

ОДНОРЕАКТОРНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ДИГИДРОБЕНЗОСЕЛЕНОФЕНОВ И СЕЛЕНОХРОМАНОВ ИЗ АЦЕТИЛЭВГЕНОЛА И ДИБРОМИДА СЕЛЕНА. ПЕРЕГРУППИРОВКА 2-БРОММЕТИЛ-2,3-ДИГИДРОБЕНЗОСЕЛЕНОФЕНА В СЕЛЕНОХРОМАНЫ

© 2021 г. М. В. Мусалов, В. А. Якимов, В. А. Потапов*, С. В. Зинченко, С. В. Амосова

ФГБУН «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН», Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1
*e-mail: v.a.potapov@mail.ru

Поступила в редакцию 15.12.2020 г.

После доработки 28.12.2020 г.

Принята к публикации 31.12.2020 г.

На основе реакций аннелирования-функционализации ацетилэвгенола дибромидом селена разработаны эффективные методы синтеза новых конденсированных гетероциклических соединений. Методы позволяют в одну препаративную стадию с высокими выходами получать функциональные производные дигидробензоселенофена и селенохромана, имеющие бром-, метокси- и ацетокси-группы. Обнаружена перегруппировка в реакциях нуклеофильного замещения брома в 2-бромметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидробензоселенофене, которая протекает с расширением цикла и образованием производных селенохромана.

Ключевые слова: дигалогениды селена, ацетилэвгенол, аннелирование, селенофункционализация, бензоселенофен, селенохроман

DOI: 10.31857/S0514749221040091

ВВЕДЕНИЕ

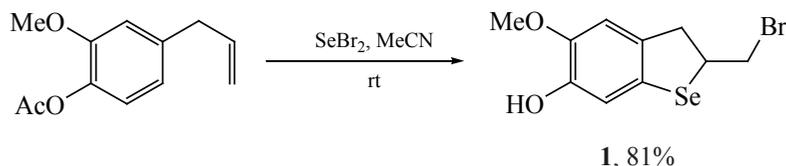
Большой интерес ученых всего мира вызывает химия и биологическая активность органических соединений селена. В последние годы появилось много книг и обзоров по химии и биологической активности селенорганических соединений, в которых раскрыт их большой потенциал для создания новых препаратов [1–8].

Развитие химии электрофильных селен-центрированных реагентов играет важную роль в современном органическом синтезе [5–10]. До недавнего времени методы синтеза селенорганических соединений были основаны на реакциях арилселенилгалогенидов, тетрагалогенидов и моногалогенидов селена. Однако реакции тетрагалогенидов

и моногалогенидов селена характеризуются низкой хемоселективностью, что значительно снижает ценность этих электрофильных реагентов для введения атома селена в органическую молекулу и объясняет их ограниченное применение в настоящее время [5–10].

Ранее нами впервые использованы в синтезе селенорганических соединений дигалогениды селена, которые генерируют *in situ* и немедленно вовлекают в различные реакции [9–16]. Аддукт дихлорида селена и 1,5-циклооктадиена использован для оценки относительного эффекта анхимерного содействия атома селена, который более чем на порядок превосходит анхимерный эффект атома серы [17]. Установлено, что реакция присоединения

Схема 1



дибромида селена к алкенам протекает через промежуточные кинетические продукты, бис(1-бромалк-2-ил)селениды, которые затем через селенираниевые интермедиаты превращаются в термодинамически более устойчивые Марковниковские аддукты, бис(2-бромалкил)селениды [18, 19]. Реакция метанолиза Марковниковских аддуктов сопровождается перегруппировкой. Например, метанолиз бис(2-бромалкил)селенидов приводит к образованию бис(1-метоксиалк-2-ил)селенидов [18, 19]. Метанолиз как Марковниковских, так и анти-Марковниковских аддуктов приводит к аналогичным результатам (те же продукты примерно в том же соотношении), что указывает на протекание реакции через селенираниевые интермедиаты [18, 19].

Нами проводится поиск новых селенорганических соединений как препаратов для коррекции вакцинального процесса [20]. Большой интерес представляет синтез функциональных производных бензоселенофена как прекурсоров препаратов метаболической и гормональной коррекции. Современные препараты гормональной коррекции ралоксифен и арзоксифен выступают производными 6-гидроксibenзотиофена [21, 22]. Высокую противогрибковую активность проявляют функциональные селенохромы [23]. Развитие синтетических подходов к аналогам известных препаратов, содержащих структуру 6-гидроксibenзоселенофена, а также производным селенохрома, — актуальная задача.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки методов синтеза новых функциональных производных бензоселенофена и се-

ленохрома, нами изучены реакции аннелирования дибромида селена с природным соединением ацетилэвгенолом (4-аллил-1-ацетокси-2-метоксибензолом) в различных условиях.

Реакция дибромида селена с ацетилэвгенолом в среде ацетонитрила при комнатной температуре неожиданно привела к образованию деацилированного продукта аннелирования, 2-бромметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидро-1-бензоселенофена (**1**), с выходом 81% (схема 1).

В результате реакции дибромида селена с эвгенолом (4-аллил-1-гидрокси-2-метоксибензолом) в аналогичных условиях в среде ацетонитрила (схема 2) также было получено соединение **1**, но с меньшим выходом (58%). Установлено, что данная реакция протекает менее селективно, чем взаимодействие дибромида селена с ацетилэвгенолом, что приводит к снижению выхода соединения **1**. Таким образом, метод синтеза соединения **1** из дибромида селена и ацетилэвгенола (схема 1) более эффективен, чем по реакции SeBr_2 с эвгенолом.

Можно предполагать, что реакцию деацилирования катализирует бромистый водород, который выделяется в результате электрофильного ароматического замещения протона бензольного кольца дибромидом селена. Однако, как показал эксперимент, в условиях реакции в присутствии бромистого водорода процесса деацилирования исходного ацетилэвгенола не наблюдается.

Можно предполагать, что в реакции с ацетилэвгенолом (схема 1) сначала протекает ароматическое электрофильное замещение с аннелированием ацетилэвгенола дибромидом селена с после-

Схема 2

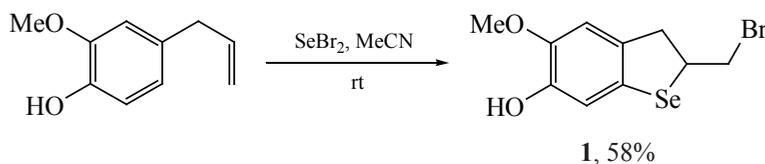
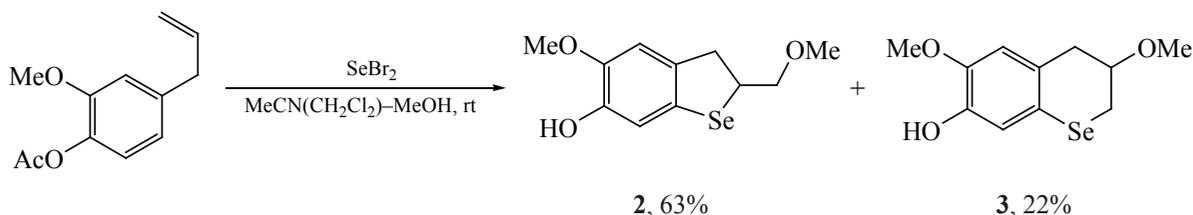


Схема 3



дующим деацилированием промежуточного продукта и образованием соединения **1**. Такой путь процесса позволяет получить соединение **1** с более высоким выходом (81%), чем по реакции дибромид с эвгенолом.

Найдены условия для проведения реакции аннелирования-метоксилирования дибромид селена с ацетилэвгенолом. Процесс осуществляется при комнатной температуре в системе растворителей $\text{CH}_3\text{CN}-\text{MeOH}$ (объемное соотношение 6:1) и приводит к образованию конденсированных продуктов, содержащих метокси-группу: 6-гидрокси-5-метокси-2-метоксиметил-2,3-дигидробензоселенофена (**2**) и 7-гидрокси-3,6-диметоксиселенохромана (**3**) с выходами 63% и 22%, соответственно (схема 3).

Установлено, что реакцию аннелирования-метоксилирования также можно проводить в системе растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}$ (объемное соотношение 4:1), однако продукты **2** и **3** были получены в этом случае с несколько меньшими выходами (55% и 18%, соответственно).

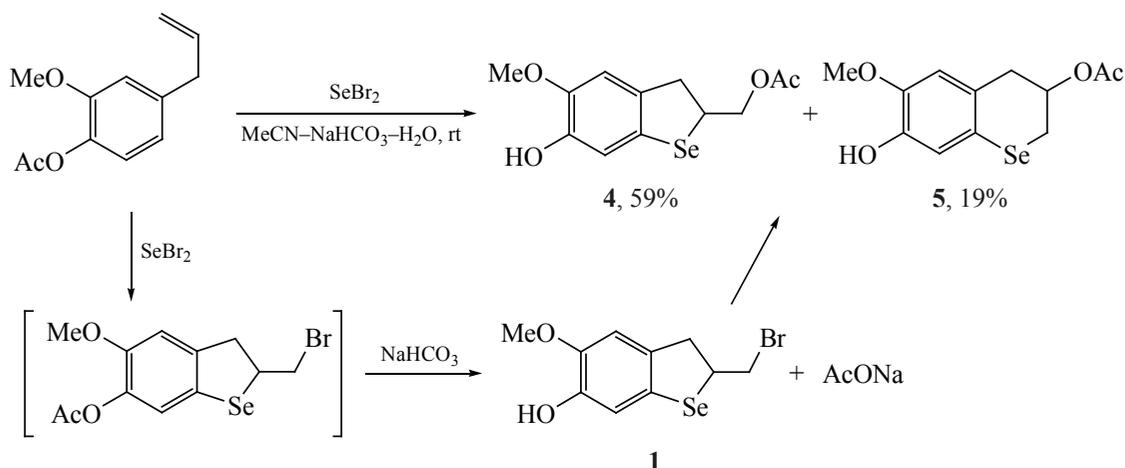
Реакция аннелирования ацетилэвгенола дибромидом селена в ацетонитриле в присутствии

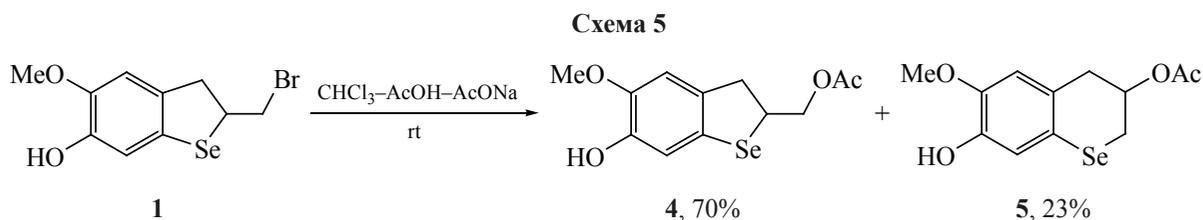
воды и основания (NaHCO_3) при комнатной температуре неожиданно привела к продуктам аннелирования-селенофункционализации с миграцией ацетокси-группы: 2-ацетоксиметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидробензоселенофену (**4**) и 3-ацетокси-7-гидрокси-6-метоксиселенохроману (**5**) в соотношении примерно 3 : 1 (суммарный выход 78%, схема 4).

Мы предположили, что в реакции в результате аннелирования дибромидом селена и деацилирования под действием основания (NaHCO_3) образуется промежуточный продукт **1**, атом брома которого подвергается нуклеофильному замещению ацетокси-группой с образованием продуктов **4** и **5** (схема 4).

Действительно, реакция ацетоксилирования соединения **1**, которая реализована в системе хлороформ–уксусная кислота–ацетат натрия при комнатной температуре (схема 5) привела не только к дигидробензоселенофену **4** (выход 70%), но и к селенохроману **5** (выход 23%) в соотношении примерно 3:1, как и в реакции аннелирования-ацетоксилирования (схема 4).

Схема 4





Исходя из полученных данных, реакция нуклеофильного замещения брома на ацетат-анион в 2-бромметилдигидробензоселенофене **1** сопровождается перегруппировкой с расширением цикла и образованием селенохромана **5**.

Следует отметить, что атом брома в 2-бромалкилселенидах исключительно легко вступает в реакции нуклеофильного замещения, что объясняется высоким эффектом анхимерного содействия атома селена [17]. Реакции нуклеофильного замещения с аддуктами дибромидов селена и алкенов, бис(2-бромалкил)селенидами, протекают через селенираниевый интермедиат и часто сопровождаются перегруппировками [18, 19].

Осуществлена реакция метоксилирования соединения **1** (схема 6), которая протекает в системе растворителей $\text{CH}_3\text{CN-MeOH}$ при комнатной температуре и приводит к образованию дигидробензоселенофена **2** и селенохромана **3** с практически количественным суммарным выходом (98%). Отметим, что соотношение выходов продуктов **2** и **3** (72 и 26%) примерно такое же, как в реакции аннелирования-метоксилирования ацетилэвгенола дибромидом селена (схема 3).

В этом случае также наблюдается перегруппировка с расширением цикла и образованием селенохромана **3** в реакции нуклеофильного замещения брома на метокси-группу в соединении **1**.

Полученные результаты можно объяснить протеканием реакции нуклеофильного замещения через трёхчленный селенираниевый интермедиат (схема 7). Нуклеофильная атака ацетат-аниона или метанола идет как по атому углерода CH_2 -группы

трехчленного интермедиата (предпочтительное направление) с образованием основных продуктов **2** и **4**, так и по атому углерода CH -группы селенирана (менее предпочтительное направление с учетом стерического фактора), приводя к минорным продуктам **3** и **5**.

Образование гетероциклических селенираниевых интермедиатов в качестве промежуточных соединений предполагается в ряде реакций нуклеофильного замещения, которые приводят к пяти- или шестичленным гетероциклам в результате атаки нуклеофила по разным атомам углерода трехчленного селенирана [24–27].

Строение полученных продуктов **1–5** доказано спектроскопией ЯМР ^1H и ^{13}C , их состав подтвержден данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H сигналы ароматических протонов соединений **1–5** представлены синглетами, что говорит о региоселективности процесса электрофильного ароматического замещения исключительно в положение 5 бензольного кольца ацетилэвгенола. Реакция деацелирования приводит к образованию фенольной OH -группы с характерным сигналом протона в области 5.4–5.6 м.д. Замещение атома брома фрагмента CH_2Br в соединении **1** на ацетокси- и метокси-группы приводит к смещению сигнала атома углерода в спектрах ЯМР ^{13}C от 45.4 м.д. (CH_2Br) в значительно более слабое поле до 66.9 (CH_2OAc , соединение **4**) и 75.9 м.д. (CH_2OMe , соединение **2**). На основании измерения КССВ C-Se (J_{CSe}) в спектрах ЯМР ^{13}C установлено, что в соединениях **1, 2, 4**, атом селена соединен с CH -группой, а в продуктах **3, 5** с CH_2 -группой. Так, значения КССВ атома селена с атомом угле-

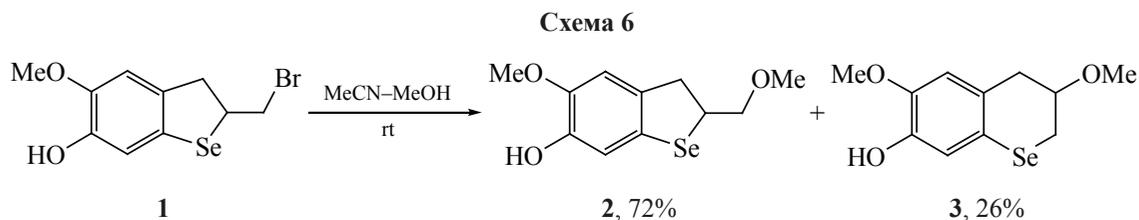
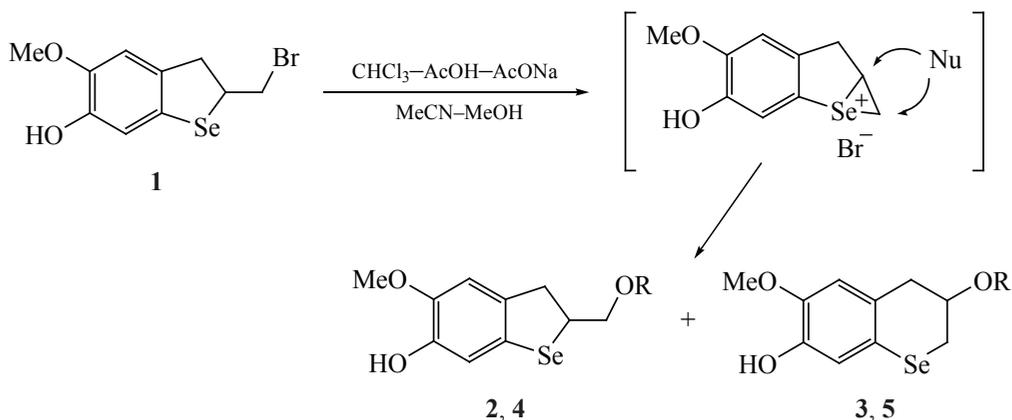


Схема 7



Nu = AcONa, MeOH;
R = MeO (2, 3), AcO (4, 5).

рода СН-группы бензоселенофенов **1**, **2**, **4** составляют ~69–76 Гц, что соответствует прямым КССВ ($^1J_{\text{CSe}}$) [24–27]. В спектрах ЯМР ^{13}C селенохроманов **3**, **5** наблюдаются прямые КССВ ($^1J_{\text{CSe}}$) атома селена с атомом углерода СН₂-группы, которые равны 59.6 Гц [24–27]. Эти данные подтверждают аннелирование к бензольному кольцу пятичленного цикла с образованием бензоселенофенов **1**, **2**, **4**, и шестичленного цикла в случае селенохроманов **3**, **5**.

Атом селена в спектрах ЯМР ^{77}Se производных селенохромана **3**, **5** резонирует соответственно при 200.3 и 196.7 м.д. В спектрах ЯМР ^{77}Se производных дигидробензоселенофена наблюдаются сигналы в области ~385 (продукты **2**, **4**) и 440 м.д. (соединение **1**).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты на приборе Bruker DPX-400 в CDCl_3 на рабочих частотах 400.13 (^1H), 100.61 (^{13}C), 76.3 (^{77}Se) МГц, внутренний стандарт: гексаметилдисилоксан (ЯМР ^1H и ^{13}C), внешний стандарт: диметилселенид (ЯМР ^{77}Se). Масс-спектры сняты на приборе Shimadzu GCMS-QP5050A (70 ЭВ). Элементный анализ выполнен на анализаторе Thermo Scientific Flash 2000 Elemental Analyzer. В реакциях использовались безводные перегнанные растворители. Для колоночной хроматографии использовался силикагель 60 (Alfa Aesar, 70–230 меш).

2-Бромметил-5-метокси-6-гидрокси-2,3-дигидробензоселенофен (1). К раствору ацетил-

эвгенола (1.03 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) при комнатной температуре и перемешивании по каплям добавляли свежеприготовленный раствор дибромид селена (1.2 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор фильтровали, растворитель удаляли на ротаторном испарителе, остаток сушили в вакууме до постоянной массы. Продукт выделен перекристаллизацией из смеси гексан–хлористый метилен (2:1). Получили 1.30 г (выход 81%) соединения **1** в виде бесцветных кристаллов, т.пл. 99–101°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3.43–3.49 м (1H, CH₂Ar), 3.54–3.61 м (2H, CH₂Ar, CHSe), 3.79–3.86 м (1H, CH₂Br), 3.96 с (3H, OCH₃), 4.14–4.22 м (1H, CH₂Br), 5.42 с (1H, OH), 6.80 с (1H, CH_{аром}), 6.86 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 36.6 (CHSe, $^1J_{\text{CSe}}$ 75.6), 42.3 (CH₂), 45.4 (CH₂Br), 56.0 (CH₃O), 108.8 (HC_{аром}), 112.4 (HC_{аром}), 124.5 (SeC_{аром}), 130.7 (C_{аром}), 145.0 (OC_{аром}), 145.9 (OC_{аром}). Спектр ЯМР ^{77}Se (76.3 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 440.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 (36) [M]⁺, 274 (10), 242 (56), 216 (14), 197 (18), 162 (100). Найдено, %: С 36.99; Н 3.54; Br 24.52; Se 24.81. C₁₀H₁₁BrO₂Se. Вычислено, %: С 37.29; Н 3.44; Br 24.81; Se 24.52.

Реакция аннелирования-метоксилирования дибромид селена с ацетилэвгенолом. К раствору ацетилэвгенола (1.03 г, 5 ммоль) в смеси ацетонитрила (30 мл) и метанола (15 мл) при комнатной температуре и перемешивании по каплям добавляли свежеприготовленный раствор дибромид

селена (1.2 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор фильтровали, растворитель удаляли на ротормном испарителе, остаток сушили в вакууме до постоянной массы. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, затем гексан–хлороформ, 3:1). Получили 0.86 г (выход 63%) соединения **1** и 0.3 г (выход 22%) соединения **2** в виде светло-жёлтых вязких жидкостей.

Реакция метоксилирования соединения 1. К раствору соединения **1** (0.644 г, 2 ммоль) в смеси хлороформа (20 мл) и метанола (5 мл) добавили NaHCO_3 (0.42 г, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч, промывали водой (4×15 мл). Органическую фракцию сушили над хлористым кальцием, фильтровали, растворитель удалили на ротормном испарителе. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, затем гексан–хлороформ 3:1). Получили 0.39 г (выход 72%) соединения **2** и 0.14 г (выход 26%) соединения **3** в виде светло-жёлтых вязких жидкостей.

2-Метоксиметил-5-метокси-6-гидрокси-2,3-дигидробензоселенофен (2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 3.27–3.34 м (1H, CH_2Ar), 3.36–3.48 м (2H, CH_2Ar , CHSe), 3.40 с (3H, CH_3OCH_2), 3.52–3.62 м (1H, CH_2OCH_3), 3.88 с (3H, CH_3OAr), 4.07–4.18 м (1H, CH_2OCH_3), 5.59 (1H, OH), 6.70 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.83 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 40.6 (CHSe , $^1J_{\text{CSe}}$ 69.0), 44.4 (CH_2Ar), 56.0 (CH_3O), 58.5 (CH_3O), 75.9 (CH_2O), 108.6 ($\text{HC}_{\text{аром}}$), 112.3 ($\text{HC}_{\text{аром}}$), 118.6 ($\text{SeC}_{\text{аром}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.7 ($\text{OC}_{\text{аром}}$), 145.6 ($\text{OC}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{77}Se (76.3 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 385.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (100), 242 (48), 227 (64), 197 (78). Найдено, %: С 48.86; Н 5.24; Se 28.66. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$. Вычислено, %: С 48.36; Н 5.17; Se 28.90.

3,6-Диметокси-7-гидроксиселенохроман (3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2.70–2.80 м (1H, CH_2Ar), 2.89–2.98 м (2H, CH_2Ar , CH_2Se), 3.04–3.13 м (1H, CH_2Se), 3.47 с (3H, CH_3O), 3.76–3.92 м (1H, CHO), 3.89 с (3H, CH_3OAr), 5.60 (1H, OH), 6.55 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$), 6.80 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 23.0 (CH_2Se , $^1J_{\text{CSe}}$ 59.6), 37.8 (CH_2Ar), 55.9 (CH_3O), 55.9 (CH_3O),

76.4 (CHO), 113.0 ($\text{HC}_{\text{аром}}$), 114.8 ($\text{HC}_{\text{аром}}$), 126.9 ($\text{SeC}_{\text{аром}}$), 132.0 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 144.7 ($\text{HOC}_{\text{аром}}$), 144.9 ($\text{MeOC}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{77}Se (76.3 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 200.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 (51), 242 (15), 216 (100), 210 (76). Найдено, %: С 47.98; Н 5.01; Se 29.16. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$. Вычислено, %: С 48.36; Н 5.17; Se 28.90.

Реакция аннелирования ацетилэвгенола дибромидом селена. К смеси ацетилэвгенола (1.03 г, 5 ммоль) и NaHCO_3 (6 ммоль) в смеси ацетонитрила (40 мл) и воды (5 мл) при комнатной температуре и перемешивании по каплям добавляли свежеприготовленный раствор дибромид селена (1.2 г, 5 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор фильтровали, растворитель удаляли на ротормном испарителе, остаток растворяли в четырёххлористом углероде (15 мл), промывали водой (3×10 мл), сушили над хлористым кальцием, фильтровали, растворитель удаляли на ротормном испарителе, остаток сушили в вакууме до постоянной массы. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, затем гексан–хлороформ, 3:1). Получили 0.89 г (выход 59%) соединения **4** и 0.29 г (выход 19%) соединения **5** в виде светло-жёлтых вязких жидкостей.

Реакция ацетоксилирования соединения 1. К раствору соединения **1** (0.64 г, 2 ммоль) в хлороформе (20 мл) добавили раствор ацетата натрия (0.2 г, 2.5 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч, промывали водой (4×15 мл). Органическую фракцию сушили над хлористым кальцием, фильтровали, растворитель удалили на ротормном испарителе. Продукты очищены колоночной хроматографией на силикагеле (элюент гексан, затем гексан–хлороформ, 3:1). Получили 0.42 г (выход 70%) соединения **4** и 0.14 г (выход 23%) соединения **5** в виде светло-жёлтых вязких жидкостей.

2-Ацетоксиметил-5-метокси-6-гидрокси-2,3-дигидробензоселенофен (4). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 2.07 с (3H, CH_3COO), 3.15–3.23 м (1H, CH_2Ar), 3.31–3.38 м (1H, CH_2Ar), 3.84 с (3H, CH_3O), 4.12–4.22 м (2H, CH_2O , CHSe), 4.24–4.30 м (1H, CH_2O), 5.60 (1H, OH), 6.71 с (1H, $\text{CH}_{\text{аром}}$),

6.84 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 20.9 (CH₃COO), 40.6 (CHSe, ¹J_{CSe} 76.3), 43.3 (CH₂Ar), 53.4 (CH₃O), 66.9 (CH₂O), 108.6 (HC_{аром}), 111.8 (HC_{аром}), 126.1 (SeC_{аром}), 132.0 (C_{аром}), 144.9 (OC_{аром}), 145.3 (OC_{аром}), 170.7 (COO). Спектр ЯМР ⁷⁷Se (76.3 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 384.9. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 302 (69), 242 (100), 227 (64), 216 (14), 197 (44). Найдено, %: C 48.01; H 4.74; Se 25.98. C₁₂H₁₄O₄Se. Вычислено, %: C 47.85; H 4.68; Se 26.22.

3-Ацетокси-6-метокси-7-гидроксиселенохроман (5). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 2.06 с (3H, CH₃COO), 2.84–2.91 м (1H, CH₂Ar), 2.93–2.99 м (1H, CH₂Ar), 3.00–3.06 м (1H, CH₂Se), 3.09–3.14 м (1H, CH₂Se), 3.84 с (3H, CH₃O), 3.84–3.89 м (1H, CHO), 5.57 с (1H, OH), 6.58 с (1H, CH_{аром}), 6.85 с (1H, CH_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 21.2 (CH₃COO), 23.5 (CH₂Se, ¹J_{CSe} 59.6), 36.8 (ArCH₂), 56.0 (CH₃O), 69.3 (CHO), 113.1 (HC_{аром}), 114.6 (HC_{аром}), 118.2 (C_{аром}), 126.0 (SeC_{аром}), 144.7 (OC_{аром}), 144.9 (OC_{аром}), 170.4 (COO). Спектр ЯМР ⁷⁷Se (76.3 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 196.7. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 302 (81), 242 (100), 227 (59), 216 (12), 197 (33). Найдено, %: C 47.53; H 4.48; Se 25.91. C₁₂H₁₄O₄Se. Вычислено, %: C 47.85; H 4.68; Se 26.22.

ВЫВОДЫ

На базе реакций аннелирования-функционализации дибромидов селена с ацетилэвгенолом разработаны эффективные однореакторные методы синтеза неизвестных ранее соединений **1–5** – функциональных производных 6-гидроксиселенофена и 7-гидроксиселенохромана. По структурной аналогии с биологически активными функциональными селенохроманами [23] и препаратами гормональной коррекции ралоксифеном и арзоксифеном, представляющие производные 6-гидроксиселенофена [21, 22], можно ожидать наличие биологической активности у синтезированных соединений. Обнаружена перегруппировка с расширением цикла в реакциях нуклеофильного замещения брома в 2-бромметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидробензоселенофене с образованием производных селенохромана **3** и **5**.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам Байкальского аналитического центра коллектив-

ного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-03-00859_a).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Patai's Chemistry of Functional Groups. Organic Selenium and Tellurium Compounds.* Ed. Z. Rappoport. Chichester: John Wiley and Sons, Inc., **2013**, 4.
2. *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions.* Ed. T. Wirth. Weinheim: Wiley-VCH, **2012**.
3. Tiekink E.R.T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 6390–6395. doi 10.1039/C2DT12225A
4. Banerjee B., Koketsu M. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 104–127. doi 10.1016/j.ccr.2017.03.008
5. Lenardão E.J., Santi C., Sancineto L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds.* Cham: Springer, **2018**.
6. *Selenium and Tellurium Chemistry. From Small Molecules to Biomolecules and Materials.* Eds. J.D. Woollins, R.S. Laitinen. Heidelberg: Springer, **2011**.
7. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry.* Ed. S. Sant. Bentham eBooks, **2014**.
8. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments.* Eds. V.K. Jain, K.I. Priyadarsini. Croydon: Royal Society of Chemistry, **2018**.
9. Potapov V.A., Musalov M.V., Musalova M.V., Amosova S.V. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 136–145. doi 10.2174/1385272819666150810222454
10. Мусалов М.В., Потапов В.А. *XTC.* **2017**, 53, 150–152. [Musalov M.V., Potapov V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 150–152.] doi 10.1007/s10593-017-2031-y
11. Musalov M.V., Yakimov V.A., Potapov V.A., Amosova S.V., Borodina T.N., Zinchenko S.V. *New J. Chem.* **2019**, 43, 18476–18483. doi 10.1039/c9nj04707g
12. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. *Изв. АН. Сер. хим.* **2011**, 751–752. [Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, 60, 767–768.] doi 10.1007/s11172-011-0120-0
13. Потапов В.А., Волкова К.А., Пензик М.В., Албанов А.И., Амосова С.В. *ЖОрХ.* **2008**, 44, 1577–1578.

- [Potapov V.A., Volkova K.A., Penzik M.V., Albanov A.I., Amosova S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1556–1557.] doi 10.1134/S1070428008100308
14. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Мусалова М.В., Волкова К.А. *ЖОХ.* **2011**, *81*, 1749–1750. [Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V., Musalova M.V., Volkova K.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 2201–2202.] doi 10.1134/S1070363211100288
15. Мусалов М.В., Якимов В.А., Потапов В.А., Амосова С.В., Зинченко С.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1247–1254. [Musalov M.V., Yakimov V.A., Potapov V.A., Amosova S.V., Zinchenko S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1153–1159.] doi 10.1134/S1070428019080141
16. Мусалов М.В., Якимов В.А., Потапов В.А., Андреев М.В., Амосова С.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1800–1803. [Musalov M.V., Yakimov V.A., Potapov V.A., Andreev M.V., Amosova S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1809–1811.] doi 10.1134/S1070428019110277
17. Accurso A.A., Cho S.-H., Amin A., Potapov V.A., Amosova S.V., Finn M.G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4392–4395. doi 10.1021/jo102440k
18. Musalov M.V., Potapov V.A., Kurkutov E.O., Musalova M.V., Khabibulina A.G., Amosova S.V. *Arkivoc.* **2017**, *iii*, 365–376. doi 10.24820/ark.5550190.p010.351
19. Куркутов Е.О., Мусалов М.В., Потапов В.А., Ларина Л.И., Амосова С. В. *ЖОрХ.* **2016**, *52*, 205–209. [Kurkutov E.O., Musalov M.V., Potapov V.A., Larina L.I., Amosova S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 186–191.] doi 10.1134/S1070428016020032
20. Юрьева О.В., Дубровина В.И., Потапов В.А., Мусалов М.В., Старовойтова Т.П., Иванова Т.А., Громова А.В., Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В. *Бюлл. эксп. биол. мед.* **2019**, *168*, 76–79. [Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Potapov V.A., Musalov M.V., Starovoitova T.P., Ivanova T.A., Gromova A.V., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V. *Bull. Exp. Biol. Med.* **2019**, *168*, 66–69.] doi 10.1007/s10517-019-04648-0
21. Liu H., Liu J., van Breemen R.B., Thatcher G.R.J., Bolton J.L. *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, *18*, 162–173. doi 10.1021/tx049776u
22. Jordan V.C.J. *Med. Chem.* **2003**, *46*, 883–908. doi 10.1021/jm020449y
23. Xu H., Su X., Liu X.-Q., Zhang K.-P., Hou Z., Guo C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 126726. doi 10.1016/j.bmcl.2019.126726
24. Amosova S.V., Filippov A.S., Makhaeva N.A., Albanov A.I., Potapov V.A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 515–523. doi 10.3762/bjoc.16.47
25. Amosova S.V., Filippov A.S., Makhaeva N.A., Albanov A.I., Potapov V.A. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 11189–11199. doi 10.1039/c9nj02505g
26. Amosova S.V., Novokshonova I.A., Penzik M.V., Filippov A.S., Albanov A.I., Potapov V.A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4381–4383. doi 10.1016/j.tetlet.2017.10.011
27. Amosova S.V., Penzik M.V., Potapov V.A., Filippov A.S., Shagun V.A., Albanov A.I., Borodina T.N., Smirnov V.I. *Synlett.* **2016**, *27*, 1653–1658. doi 10.1055/s-0035-1561594

One-Pot Synthesis of Functional 2,3-Dihydrobenzoselenophenes and Selenochromanes from Acetylugenol and Selenium Dibromide. Rearrangement of 2-Bromomethyl-2,3-dihydrobenzoselenophene to Selenochromanes

M. V. Musalov, V. A. Yakimov, V. A. Potapov*, S. V. Zinchenko, and S. V. Amosova

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, SB RAS, ul. Favorskogo, 1, Irkutsk, 664033 Russia

**e-mail: v.a.potapov@mail.ru*

Received December 15, 2020; revised December 28, 2020; accepted December 31, 2020

Effective methods for the synthesis of new condensed heterocyclic compounds based on the reactions of annulation-functionalization of acetylugenol with selenium dibromide have been developed. The methods allow one-pot preparation of functional derivatives of dihydrobenzoselenophene and selenochromane having bromo, methoxy and acetoxy groups. A rearrangement in the reactions of nucleophilic substitution of bromine in 2-(bromomethyl)-6-hydroxy-5-methoxy-2,3-dihydrobenzoselenophene, which proceeds with the expansion of the ring and the formation of selenochromane derivatives, was found.

Keywords: selenium dihalides, acetylugenol, annulation, selenofunctionalization, benzoselenophene, selenochromane