

УДК 547.1'123; 547.339; 547.461.3; 547.789.8

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СЕЛЕНАМИДОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ СЕЛЕНАЗОЛОВ

© 2021 г. И. В. Дяченко^{a, *}, В. Д. Дяченко^a, Г. М. Абакаров^b, В. Г. Ненайденко^{c, **}

^a Луганский государственный педагогический университет, Украина, 91011 Луганск, ул. Оборонная, 2

*e-mail: ivladya87@mail.ru

^b ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный технический университет»,

Россия, 367015 Махачкала, ул. Имама Шамиля, 70

^c ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»,

Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

**e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 18.05.2021 г.

После доработки 20.05.2021 г.

Принята к публикации 21.05.2021 г.

При взаимодействии 2-циано-*N*-циклопропилацетамида и метил-2-цианоацетата с селеноводородом синтезированы новые реагенты для получения замещенных селеназолов – 3-амино-*N*-циклопропил-3-селеноксопропанамид и метил-3-амино-3-селеноксопропаноат, строение которых подтверждено данными ИК, ЯМР ¹H, ¹³C и хромато-масс-спектропии.

Ключевые слова: гетероцикл, селеназол, цианоуксусная кислота, метил 2-цианоацетат, селеноводород

DOI: 10.31857/S051474922107017X

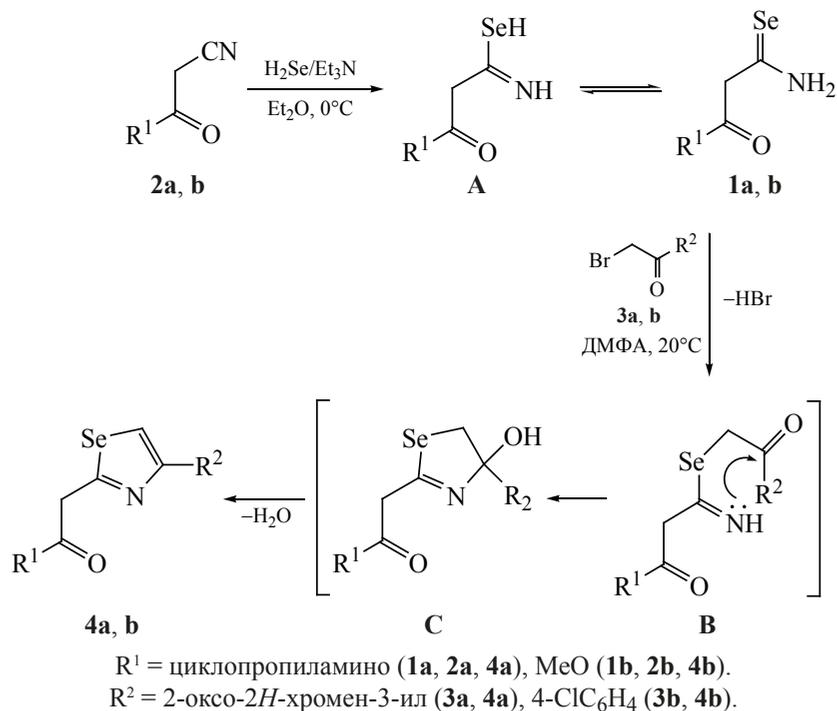
Интерес исследователей к селенсодержащим соединениям обусловлен широким спектром их биологической активности [1–4], среди которой отметим противоопухолевую [5], антибактериальную [6], противовирусную и противовоспалительную [7].

В настоящее время имеется ограниченное количество функционально замещенных селенамидов. Так, среди производных селенамидоуксусной кислоты описано лишь два эфира (этиловый и бензиловый) и простейший амид [8–13]. В настоящем исследовании нами синтезированы ранее неизвестные 3-амино-*N*-циклопропил-3-селеноксопропанамид **1a** и метил-3-амино-3-селеноксопропаноат **1b** путем взаимодействия с селеноводородом 2-циано-*N*-циклопропилацетамида **2a** и метил-2-цианоацетата **2b** соответственно. Это пре-

вращение эффективно протекает в эфире при 0°C в атмосфере аргона с выходами 75–82%. Целевые продукты представляют из себя кристаллические вещества, удобные для хранения и дальнейшего использования. Строение соединений **1a**, **b** подтверждено комплексом спектральных данных. Для демонстрации синтетического потенциала новых полифункциональных селенамидов нами изучена их реакция с α-бромкетонами **3a**, **b**. Оказалось, что реакция Ганча эффективно протекает в растворе ДМФА под аргоном при 20°C, давая с высокими выходами замещенные селеназолы **4a**, **b** (схема 1).

Вероятный механизм реакции образования соединений **1a**, **b** и **4a**, **b** состоит в следующем: на первой стадии процесса в основной среде генерируется гидроселенид-анион, легко присоединяющийся к нитрильной группе [14]. Возникший та-

Схема 1



ким путем интермедиат **A** стабилизируется в виде селеноамида **1** и взаимодействует в дальнейшем с α -бромкетонами **3a, b** по варианту реакции Ганча [15, 16] с образованием органического селенида **B**. Последний вследствие неустойчивости в условиях реакции внутримолекулярно трансформируется в замещенный дигидроселеназол **C**, который затем ароматизируется посредством отщепления молекулы воды в конечную структуру **4**.

В дальнейшем планируется исследовать СН-кислотные свойства синтезированных соединений **1, 4**, а также возможность использования амидного и сложноэфирного фрагментов этих реагентов в гетероциклизациях.

6-Амино-N-циклопропил-3-селеноксопропанамида (1a). Через раствор 1.24 г (10 ммоль) 2-циано-N-циклопропилацетамида **2a** и 3 капли триэтиламина в 50 мл эфира при 0°C под аргоном барботировали умеренный ток селеноводорода в течение 1 ч до начала кристаллизации соединения **1a**, после чего закрытую колбу с реакционной смесью помещали в морозильную камеру холодильника на 48 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали холодным эфиром. Выход 1.54 г (75%), бесцветные пластинчатые кристаллы, т.пл.

115–117°C (Et₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3274, 3142, 3077, 3006 (NH, NH₂), 1667 (CONH), 1626 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.39 д (2H, H_{циклопропил}, J 4.1 Гц), 0.59 д (2H, H_{циклопропил}, J 4.1 Гц), 2.53–2.71 м (1H, H_{циклопропил}), 3.47 с (2H, CH₂CO), 8.13 д (1H, NH, J 2.4 Гц), 10.05 уш.с (1H, NH₂), 10.51 уш.с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 6.1, 22.9, 55.3, 167.5, 202.8. Масс-спектр, m/z : 204.9880 [M – H]⁺. C₆H₁₀N₂OSe. M 204.9958.

Метил-3-амино-3-селеноксопропаноат (1b) получали аналогично соединению **1a** при использовании 0.9 мл (10 ммоль) метил-2-цианоацетата **2b**. Выход 1.5 г (82%), бесцветные кристаллы, т.пл. 75–77°C (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3288, 3133, 3111 (NH₂), 1715 (C=O), 1632 (δ NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.70 с (3H, CH₃), 3.98 с (2H, CH₂), 10.17 уш.с (1H, NH₂), 10.62 уш.с (1H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 52.1, 54.1, 167.1, 200.8. Масс-спектр, m/z : 181.9468 [M + H]⁺. C₄H₇NO₂Se. M 181.9642.

2-[4-(2-Оксо-2H-хромен-3-ил)-1,3-селеназол-2-ил]-N-циклопропилацетамида (4a). Смесь 1.0 г (5 ммоль) 3-амино-N-циклопропил-3-селеноксопропанамида **1a** и 1.3 г (5 ммоль) 3-бромацетилкумарина **3a** в 15 мл ДМФА при 20°C под аргоном перемешивали 1 ч и разбавляли равным объемом

воды, после чего перемешивали 30 мин и отфильтровывали образовавшийся осадок. Промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 1.6 г (85%), бесцветный ватообразный продукт, т.пл. 214–216°C (BuOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3313 (NH), 1709 (C=O), 1672 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.33–0.40 м (2H, CH_2), 0.58–0.67 м (2H, CH_2), 2.60–2.74 м (1H, $\text{H}_{\text{циклопропил}}$), 3.90 с (2H, CH_2CO), 7.36 т (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.40 д (1H_{аром}, J 8.2 Гц), 7.60 т (1H_{аром}, J 8.3 Гц), 7.88 д (1H_{аром}, J 7.8 Гц), 8.46 д (1H, NH, J 2.4 Гц), 8.75 с (1H, $\text{H}_{\text{кумаринил}}^4$), 8.93 с (1H, $\text{H}_{\text{тиазолил}}^5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 6.1, 22.9, 42.6, 116.3, 118.9, 123.4, 125.3, 127.5, 129.4, 132.2, 139.6, 147.2, 153.8, 159.5, 169.4, 171.1. Масс-спектр, m/z : 375.0244 [$M + \text{H}$]⁺. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$. M 375.0170.

Метил-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-селеназол-2-ил]ацетат (4b) получали аналогично соединению **4a**, исходя из 0.9 г (5 ммоль) соединения **1b** и 1.2 г (5 ммоль) α -хлорфенацилбромида **3b**. Выход 1.2 г (78%), желтый порошок, т.пл. 79–81°C (MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1714 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.68 с (3H, CH_3), 4.20 с (2H, CH_2), 7.43 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 7.92 д (2H_{аром}, J 8.4 Гц), 8.61 с (1H, $\text{H}_{\text{тиазолил}}^5$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.2, 52.6, 122.4, 128.3 (2C), 129.2 (2C), 132.5, 134.2, 152.9, 168.8, 170.3. Масс-спектр, m/z : 313.9486 [$M - \text{H}$]⁺. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{Se}$. M 313.9565.

ИК спектры получали на приборе ИКС-40 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Bruker (400 и 100 МГц соответственно) в растворах $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – TMS. Масс-спектры получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл DMSO , разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Поток газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион $2\text{DMSO} + \text{H}^+$ (m/z 157.03515) в положительных ионах и додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Температуры плавления

определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон-гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

ВЫВОДЫ

Нами были получены новые представители класса селенамидоуксусной кислоты, которые могут быть использованы для синтеза функционально замещенных селеназолов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chasteen T.G., Bentley R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1–25. doi 10.1021/cr010210+
2. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J.B.T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255–6285. doi 10.1021/cr0406559
3. Ninomiya M., Garud D.R., Koketsu M. *Heterocycles*. **2010**, *81*, 2027–2055. doi 10.3987/REV-10-677
4. Литвинов В.П., Дяченко В.Д. *Усп. хим.* **1997**, *66*, 1025–1053. [Litvinov V.P., Dyachenko V.D. *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 923–951.] doi 10.1070/rc1997v066n11abeh000323
5. Adly M.E., Gedawy E.M., El-Malah A.A., El-Telbany F.A. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1307. [Adly M.E., Gedawy E.M., El-Malah A.A., El-Telbany F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1189–1196.] doi 10.1134/S1070428019080189
6. Abdel-Hafez S.H. *Биоорг. хим.* **2010**, *36*, 403–409. [Abdel-Hafez S.H. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 370–376.] doi 10.1134/s1068162010030131
7. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бирик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. *Изв. АН. Сер. хим.* **2019**, *68*, 691–707. [Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 691–707.] doi 10.1007/s11172-019-2476-5
8. Litvinov V.P., Mortikov V.Yu., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M. *Synthesis*. **1985**, 98–99. doi 10.1055/s-1985-31124
9. Geisler K., Pfeiffer W.-D., Künzler A., Below H., Bulka E., Langer P. *Synthesis*. **2004**, 875–884. doi 10.1055/s-2004-822312
10. Geisler K., Jacobs A., Künzler A., Mathes M., Girsleit I., Zimmermann B., Bulka E., Pfeiffer W.-D.,

- Langer P. *Synlett*. **2002**, 1983–1986. doi 10.1055/s-2002-35604
11. Chen Y., Tian F., Song M., Lu S. *Heteroatom Chem.* **2008**, *19*, 211–214. doi 10.1002/hc.20398
12. Ohnuma A., Nagata T., Komura K., Ando H., Ishihara H., Koketsu M. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 513–517. doi 10.1002/jhet.2086
13. Дяченко И.В., Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 1152–1155. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1673–1676.] doi 10.1134/s1070363215070178
14. Зильберман Е.Н. *Реакции нитрилов*. М.: Химия, **1972**.
15. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. *Именные реакции в органической химии*. М.: Химия, **1976**.
16. *Organoselenium chemistry*. Ed. T. Wirth. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA. **2012**.

New Derivatives of Selenamide Acetic Acid for the Synthesis of Functionally Substituted Selenazoles

I. V. Dyachenko^{a, *}, V. D. Dyachenko^a, G. M. Abakarov^b, and V. G. Nenajdenko^{c, **}

^a Lugansk State Pedagogical University, ul. Oboronnaya, 2, Lugansk, 91011 Ukraine

*e-mail: ivladya87@mail.ru

^b Dagestan State Technical University, ul. Imama Shamilya, 70, Makhachkala, 367015 Russia

^c Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, 1, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: nenajdenko@gmail.com

Received May 18, 2021; revised May 20, 2021; accepted May 21, 2021

Upon the interaction of 2-cyano-*N*-cyclopropylacetamide and methyl-2-cyanoacetate with hydrogen selenide, new reagents were synthesized to obtain substituted selenazoles – 3-amino-*N*-cyclopropyl-3-selenoxopropanamide and methyl-3-amino-3-selenoxopropanoate, the structure of which was confirmed IR, ¹H, ¹³C NMR and gas chromatography-mass spectroscopy data.

Keywords: heterocycle, selenazole, cyanoacetic acid, methyl 2-cyanoacetate, hydrogen selenide