

УДК 547.379

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ 2,6-ДИПИРИДИНОНИЙ-9-СЕЛЕНАБИЦИКЛО[3.3.1]- НОНАНОВ

© 2021 г. М. В. Мусалов, С. А. Живетьева, В. А. Потапов*, 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 24.12.2020 г.

Принята к публикации 26.12.2020 г.

На основе дибромида селена, циклооктадиена и замещенных пиридинов разработан однореакторный метод синтеза неизвестных ранее функциональных производных 2,6-дипиридиновых-9-селенабицикло[3.3.1]нонана с выходами 90–98%.

Ключевые слова: дибромид селена, циклооктадиен, производные пиридина, пиридиновые соли, селенабицикло[3.3.1]нонан

DOI: 10.31857/S0514749221040157

Разработка препаратов мягкой метаболической коррекции для модификации пост-терапевтических реакций организма, таких как аллергия, интоксикация, лекарственный гепатит и др. представляет актуальную задачу. Одним из биохимических процессов, ассоциированных с этими реакциями, выступает окислительный стресс, который развивается в результате повышенной генерации клетками активных форм кислорода. В число субстанций, снижающих патологическое влияние окислительного стресса на гомеостаз, входят селенорганические соединения [1–4]. Препараты селена хорошо зарекомендовали себя в качестве антиоксидантов [5–7].

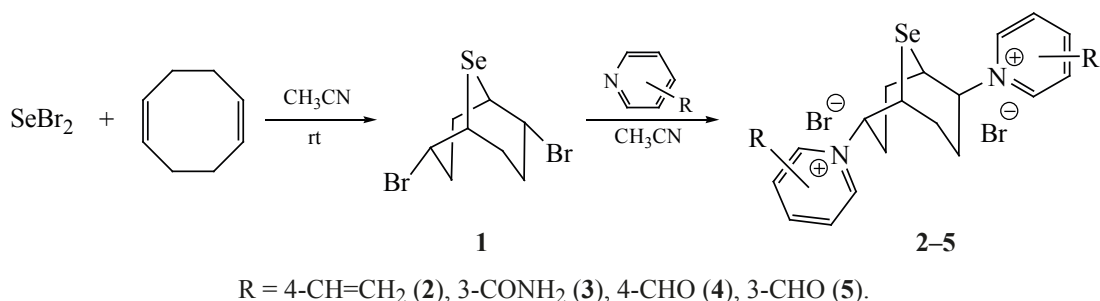
Ранее с нашим участием впервые проведены исследования биологической активности дибромида 2,6-дипиридиновых-9-селенабицикло[3.3.1]нонана в качестве препарата метаболической коррекции и изучено его влияние на иммуногенез [8]. Установлено, что это соединение значительно задерживает развитие патологических реакций организма экспериментальных животных под влия-

нием туляремийной вакцины, на порядок снижает реактогенность бруцеллезной вакцины и служит перспективным препаратом для метаболической коррекции [8].

Дибромид 2,6-дипиридиновых-9-селенабицикло[3.3.1]нонана получен нами взаимодействием с пиридином 2,6-дибром-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (1) [8, 9]. Последнее соединение синтезировано реакцией трансаннулярного присоединения дибромида селена к 1,5-циклооктадиену [10]. Из дихлорида селена и 1,5-циклооктадиена получен 2,6-дихлор-9-селенабицикло[3.3.1]нонан, который использован в реакциях нуклеофильного замещения для оценки относительного эффекта анхимерного содействия атомов селена, серы и азота путем измерения скоростей реакции [11]. Установлено, что эффект анхимерного содействия атома селена более чем на порядок превосходит анхимерный эффект атомов серы и азота.

Разработка методов синтеза соединений, перспективных в качестве препаратов для метаболи-

Схема 1



ческой коррекции, в том числе аналогов дибромида 2,6-дипиридиновой 9-селенабицикло[3.3.1]нонана, — актуальная задача.

С целью развития данного направления исследований нами разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза производных дибромида 2,6-дипиридиновой-9-селенабицикло[3.3.1]нонана **2-5** из дибромида селена, *цис,цис*-1,5-циклооктадиена и пиридинов, содержащих различные по природе функциональные группы: винильную, амидную и альдегидную (схема 1).

Первая стадия процесса представляет собой трансаннулярное присоединение дибромида селена к *цис,цис*-1,5-циклооктадиену (эквимольное соотношение реагентов) с образованием промежуточного селенабицикло[3.3.1]нонана **1**, который без выделения используется в дальнейших реакциях нуклеофильного замещения с функциональными пиридинами. Первая стадия проводится в растворе ацетонитрила при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляется производное пиридина **2-5** (двукратный мольный избыток по отношению к соединению **1**) и смесь нагревается до кипения в течение 8 ч. Продукт в виде дипиридиновой соли выпадает из реакционной смеси в виде осадка, который отделяют и сушат в вакууме.

Применение одnoreакторного двухстадийного метода позволяет синтезировать дибромид 2,6-бис(4-винилпиридиновой)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (**2**) из дибромида селена, *цис,цис*-1,5-циклооктадиена и 4-винилпиридина с практически количественным выходом (98%). При использовании никотинамида получен дибромид 2,6-бис(пиридиновой-3-карбамид)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (**3**) с выходом 96%. Несколько

меньшие выходы продуктов **4, 5** (90–93%) получены в реакциях с пиридинами, содержащими альдегидную группу в положениях 3 и 4 пиридинового кольца. Можно предполагать, что небольшое снижение выхода продуктов в этом случае – результат проявления электроакцепторных свойств альдегидной группы, которая снижает нуклеофильность атома азота в пиридиновом цикле.

При проведении реакции гетероцикла **1** с 4-винилпиридином при нагревании в ацетонитриле продукт **2** получен с таким же выходом (98%), как и с помощью одnoreакторного метода. Одnoreакторный способ получения продуктов **2-5** более удобен, чем синтез этих соединений реакцией гетероцикла **1** с пиридинами. Метод позволяет исключить выделение промежуточного продукта **1** из реакционной смеси и синтезировать целевые соединения с высокими выходами (90–98%). Следует отметить, что вторую стадию реакции можно также проводить при комнатной температуре с увеличением времени реакции до 40 ч (выход продуктов **2-5** составляет при этом 87–94%).

Дибромид 2,6-бис(4-винилпиридиновой)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (2). К раствору циклооктадиена (0.22 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при перемешивании в течение 15 мин добавили по каплям раствор дибромида селена (0.48 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и добавили раствор 4-винилпиридина (0.42 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Смесь нагревали до кипения при перемешивании в течение 8 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали хлористым метиленом (10 мл), сушили в вакууме до постоянного веса. Получили соединение **2**, выход 1.09 г (98%), белый порошок, т.пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ¹H,

δ , м.д. (J , Гц): 2.23–2.30 м (2H, CH₂), 2.37–2.44 м (2H, CH₂), 2.49–2.54 м (4H, CH₂), 3.51–3.56 м (2H, CHSe), 5.73–5.79 м (2H, CH₂N), 6.06 д (2H, =CH₂, J 11.3), 6.72 д (2H, =CH₂, J 17.3), 7.09 д.д (2H, =CH, J 11.3, 17.3), 8.34 д (4H, CH_{Py}, J 6.2), 9.37 д (4H, CH_{Py}, J 6.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.8 (CH₂), 28.8 (CH₂), 30.0 (CHSe, ¹J_{CSe} 63.2), 73.2 (CHN), 125.0 (CH_{Py}), 128.8 (=CH₂), 132.8 (=CH), 144.5 (CH_{Py}), 153.7 (C_{Py}). Найдено, %: C 47.82; H 4.94; N 4.94; Se 14.36; Br 28.45. C₂₂H₂₆N₂Br₂Se. Вычислено, %: C 47.42; H 4.70; N 5.03; Se 14.17; Br 28.68.

Синтез соединения 2 из нонана 1. К раствору 2,6-дибром-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (1) (0.694 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при перемешивании добавили раствор 4-винилпиридина (0.42 г, 4 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником до кипения при перемешивании в течение 8 ч. Образовавшийся осадок отделяли, промывали хлористым метиленом и сушили в вакууме до постоянного веса. Получили соединение 2 с выходом 98% (1.09 г), белый порошок.

Дибромид 2,6-бис(пиридиновый-3-карбамид)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (3) получен из дибромид селена аналогично соединению 2, выход 1.08 г (96%), белый порошок, т.пл. 171–173°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 2.26–2.35 м (2H, CH₂), 2.37–2.49 м (4H, CH₂), 3.51–3.62 м (2H, CH₂), 3.66–3.72 м (2H, CHSe), 5.88–5.97 м (2H, CHN), 8.22 с (2H, NH₂), 8.37 д.д (2H, CH_{Py}, J 8.0, 6.2), 8.70 с (2H, NH₂), 9.04 д (2H, CH_{Py}, J 8.0), 9.73 д (2H, CH_{Py}, J 6.2), 9.77 с (2H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 24.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 29.9 (CHSe, ¹J_{CSe} 67.4), 74.9 (CHN), 128.8 (CH_{Py}), 134.7 (CH_{Py}), 145.0 (CH_{Py}), 145.1 (CH_{Py}), 145.3 (C_{Py}), 163.34 (CONH₂). Найдено, %: C 40.76; H 4.11; N 9.62; Se 13.14; Br 27.33. C₂₀H₂₄O₂N₄Br₂Se. Вычислено, %: C 40.63; H 4.09; N 9.48; Se 13.36; Br 27.03.

Дибромид 2,6-бис(пиридиновый-4-карбальдегид)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (4) получен из дибромид селена аналогично соединению 2, выход 1.01 г (90%), бежевый порошок, т.пл. 149–151°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 2.33–2.40 м (2H, CH₂), 2.52–2.58 м (4H, CH₂), 3.08–3.16 м (2H, CH₂), 3.40–3.44 м (2H, CHSe), 5.83–5.90 м (2H, CHN), 6.15 с (2H, CHO), 8.15 д (4H, CH_{аром}, J 6.3), 9.03 д (4H, CH_{аром}, J 6.3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.:

25.7 (CH₂), 28.3 (CH₂), 29.5 (CHSe, ¹J_{CSe} 61.7), 74.4 (CHN), 87.6 (HCO), 125.9 (CH_{Py}), 143.6 (CH_{Py}), 160.7 (C_{Py}). Найдено, %: C 42.64; H 4.01; N 5.01; Se 14.38; Br 29.05. C₂₀H₂₂O₂N₂Br₂Se. Вычислено, %: C 42.81; H 3.95; N 4.99; Se 14.07; Br 28.48.

Дибромид 2,6-бис(пиридиновый-3-карбальдегид)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана (5) получен из дибромид селена аналогично соединению 2, выход 1.04 г (93%), бежевый порошок, т.пл. 147–149°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (J , Гц): 2.26–2.33 м (2H, CH₂), 2.36–2.49 м (4H, CH₂), 3.17–3.27 м (2H, CH₂), 3.40–3.45 м (2H, CHSe), 5.79–5.86 м (2H, CHN), 6.06 с (2H, CHO), 8.14 д.д (2H, CH_{Py}, J 7.9, 6.3), 8.61 д (2H, CH_{Py}, J 7.9), 9.08 с (2H, CH_{Py}), 9.14 д (2H, CH_{Py}, J 6.3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 25.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.7 (CHSe, ¹J_{CSe} 58.7), 74.6 (CHN), 87.0 (HCO), 128.6 (CH_{Py}), 142.0 (CH_{Py}), 142.7 (CH_{Py}), 144.2 (C_{Py}), 144.9 (CH_{Py}). Найдено, %: C 42.69; H 3.96; N 4.99; Se 14.26; Br 28.96. C₂₀H₂₂O₂N₂Br₂Se. Вычислено, %: C 42.81; H 3.95; N 4.99; Se 14.07; Br 28.48.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker DPX-400 (400 и 101 МГц соответственно) в растворе ДМСО-*d*₆ (внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан). Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. В реакциях использовался сухой ацетонитрил. Замещенные пиридины приобретены в Sigma-Aldrich.

ВЫВОДЫ

На основе дибромид селена, *цис,цис*-циклооктадиена и замещенных пиридинов разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза неизвестных ранее функциональных производных 2,6-дипиридиновый-9-селенабицикло[3.3.1]нонана, который выступает перспективным препаратом для метаболической коррекции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Байкальскому аналитическому центру коллективного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-43-383002 р_мол_а).

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., 4, 2013.
2. Banerjee B., Koketsu M. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 339, 104–127. doi 10.1016/j.ccr.2017.03.008
3. Tiekink E.R.T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 6390-6395. doi 10.1039/C2DT12225A
4. Lenardão E.J., Santi C., Sancineto L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*. Cham: Springer, 2018.
5. *Selenium and Tellurium Chemistry. From Small Molecules to Biomolecules and Materials*. Eds. J.D. Woollins, R.S. Laitinen. Heidelberg: Springer, 2011. doi 10.1007/978-3-642-20699-3
6. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*. Ed. C. Santi. Bussum: Bentham eBooks, 2014. doi 10.2174/97816080583891140101
7. *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*. Eds. V.K. Jain, K.I. Priyadarsini. Croydon: Royal Society of Chemistry, 2018.
8. 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. экп. 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
9. Nesterkina I.S., Musalov M.V., Gurina V.V., Ozolina N.V., Spiridonova E.V., Tretyakova A.V., Potapov V.A., Amosova S.V., Yakimov V.A. *Acta Agricult. Slov.* **2019**, 114, 61–67. doi 10.14720/aas.2019.114.1.7
10. Potapov V.A., Amosova S.V., Abramova E.V., Lyssenko K.A., Musalov M.V., Finn M.G. *New J. Chem.* **2015**, 39, 8055–8059. doi 10.1039/C5NJ00684H
11. 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

One-Pot Synthesis of Functional 2,6-Dipyridinium-9-selenabicyclo[3.3.1]nonanes

M. V. Musalov, S. A. Zhivet'eva, V. A. Potapov*, 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 24, 2020; accepted December 26, 2020

A one-pot method for the synthesis of previously unknown functional derivatives of 2,6-dipyridinium-9-selenabicyclo[3.3.1]nonane was developed in 90-98% yields based on selenium dibromide, cyclooctadiene and substituted pyridines.

Keywords: selenium dibromide, cyclooctadiene, pyridine derivatives, pyridinium salts, selenabicyclo[3.3.1]-nonane