

ЭТИЛ-3-АМИНО-3-СЕЛЕНОКСОПРОПАНОАТ – НОВЫЙ РЕАГЕНТ ДЛЯ СИНТЕЗА СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

© И. В. Дяченко, В. Д. Дяченко*

Луганский университет имени Т. Шевченко
Украина, 91011, Луганск, ул. Оборонная, 2; e-mail: dyachvd@mail.ru

При взаимодействии цианкусуного эфира с селеноводородом синтезирован новый реагент для получения селеносодержащих гетероциклов – этил-3-амино-3-селеноксопропаноат, на основе которого получены замещенные селеназолы и этил-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксилаты. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Ключевые слова: цианкусуный эфир, селеноводород, этил-3-амино-3-селеноксопропаноат, замещенные селеназолы, этил-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксилаты, реакция $\text{S}_\text{N}\text{Vin}$.

Среди производных селеноорганических соединений открыты вещества с широким спектром свойств, среди которых доминируют медицинские [1–4] и биологические [5–7]. Изобретение новых селеносодержащих реагентов особенно расширяет возможности создания ранее неизвестных органических веществ [8].

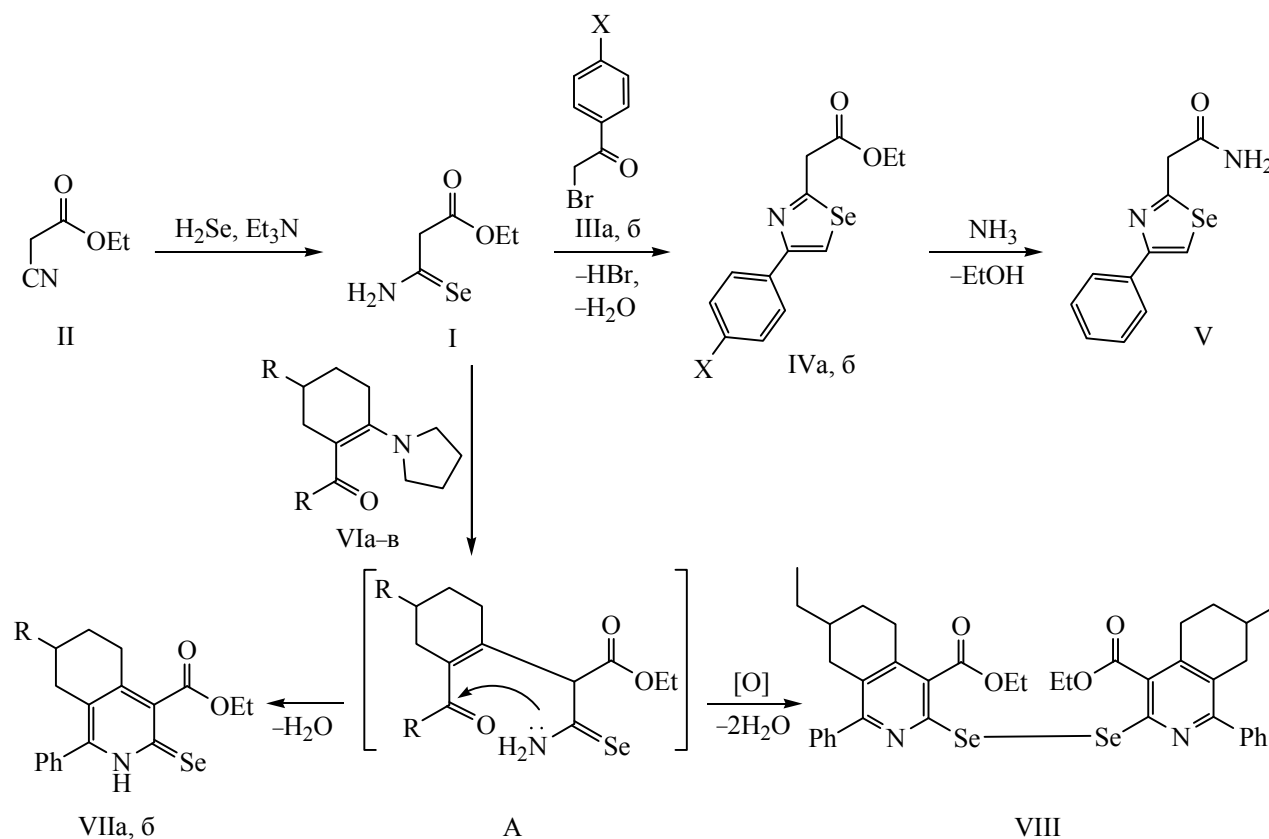
В продолжение работ по химии селеносодержащих органических соединений [9–11] нами получен ранее неизвестный этил 3-амино-3-селеноксопропаноат (I) взаимодействием цианкусуного эфира (II) с селеноводородом при 0–5°C в присутствии триэтиламина и изучены его некоторые свойства. Так, по селеноамидной группе проведена реакция с феноцилбромидом (IIIа, б), что привело к образованию ожидаемых селеназолов Ганча (IVа, б). Отметим, что ранее была изучена реакция цианкусуного эфира с P_2Se_5 с последующим взаимодействием ее продукта с 4-нитрофеноцилбромидом [12]. В результате был получен этил-2-[4-(4-нитрофенил)селеназол-2-ил]ацетат. Однако в работе [12] физико-химические и спектральные характеристики указанных выше соединений не представлены.

При нагревании селеназола (IVа) в растворе этанола с аммиаком происходит аммонолиз сложноэфирной группы с образованием соответствующего 2-тиазол-2-илзамещенного ацетамида (V). Помимо реакций по селеноамидной и сложноэфирной груп-

пам, соединение (I) было введено в качестве С-нуклеофила в реакцию нуклеофильного винильного замещения ($\text{S}_\text{N}\text{Vin}$) [13, 14] с енаминкетонами (VIа–в) в абсолютном этаноле при 20°C в присутствии этилата натрия, ведущую к образованию замещенных этил-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолинкарбоксилатов (VIIа, б) и диселенида (VIII). Отметим, что недавно нами был получен серосодержащий аналог соединений (VIIа, б) – этил-3-тиоксо-1-фенил-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксилат [15].

Путь реакции, вероятно, включает стадию образования интермедиата (А), внутримолекулярно конденсирующегося в изохинолиновую систему (VII). Выделить 7-этилизохинолинселенон, подобно соединениям (VIIа, б), не удалось вследствие его быстрого окисления, по-видимому, кислородом воздуха, при перекристаллизации из этанола до диселенида (VIII).

Спектральные данные подтверждают строение синтезированных соединений (I, IVа, б, V, VIIа, б, VIII). Так, в ИК спектрах наблюдаются характеристические полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы при 1688–1722 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H соединения (I) содержит сигналы протонов аминогруппы в виде уширенных синглетов в области 10.19 и 10.64 м. д. В спектре ЯМР ^1H замещенного ацетамида (V), помимо сигналов про-



III, IV, X = H (a), Br (б); VI, VII, R = H (a), Me (б), Et (в).

тонов ароматических заместителей и NH₂-группы, в характерных областях δ наблюдается сигнал протонов метиленовой группы в виде синглета в области 3.91 м. д. Спектры ЯМР ¹³C синтезированных соединений содержат сигналы всех атомов углерода их молекул.

Таким образом, взаимодействием циануксусного эфира с селеноводородом синтезирован этил-3-амино-3-селеноксопропаноат – новый реагент для получения селенсодержащих гетероциклов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на приборе UR-20 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрофотометре Bruker DR×500 (500.13 и 125.75 МГц соответственно), внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ осуществляли на микроанализаторе EuroVector EA-3000. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе Hewlett-Packard 5890/5972 Chrommass GC/MS в режиме химической ионизации, колонка HP5-MS в растворах CF₃COOH. Температуры плавления определяли на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пла-

стинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами иода и УФ облучением.

Этил-3-амино-3-селеноксопропаноат (I). Смесь 21.2 мл (0.2 моль) циануксусного эфира (II) и 3 капли Et₃N, охлажденную до 0°C, в атмосфере аргона барботировали в течение 3 ч H₂Se, поддерживая температуру реакционной смеси в диапазоне 0–5°C. Продукт реакции в виде оранжевого масла использовали без дополнительной очистки. Выход 31.8 г (82%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.21 т (3H, Me, J 7.0 Гц), 4.00 с (2H, CH₂), 4.16 к (2H, OCH₂, J 7.0 Гц), 10.19 уш. с (1H, NH₂), 10.64 уш. с (1H, NH₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 195 (82) [M+1]⁺. C₅H₉NO₂Se. M 194.093.

Этил-2-(4-фенил-1,3-селеназол-2-ил)ацетат (IVa). Смесь 1.9 г (10 ммоль) селеноамида (I) и 2.0 г (10 ммоль) фенацилбромид (IIIa) в 15 мл ДМФА в атмосфере аргона при 20°C перемешивали 2 ч и разбавляли равным объемом воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 1.5 г (72%), коричневые кристаллы, т. пл. 173–175°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1707 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ, м. д.: 1.32 т (3H, Me, J 6.8 Гц), 4.25 к (2H, OCH₂, J 6.8 Гц), 4.33 с (2H, CH₂), 7.25–7.51 м (5H, Ph),

8.95 с (1H, H⁵, селеназол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 (100) $[M+1]^+$. Найдено, %: С 52.96; Н 4.30; N 4.62. C₁₃H₁₃NO₂Se. Вычислено, %: С 53.07; Н 4.45; N 4.76. *M* 294.215.

Этил-2-[4-(4-бромфенил)-1,3-селеназол-2-ил]-ацетат (IVб) получали аналогично из 2.8 г (10 ммоль) *n*-бромфенацилбромида (IIIб). Выход 2.8 г (76%), коричневый порошок, т. пл. 85–86°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.24 т (3H, Me, *J* 7.0 Гц), 4.19 к (2H, OCH₂, *J* 7.0 Гц), 4.22 с (2H, CH₂), 7.61 д (2H, H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 7.89 д (2H, H_{аром}, *J* 8.3 Гц), 8.67 с (1H, H⁵, селеназол). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 375 (100) $[M+1]^+$. Найдено, %: С 41.78; Н 3.15; N 3.66. C₁₃H₁₂BrNO₂Se. Вычислено, %: С 41.85; Н 3.24; N 3.75. *M* 373.111.

2-(4-Фенил-1,3-селеназол-2-ил)ацетамид (V). Смесь 2.9 г (10 ммоль) эфира (IVа) и 0.74 мл (10 ммоль) 25%-ного водного раствора аммиака в 25 мл этанола нагревали до кипения и отфильтровывали образовавшийся осадок, промывали его этанолом и гексаном. Выход 2.0 г (74%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 186–187°C (*i*-PrOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3377, 3293, 3236 (NH₂), 1688 (CONH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 3.91 с (2H, CH₂), 7.30 т (2H, Ph, *J* 7.5 Гц), 7.32–7.46 м (2H, H_{аром}, NH₂), 7.82 уш. с (1H, NH₂), 7.92 д (2H, Ph, *J* 7.8 Гц), 8.48 с (1H, H⁵, селеназол). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 42.54 (CH₂), 121.03 (C⁴, Ph), 126.53 (C³ и C⁵, Ph), 127.92 (C¹, Ph), 129.16 (C² и C⁶, Ph), 135.73 (C⁵, селеназол), 153.77 (C⁴, селеназол), 170.58 (C², селеназол), 170.74 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 (100) $[M+1]^+$. Найдено, %: С 49.70; Н 3.66; N 10.47. C₁₁H₁₀N₂OSe. Вычислено, %: С 49.82; Н 3.80; N 10.56. *M* 265.175.

Замещенные этил-3-селеноксо-1-фенил-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксилаты (VIIа, б) и диселенид (VIII) (общая методика). К перемешиваемой смеси 10 ммоль соответствующего енаминокетона (IVа–в) и 2.5 г (12.9 ммоль) СН-кислоты (I) в 25 мл абсолютного этанола при 20°C в атмосфере аргона прибавляли раствор, приготовленный из 0.23 г (10 ммоль) металлического Na и 15 мл абсолютного этанола, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 48 ч реакционную смесь подкисляли 10% соляной кислотой до pH 5 и оставляли на 3 сут. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном.

Этил-3-селеноксо-1-фенил-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксилат (VIIа). Выход 2.8 г (78%), желтый порошок, т. пл. 179–181°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3405 (NH), 1703 (C=O).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.34 т (3H, Me, *J* 6.8 Гц), 1.52–1.63 м (2H, CH₂), 1.66–1.79 м (2H, CH₂), 2.69 т (2H, CH₂, *J* 6.4 Гц), 2.92 т (2H, CH₂, *J* 6.6 Гц), 4.38 к (2H, OCH₂, *J* 6.8 Гц), 7.26–7.48 м (5H, Ph). Сигнал протона NH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.51, 21.86, 22.17, 27.82, 27.84, 62.30, 127.11, 128.34 (C³ и C⁵, Ph), 128.90 (C⁴, Ph), 129.14 (C¹, Ph), 129.43 (C² и C⁶, Ph), 139.34, 148.13, 151.92, 159.46, 167.41 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 361 (100) $[M+1]^+$. Найдено, %: С 59.88; Н 5.19; N 3.76. C₁₈H₁₉NO₂Se. Вычислено, %: С 60.00; Н 5.32; N 3.89. *M* 360.318.

Этил-7-метил-1-фенил-3-селеноксо-2,3,5,6,7,8-гексагидроизохинолин-4-карбоксилат (VIIб). Выход 2.66 г (71%), желтый порошок, т. пл. 229–231°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3422 (NH), 1710 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.93 д (3H, Me, *J* 5.9 Гц), 1.33 т (3H, MeCH₂O, *J* 6.9 Гц), 1.52–1.64 м (1H, H⁷), 1.76–1.88 м (1H, H, циклогексан), 2.27–2.34 м (2H, CH₂), 2.54–2.71 м (2H, CH₂), 2.76–2.83 м (1H, H, циклогексан), 4.37 к (2H, OCH₂, *J* 6.9 Гц), 7.26–7.58 м (5H, Ph). Сигнал протона NH не проявляется, по-видимому, вследствие быстрого дейтерообмена. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 375 (100) $[M+1]^+$. Найдено, %: С 60.85; Н 5.52; N 3.60. C₁₉H₂₁NO₂Se. Вычислено, %: С 60.96; Н 5.65; N 3.74. *M* 374.345.

Диэтил-3,3'-диселандиилбис(1-фенил-7-этил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-карбоксилат) (VIII). Выход 2.6 г (67%), т. пл. 169–171°C (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3401 (NH), 1702 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 0.82 д (6H, 2Me, *J* 6.4 Гц), 1.23–1.48 м (14H, H, циклогексан), 1.88–1.99 м (2H, CH₂, циклогексан), 2.28–2.46 м (2H, CH₂, циклогексан), 2.55–2.68 м (2H, CH₂, циклогексан), 2.78–3.15 м (4H, 2CH₂, циклогексан), 4.39 к (4H, 2MeCH₂O, *J* 6.1 Гц), 7.26–7.49 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.59 (2C), 14.51 (2C), 27.45, 27.55, 27.67, 27.90, 28.49, 28.64, 34.83 (2C), 35.00 (2C), 62.29 (2C), 127.14 (2C), 128.33 (4C), 128.90 (2C), 129.41 (4C), 139.33 (2C), 148.31 (2C), 153.14 (2C), 159.47 (2C), 167.44 (2C), 193.14 (2C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 775 (100) $[M+1]^+$. Найдено, %: С 61.89; Н 5.64; N 3.55. C₄₀H₄₄N₂O₄Se₂. Вычислено, %: С 62.01; Н 5.73; N 3.62. *M* 774.723.

Список литературы

- [1] Mlochowski J., Kloc K., Lisiak R., Potaszek P., Wojtowicz H. // Arkivoc. 2007. P. 14.
- [2] Pat. EP 1541145 (2003) // РЖХим. 2006. 06.14–190.119П.

- [3] Pat. US6620804 (2003) // РЖХим. 2004. 04.21–190.132П.
- [4] Pat. US7087639 (2006) // РЖХим. 2007. 07.06–190.166П.
- [5] Литвинов В.П., Дяченко В.Д. // Усп. хим. 1997. Т. 66. № 11. С. 1025.
- [6] Murai T. // Top. Curr. Chem. 2005. Vol. 251. P. 247. DOI: 10.1007/b101011.
- [7] Ninomiya M., Garud D.R., Koketsu M. // Coord. Chem. Rev. 2011. Vol. 255. N 23–24. P. 2968. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.07.009.
- [8] Литвинов В.П., Дяченко В.Д. // Докл. АН. 1997. Т. 352. № 5. С. 636.
- [9] Дяченко И.В., Рамазанова Е.Ю., Дяченко В.Д. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 12. С. 1839; Dyachenko I.V., Ramazanova E.Yu., Dyachenko V.D. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 50. N 12. P. 1821. DOI: 10.1134/S1070428014120185.
- [10] Litvinov V.P., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Dyachenko V.D. // Synlett. 1992. N 1. P. 87. DOI: 10.1055/s-1992-21277.
- [11] Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // Докл. АН. 1997. Т. 355. № 1. С. 62.
- [12] Geisler K., Jacobs A., Kunzler A., Mathes M., Girrlleit I., Zimmermann B., Bulka E., Pfeiffer W.-D., Langer P. // Synlett. 2002. N 12. P. 1983. DOI: 10.1055/s-2002-35604.
- [13] Rappoport Z. // Acc. Chem. Res. 1992. Vol. 25. N 10. P. 474. DOI: 10.1021/ar00022a007.
- [14] Литвинов В.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д. // ХГС. 2001. № 1. С. 41; Litvinov V.P., Yakunin Ya.Yu., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 2001. Vol. 37. N 1. P. 37. DOI: 10.1023/A:1017536700235.
- [15] Дяченко И.В., Вовк М.В. // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 5. С. 787; Dyachenko I.V., Vovk M.V. // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. N 5. P. 771. DOI: 10.1134/S107042801305028X.