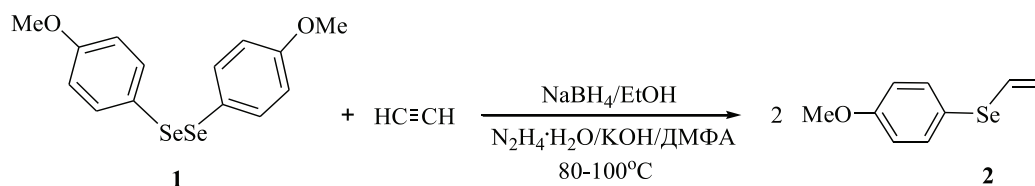


Схема 1

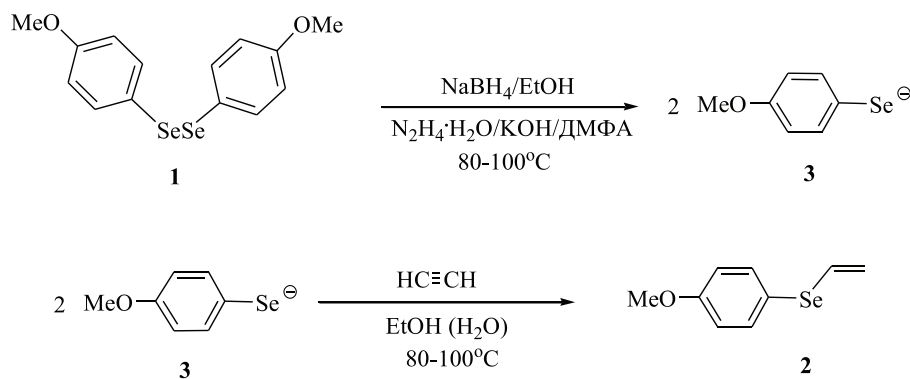
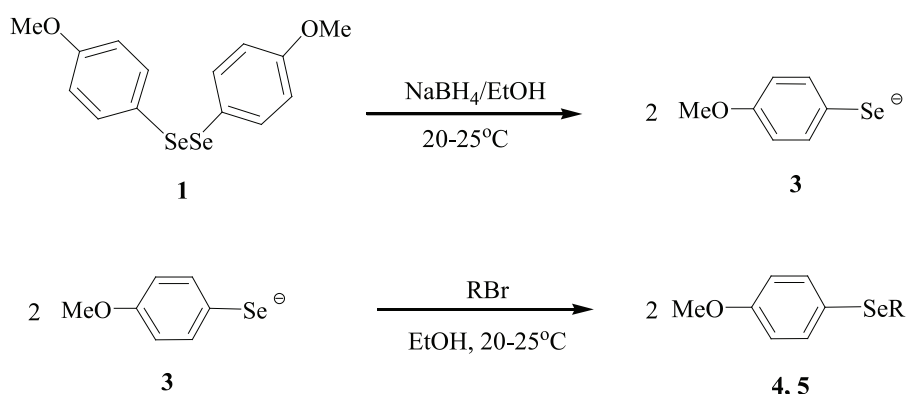


Схема 2



$\text{R} = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (**4**), $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ (**5**)

Схема 3

На основе диселана **1** и ацетилена разработан эффективный способ получения винил(4-метоксифенил)селана (**2**) с выходом до 95% реакцией нуклеофильного присоединения 4-метоксифенилселенолат-аниона к ацетилену (Схема 1).

Для получения винилселана **2** из соединения **1** использованы две основно-восстановительные системы: $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ и гидразингидрат/ $\text{KOH}/\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$. При действии боргидрида натрия или гидразингидрата и гидроксида калия на диселан **1** генери-

руется 4-метоксифенилселенолат-анион **3**, нуклеофильное присоединение которого к ацетилену в присутствии донора протонов приводит к винилселану **2** (Схема 2). Вода или этанол играют роль донора протонов.

Реакция осуществляется под давлением ацетилена в автоклаве при температуре $80-100^\circ\text{C}$. Система $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ оказалась несколько более эффективной: выход продукта составил 95%, в то время как в системе гидразингидрат/ $\text{KOH}/\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ винилселан **2** получен с выходом 90%.

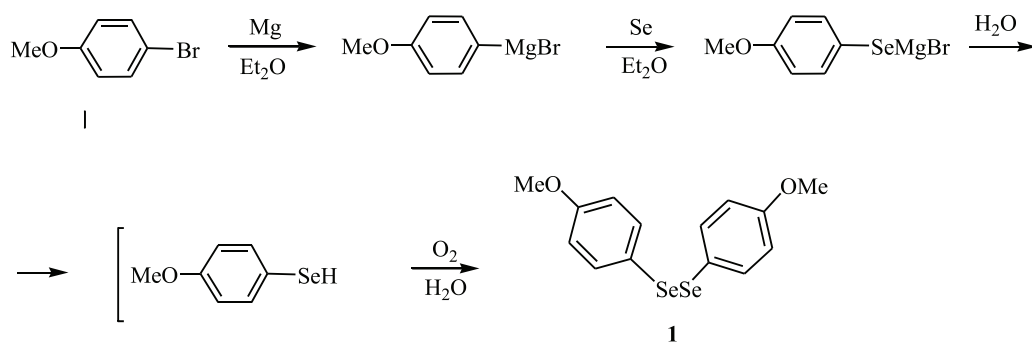


Схема 4

Разработан эффективный способ получения аллил(4-метоксифенил)селана (**4**) и пропаргил(4-метоксифенил)селана (**5**) восстановлением диселана **1** основно-восстановительной системой $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$ с последующей реакцией 4-метоксифенилселенолат-аниона с аллилбромидом или пропаргилбромидом. Выход полученных по этому методу продуктов **4** и **5** составил 95% и 91% соответственно (Схема 3).

Бис(4-метоксифенил)диселан **1** синтезирован с выходом 72% по известному методу [4] на основе реакции реактива Гриньяра, полученного из 4-броманизола и магния, с элементарным селеном. В конце реакции обработка промежуточного 4-метоксифенилселанилмагнийбромида водой приводит к 4-метоксифенилселенолу, который легко окисляется кислородом воздуха с образованием диселана **1** (Схема 4).

Строение продуктов **2**, **4**, **5** доказано методами ЯМР ^1H , ^{13}C и подтверждено данными элементного анализа.

В спектре ЯМР ^1H винилселена **2** присутствуют типичные для винилселанильной группы сигналы: два дублета при 5,71 и 5,82 м.д. и дублет дублетов при 6,76 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия 10 Гц ($^3J_{\text{вин}}^{\text{вин}}\text{с}$) и 17 Гц ($^3J_{\text{вин}}^{\text{вин}}\text{с}$).

В спектре ЯМР ^1H пропаргилселена **5** наблюдаются триплет протона терминальной ацетиленовой группы $\equiv\text{CH}$ при 2,26 м.д. и дублет группы CH_2Se при 3,75 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия около 3 Гц ($^4J_{\text{вин}}^{\text{вин}}\text{с}$). В спектре ЯМР ^{13}C пропаргилселена **5** сигналы пропаргилселанильной группы проявляются при 10,87 (SeCH_2), 71,26 ($\equiv\text{CH}$) и 81,05 м.д. ($\equiv\text{C}$).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **2**, **4**, **5** имеются сигналы протонов бензольного кольца в виде двух дублетов в ароматиче-

ской области с константами спин-спинового взаимодействия около 8 Гц ($^3J_{\text{вин}}^{\text{вин}}\text{с}$).

Метоксигруппа в бензольном кольце соединений **2**, **4**, **5** проявляется синглетом при 3,75–3,80 м.д. в спектрах ЯМР ^1H и сигналом в области 55–56 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C .

Полученные селаны имеют способные к дальнейшей функционализации ненасыщенные группы (винильную, аллильную и пропаргильную) и являются перспективными полупродуктами для синтеза новых селеноорганических соединений с потенциальной биологической активностью.

Выводы

1. Разработаны эффективные и технологичные способы получения аллил-4-метоксифенилселана и пропаргил-4-метоксифенилселана с выходами 90–95% на основе бис(4-метоксифенил)диселана и аллилбромидом или пропаргилбромидом. Реакции 4-метоксифенилселенолат-аниона с аллилбромидом и пропаргилбромидом протекают при комнатной температуре в этаноле.

2. Разработан эффективный метод синтеза винил-4-метоксифенилселана с выходом 95% из бис(4-метоксифенил)диселана, который реализуется в автоклаве под давлением ацетилена 10–12 атмосфер при температуре 80–100 °С. Реакция протекает как нуклеофильное присоединение к ацетилену 4-метоксифенилселенолат-аниона в присутствии донора протонов (этанола или воды).

Работа выполнена в рамках проекта Российского научного фонда (№ 14-13-01085). Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

1. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Аннелирование пропаргилфенилового эфира дихлоридом селена // Изв. АН. Сер. хим. – 2011. – № 4. – С. 751–752.
2. Справочник Видаль 2015. Лекарственные препараты в России. – М.: Видаль Рус, 2015. – 1480 с.
3. Baur J.A., Sinclair D.A. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence // Nat. Rev. Drug Discov. – 2006. – Vol. 5. – P. 493–506.
4. Campbell T.W., Walker H.G., Coppinger G.M. Some aspects of the organic chemistry of selenium // Chem. Rev. – 1952. – Vol. 50. – P. 279–349.
5. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J.B.T. Organoselenium and organotellurium compounds: Toxicology and pharmacology // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104. – P. 6255–6286.
6. Potapov V.A., Musalov M.V., Musalova M.V., Amosova S.V. Recent advances in organochalcogen synthesis based on reactions of chalcogen halides with alkynes and alkene // Curr. Org. Chem. – 2016. – Vol. 20. – P. 136–145.
7. Potapov V.A., Musalov M.V., Amosova S.V. Reactions of selenium dichloride and dibromide with unsaturated ethers. Annulation of 2,3-dihydro-1,4-oxaselenine to the benzene ring // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52. – P. 4606–4610.
8. Tiekink, E.R.T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds: Opportunities yet unrealized // Dalton Trans. – 2012. – Vol. 41. – P. 6390–6395.
9. Ross J.A., Kasum C.M. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety // Ann. Rev. Nutr. – 2002. – Vol. 22. – P. 19–34.
10. Schwarz K., Foltz C.M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 79. – P. 3292–3293.