

На правах рукописи



ДРЕВКО ЯРОСЛАВ БОРИСОВИЧ

**Синтез и свойства бензодигидроселенохромонов и солей
бензодигидроселенохромилия**

02.00.03-органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**



Саратов – 2009

Работа выполнена на кафедре органической и биорганической химии
ГОУ ВПО «Саратовский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Федотова Ольга Васильевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Пржевальский Николай Михайлович

доктор химических наук, профессор
Решетов Павел Владимирович

Ведущая организация: **ИОХ РАН им Н.Д. Зелинского
(г. Москва)**

Защита состоится 01 октября 2009 года в 16⁰⁰ часов на заседании
диссертационного совета Д 212.243.07 при Саратовском
государственном университете имени Н.Г. Чернышевского по адресу:
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке
Саратовского государственного университета имени Н.Г.
Чернышевского

Автореферат разослан 27 августа 2009г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Сорокин В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Развитие, которое получила химия селеносодержащих соединений за последние двадцать лет, обусловлено их высокой реакционной способностью и убедительной практической значимостью.

Селен является важнейшим ультрамикрэлементом, недостаток которого в питании животных и человека может приводить к ряду заболеваний. Наиболее исследовано положительное влияние селена при лечении рака, гепатита С, диабета, cerebro-vasкулярной недостаточности, болезни Альцгеймера, отравлений солями тяжелых металлов, болезней щитовидной железы и астмы.

Соли селенопирилия и селенопираны, субстратами для которых служат ациклические диоксосоединения, нашли применение в качестве компонентов оптических записывающих сред, фотогальванических элементов, инициаторов фотополимеризации, материалов для быстрорелаксирующих затворов лазеров.

В настоящее время в медицине и ветеринарии для восполнения дефицита селена в основном используются его неорганические соединения или препараты, полученные биотехнологическим методом. Применяемые в России менее токсичные синтетические селеноорганические соединения представлены «СеленАктивом» и «Селенобелом», активная часть которых относится соответственно к трициклическому селеноксантену и халькоген-1,5-дикетону.

Бициклические бензаннелированные селеносодержащие гетероциклические соединения не были известны до настоящего момента, хотя удобной основой для их синтеза могли являться 1,5-дикетоны, в том числе пропанонилтетрагидронафталинового ряда, включающие фармакофорный фрагмент. Сочетание последнего с гетероатомом – селеном в гетероциклических системах позволяло прогнозировать особенности их образования и поведения в электрофильных, нуклеофильных, радикальных и др. реакциях и биологическую активность для продуктов превращений. Это представлялось важным не только для восполнения пробелов, имеющих в указанной области химии селеноорганических соединений, но и в сравнительном плане с реакционной способностью моно- и трициклических гетероаналогов.

Настоящая работа является частью плановых научно-исследовательских работ, проводимых на кафедре органической и биоорганической химии Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского по теме: «Теоретическое и экспериментальное

исследование новых материалов и систем с заданными физико-химическими свойствами (рег. № 3.4.03)», а также выполняемых при финансовой поддержке грантов РФФИ № 03-03-33026 и № 06-03-32667 и инновационного проекта Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке методов синтеза и изучении реакционной способности (окисления, термолiza, ионного гидрирования) 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов, солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия; выявлении закономерностей, специфики, путей образования различной степени насыщенности шести-, пятичленных селенсодержащих соединений, направлений их возможного практического применения.

Научная новизна. Получены новые данные о синтетических возможностях 1,5-дикетонов пропанонилтетрагидронафталинового ряда в реакциях с селеноводородом в условиях "in situ", способных в зависимости от строения субстрата и характера кислотного реагента к гетероциклизации с образованием 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов или солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия.

Обнаружено новое направление диспропорционирования бензодигидроселенохроменов, сопровождающееся ароматизацией алициклического фрагмента. Показано, что реакции окисления и термолiza на силикагеле бензодигидроселенохроменов являются перспективными методами синтеза конденсированных ароилселенофенов; предложен путь их образования через соли бензодигидроселенохромилия и подтверждена роль последних как интермедиатов процессов.

Практическая значимость заключается в разработке препаративных способов получения 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов, солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия; обнаружении высоких антиоксидантной и антимикробной активностей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов и солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия, установлении способности 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохроменов снижать степень тяжести отравления соединениями тяжелых металлов, что может найти применение в медицине и ветеринарии (закреплено патентом).

На защиту выносятся результаты исследований по:

- выявлению общих закономерностей и особенностей гетероциклизации пропанонилтетрагидронафталинонов при действии

селеноводорода в условиях кислотного катализа;

- разработке метода синтеза ранее неизвестных 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромонов, солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия, 2,4-диарил-7,8-бензо-3,4,4а,5,6,10b-гексагидроселенохромонов;

- возможности образования 2-ароил-3-арил-4,5-дигидронафто[1,2-в]селенофенов в реакциях окисления, термоллиза (на адсорбенте) 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромонов, солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия;

- обнаружению нового направления диспропорционирования 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромонов, сопровождающегося ароматизацией алициклического фрагмента;

- биологической активности впервые синтезированных соединений.

Апробация работы. Основные результаты работы представлены на IV, V Всероссийских конференциях молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Саратов, 2004, 2005), VII Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2006), IX Менделеевской научной конференции «Эколого-биохимические проблемы бассейна Каспийского моря» (Астрахань, 2006), XVI Менделеевской конференции молодых ученых (УФА, 2006), XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2007), Международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов, 2008» (Москва, 2008), XI Всероссийской научной конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов», (Саратов, 2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 2 статьи в центральных журналах (рекомендованных перечнем ВАК), 7 статей в сборниках научных трудов, 6 тезисов докладов, 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, включая введение, четыре главы, выводы, список использованных источников из 266 наименований, 22 таблицы, приложение (42 страницы).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ данных периодической печати показал, что селенсодержащие гетероциклические соединения, относятся к одному из наиболее важных гетероорганических классов веществ, среди которых ведется успешный поиск ветеринарных и лекарственных

препаратов. Наиболее перспективный путь их получения – синтез селенопиранов, селеноксантенов, солей селенопирилия, -ксантилия из доступных 1,5-дикетонов ациклического и бициклического рядов; до начала наших исследований на основе их полуциклических аналогов удалось осуществить синтез лишь гидроселенидов дигидроселенохроменов и солей гидроселенохромилия, хотя особенности их строения позволяют перейти к представительному кругу гетероциклических соединений различной степени насыщенности.

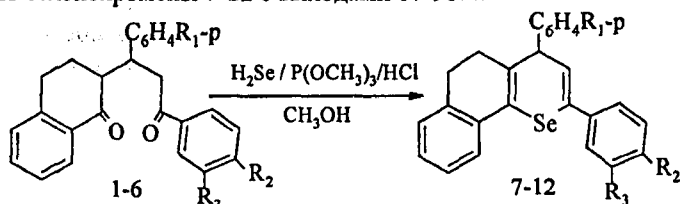
В связи с этим выбор в качестве объектов исследования – 2-(1,3-диарилпропан-1-он-3-ил)тетрагидронафталинонов, реакционная способность которых с селеноводородом не была изучена, позволял решать вопросы теоретической и практической химии как самих субстратов, так и продуктов их превращений под действием селеноводорода. Кроме того, введение бензанелированного кольца в молекулу дикетона могло внести свои коррективы в химию этих соединений, способствуя выявлению закономерностей и особенностей поведения.

1. Синтез селеносодержащих гетероциклических соединений на основе пропаноилтетрагидронафталинонов

1.1. Синтез 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов

В соответствии с целью исследования нами впервые было исследовано поведение 2-(1,3-диарилпропан-1-он-3-ил)тетрагидронафталинонов в реакциях с селеноводородом *in situ* в условиях кислотного катализа.

Установлено, что в реакциях 2-(1,3-диарилпропан-1-он-3-ил)-тетрагидронафталинонов 1-6 с селеноводородом, генерируемым из селенида цинка *in situ* в присутствии хлористого водорода и триметоксифосфина, образуются 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромены 7-12 с выходами 67-91%.

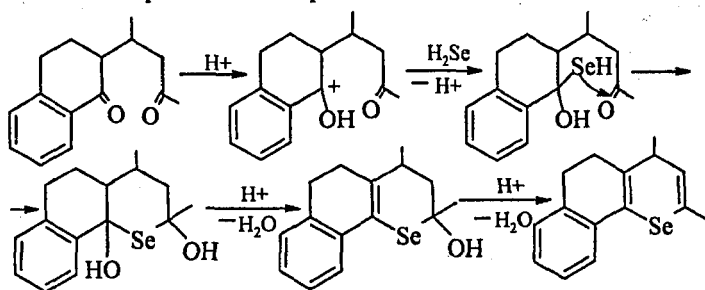


1,7 $R_1 = R_2 = R_3 = H$; 2,8 $R_1 = R_3 = H, R_2 = Cl$; 3,9 $R_1 = R_2 = Cl, R_3 = H$;
4,10 $R_1 = Cl, R_2 = R_3 = H$; 5,11 $R_1 = R_3 = H, R_2 = Br$; 6,12 $R_1 = R_2 = H, R_3 = NO_2$

Состав и строение полученных соединений установлены при по-

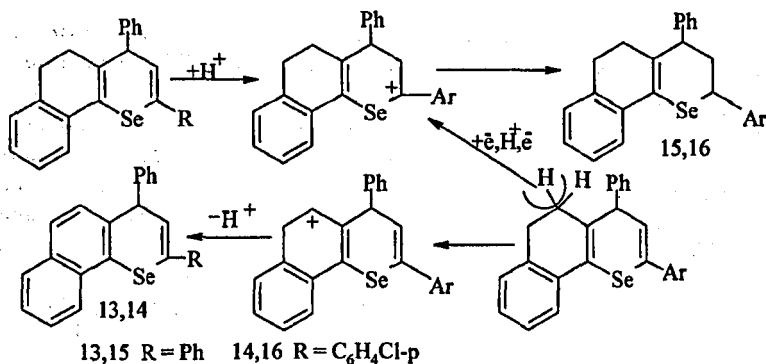
мощи методов ГХ/МС, ЯМР ^1H спектроскопии. Анализ ЯМР ^1H спектров соединений 7-12 показал, что в спектрах содержатся сигналы ароматических протонов в виде мультиплета в области 6,89-7,54 м.д. (ширина мультиплета 0,43-0,6 м.д.), дублет винильного протона в области 6,22-6,30 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 5,4-5,9 Гц, дублет протона в C_4 положении гетероциклического кольца в области 4,29-4,43 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 5,4-5,9 Гц и два мультиплета при 2,91-2,38 м.д. и 2,38-1,87 м.д., соответствующих четырем протонам алициклического фрагмента. Следует отметить, что α -протоны арилзамещенных 2Н-селенопиранов имеют сигналы в области 5,0-5,1 м.д., а γ -протоны 4Н-селенопиранов в области 4,0-4,3 м.д., поэтому соединениям 7-12 была приписана структура 4Н-изомеров.

Предложена вероятная схема основных превращений, происходящих в реакционной среде:



Следует отметить, что при ГХ/МС анализе реакционной смеси, полученной после отделения соединения 7, имеются два сигнала, которые можно, вероятно, отнести к продуктам дегидрирования и восстановления дигидроселенохромена 7 2,4-дифенил-7,8-бензо-4Н-селенохромену 13 и 2,4-дифенил-7,8-бензо-2,3,5,6-тетрагидро-4Н-селенохромену 15 (m/z 398 и 402, соответственно, для изотопа Se^{80}).

Общий характер поведения с бензодигидроселенохроменом 7 прослеживается при хроматографировании реакционной смеси и у его аналога 8

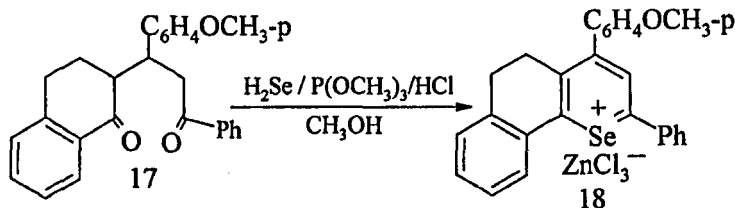


Таким образом, присутствие триметоксифосфина затрудняет реакцию диспропорционирования 4Н-дигидроселенохроменов по традиционному направлению с участием гетерофрагмента молекулы, но не исключает такую с участием алициклического фрагмента вследствие бензannelирования.

1.2. Синтез солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия

Рассмотренные в предыдущем разделе реакции пропанонилтетрагидронафталинонов с селеноводородом, генерируемым непосредственно в реакционной среде (триметоксифосфин, хлороводород, метанол), позволили выделить лишь 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромены, содержащие в качестве арильных заместителей фенольные, хлорфенольные и нитрофенольные группы, в определенной степени, ответственные за стабилизацию 4Н-гидроселенохроменого фрагмента. Солей гидроселенохромилия, соответствующих указанным гидроселенохроменам, выделить не удалось.

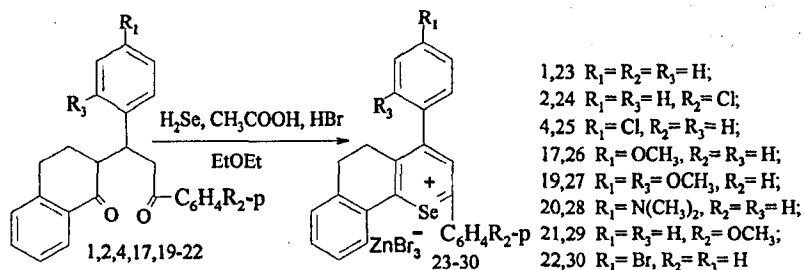
Однако, при проведении в этой же среде реакции 2-(1-фенил-3-(п-метоксифенил))-пропан-1-он-3-ил)тетрагидронафталинона 17 с селеноводородом удалось получить хлорцинкат 2-фенил-4-(п-метоксифенил)-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия 18 с выходом 14 %.



Таким образом, наличие электронодонорного заместителя в С₄ положении гетероцикла способствовало его ароматизации и позволяло предположить возможность таковой и для родственных 4Н-гидро-селенохромоновых структур.

Синтез арилзамещенных солей селенопирилия успешно проведен с использованием концентрированной бромистоводородной кислоты, бромангидрида уксусной кислоты и диэтилового эфира. Последний способствует растворению бромистого водорода и бромиды цинка, образующегося при реакции селенида цинка и создающего пассивирующую пленку на нем в реакционной среде. Введение бромангидрида уксусной кислоты служит для поставки в реакционную среду бромистого водорода и связывания воды, которая содержится в бромистоводородной кислоте и образуется при гетероциклизации.

Применяя указанный способ, нами были получены бромцинкаты: 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия 23-30 с выходами 10-75%.



На основании хроматографического анализа (ТСХ и ГХ/МС) проб реакционной смеси на ранних стадиях реакции с использованием в качестве свидетелей бензодигидроселенохромонов, выделенных в реакциях с селеноводородом, можно утверждать, что первоначально в данной среде образуются последние, которые затем, вероятно, претерпевают реакцию диспропорционирования. Подтверждением этому факту является обнаружение в масс-спектре сигнала, соответствующего 2-фенил-4-(диметоксифенил)-7,8-бензо-3,4,4а,5,6,10b-гексагидроселенохромену и препаративное выделение соответствующих солей.

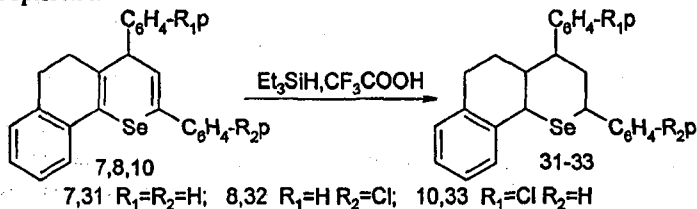
Таким образом, впервые показано, что 2-(1,3-диарилпропан-1-он-3-ил)тетрагидронафталиноны в зависимости от строения субстрата и характера реакционной среды образуют 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромены, либо продукты их преимущественной ароматизации по гетерофрагменту – соли 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия. Обнаружен процесс ароматизации

алициклического фрагмента, который является конкурирующим по отношению к классической реакции диспропорционирования, что является исключительной особенностью 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов в отличие от трициклических аналогов.

Для более детального изучения вероятной схемы реакции, было исследовано ионное гидрирование 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов (раздел 2), которое является процессом, моделирующим восстановление в реакции диспропорционирования. Данное исследование дало дополнительную информацию о возможности протекания реакции диспропорционирования 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов с образованием смеси солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия и 2,4-диарил-7,8-бензо-3,4,4а,5,6,10b-гексагидроселенохроменов.

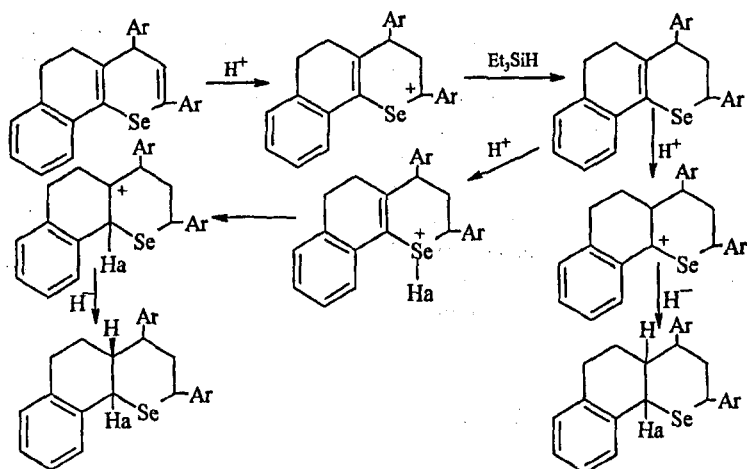
2. Ионное гидрирование 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов

Установлено, что при ионном гидрировании 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов образуются 2,4-диарил-7,8-бензо-3,4,4а,5,6,10b-гексагидроселенохромены. Реакция проводилась с триэтилсиланом в присутствии трифторуксусной кислоты. Трифторуксусная кислота выполняла роль протонирующего реагента и растворителя.

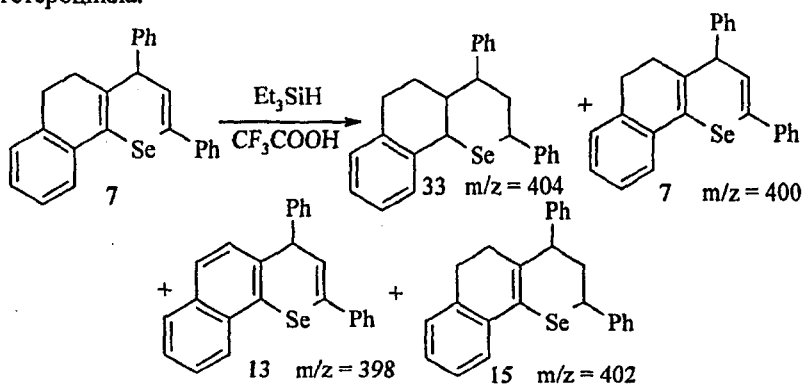


В результате получены 2,4-диарил-7,8-бензо-3,4,4а,5,6,10b-гексагидроселенохромены **31-33** с выходами 80-88%.

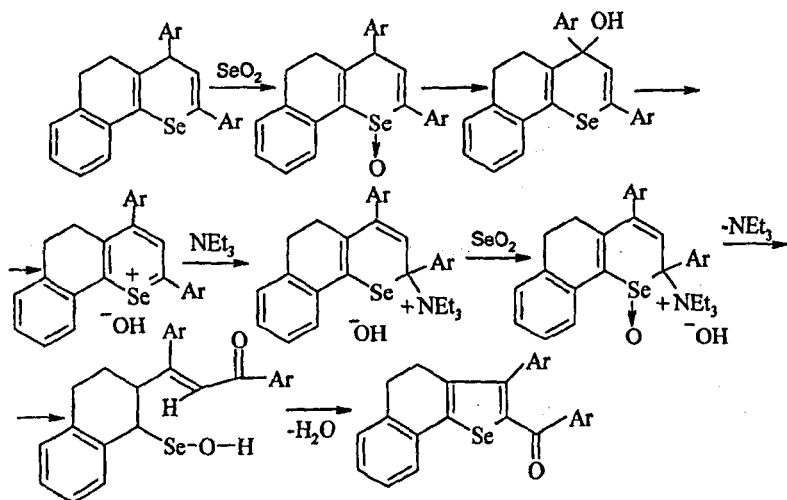
При ГХМС анализе гидроселенохромена **31** установлено его существование в виде двух изомеров с хроматографическими выходами 48,9% и 48,2%, имеющих различный характер сочленения гетеро- и алицикла (транс-, цис-) согласно данным ЯМР 1H спектроскопии.



При анализе ЯМР ^1H спектра 2,4-дифенил-7,8-бензо-3,4,4а,5,6,10в-гексагидроселенохромена 31 установлено, что два дублета в области 4,36-4,50 м.д. имеют константы спин-спинового взаимодействия 11 и 4,4 Гц соответственно, что говорит об аксиально-аксиальном и аксиально-экваториальном взаимодействии протонов в двух изомерах. При этом оба дублета накладываются на другой сигнал в области 4,51-4,64 м.д., свидетельствующий об аксиально-экваториальном и аксиально-аксиальном взаимодействии протонов в C_2 положении гетероцикла.



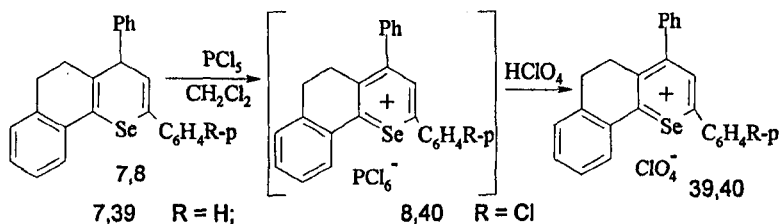
Наряду с последними в составе продуктов реакции присутствуют соединения 13,15 (2,8%), как результат дегидрирования и частичного восстановления бензодигидроселенохромена 7 (молекулярные ионы с $m/z = 398, 402$ соответственно для изотопа Se^{80}).



Использование в качестве окислителя иода в среде этанола и триэтиламина показало, что процесс протекает иначе при сохранении общей тенденции окисления выбранных субстратов до ароилселенофенов типа **34** (27,6%), **35** (1,6%); отмечена также дециклизация в дикетон **1** (55%).

Таким образом, показано, что реакция окисления бензодигроселенохроменов сопровождается сужением цикла и её следует рассматривать как перспективный метод синтеза замещенных селенофенов.

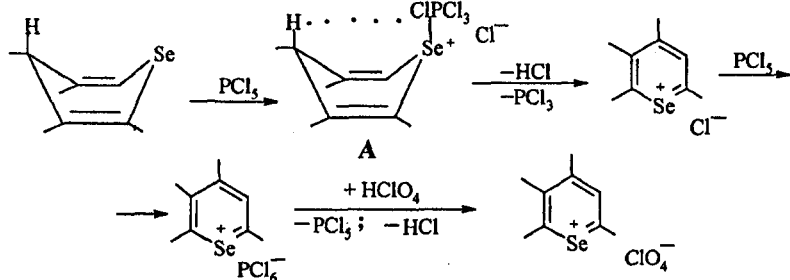
Известно, что при действии PCl_5 на пропанонилтетрагидро-нафталиноны наряду с галогенированием имеет место солеобразование, становящееся преимущественным направлением превращений в неполярных растворителях; интермедиатом реакции являются дигидрохроменные структуры, а пентахлорид фосфора выступет в роли окислителя. Можно было ожидать, что в аналогичных условиях в качестве наиболее вероятных продуктов реакции бензодигроселенохроменов **7,8** могут быть соответствующие соли бензодигроселенохромилия. При этом учитывалось, что возникающие соли могут иметь в качестве аниона PCl_6^- и поэтому легко подвергаются гидролизу. В связи с этим после обработки пентахлоридом фосфора бензодигроселенохроменов **7,8** нами проведена каскадная анионообменная реакция с хлорной кислотой, результатом чего явилось образование соответствующих перхлоратов **39,40**.



Вероятно, в выбранных условиях (малополярном растворителе) пентахлорид фосфора в пентавалентной форме акцептирует гидрид-ион (H^+ , $2e$), уходящий из положения C^4 бензодигидроселенохроменов 7,8.

В результате получены соответствующие перхлораты 2,4-дифенил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия 39 и 2-(*p*-хлорфенил)-4-фенил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия 40 (выход 89-94%), которые идентифицированы при помощи методов ГХ/МС, ЯМР ^1H и элементного анализа.

В ЯМР ^1H спектрах обоих соединений присутствуют соответственно сигналы протона гетероароматического катиона в виде синглета в области 8,29 и 8,37 м.д., мультиплеты ароматических протонов в областях 7,00-8,14 и 7.11-8.20 м.д. и по два мультиплета алифатических протонов в областях 2,75-3,47 м.д.



Можно полагать, что наиболее вероятным реакционным центром при взаимодействии бензодигидроселенохроменов с пентахлоридом фосфора является аксиально расположенный атом селена, что предполагает 1-4 взаимодействие с атомом водорода ониевого соединения А с последующей ароматизацией гетероцикла.

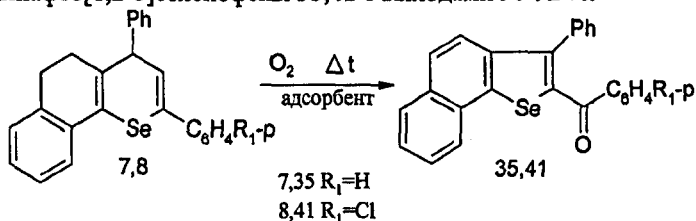
Таким образом, в ходе проведенного исследования показан общий характер поведения бензодигидроселенохроменов с их кислородными аналогами в реакциях с пентахлоридом фосфора, претерпевающих в выбранных условиях окислительную ароматизацию до соответствующих солей бензодигидроселенохромилия.

3.2. Реакция окислительного термоллиза

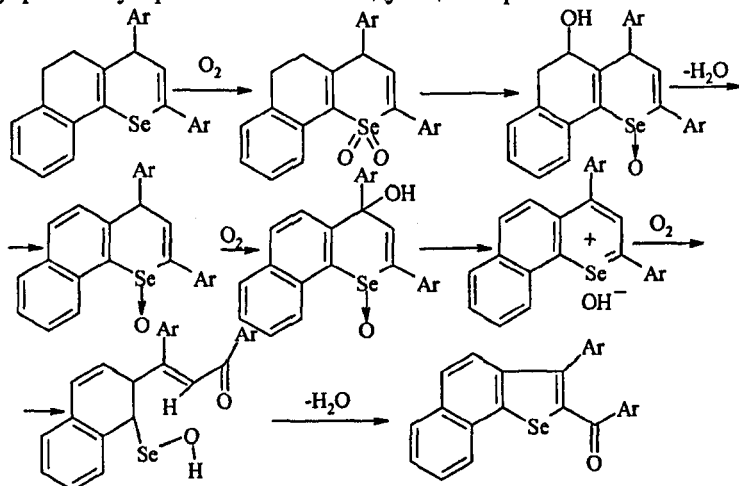
2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромоенов

Для изучения препаративных возможностей термоллиза 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромоенов проведены исследования их поведения на адсорбенте – силикагеле.

Показано, что в отсутствие адсорбента процесс термоллиза 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромоенов 7,8 протекает с их полной деструкцией; на силикагеле при 210-230 °С в присутствии кислорода воздуха продуктами реакции являются 2-арил-3-фенилнафто[1,2-б]селенофены 35,41 с выходами 90-92 %.



На основании данных о возможности окисления непредельных соединений оксидом селена по аллильному положению до соответствующих аллиловых спиртов, механизм окисления бензодигидроселенохромоенов можно представить как внутримолекулярное окисление следующим образом:



Таким образом, открыта и экспериментально подтверждена новая реакция окисления бензаннелированных гидроселенохромоенов, сущность которой заключается в двойной ароматизации

алициклического фрагмента и гетероциклического кольца, причем последняя сопровождается сужением цикла.

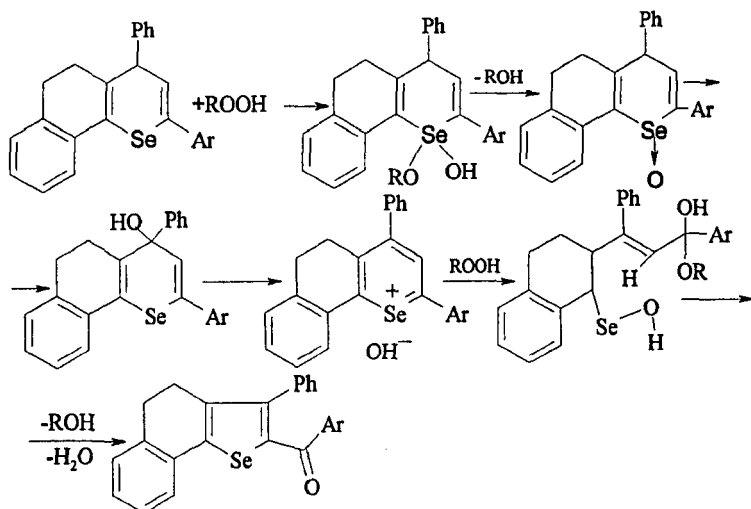
На основании полученных результатов можно полагать, что исследуемые бензодигидроселенохромены могут играть роль ингибиторов свободнорадикальных реакций с участием кислорода воздуха.

3.3. Реакция свободнорадикального окисления этилбензола в присутствии 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов

Для проверки гипотезы возможности образования селен(ди)оксидов 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменами исследованы стандартные реакции свободнорадикального окисления 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов, что должно было, кроме того, дать информацию о их антиоксидантной активности.

В качестве субстрата окисления использовался этилбензол. Инициатором окисления служил азодиизобутиронитрил. Установлено, что введение добавки 2,4-дифенил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромена 7 в окисляющийся этилбензол в интервале концентраций $(0,25 \div 1,25) \cdot 10^{-5}$ моль/л способствует снижению скорости его окисления в 1,6÷5,0 раз соответственно; для 2-(р-хлорфенил)-4-фенил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромена 8 при концентрации $(1,25 \div 3,32) \cdot 10^{-4}$ моль/л - в 2,00÷13,8 раз соответственно. При этом, с увеличением концентрации ингибитора, наблюдается закономерное снижение скорости поглощения кислорода. Это свидетельствует о пассивации цепного процесса при окислении этилбензола. Исходя из теоретических предпосылок можно полагать, что бензодигидроселенохромены окисляются значительно легче, чем этилбензол.

Предложена схема превращений, согласно которой бензодигидро-селенохромены ингибируют разветвление цепной свободнорадикальной реакции, стадия разветвления которой базируется на гомолитической диссоциации пероксидов.



Таким образом, вероятно, окисление 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов протекает по общей схеме первоначально до селеноксидов с дециклизацией и последующей гетероциклизацией продуктов окисления до соответствующих ароилселенофенов.

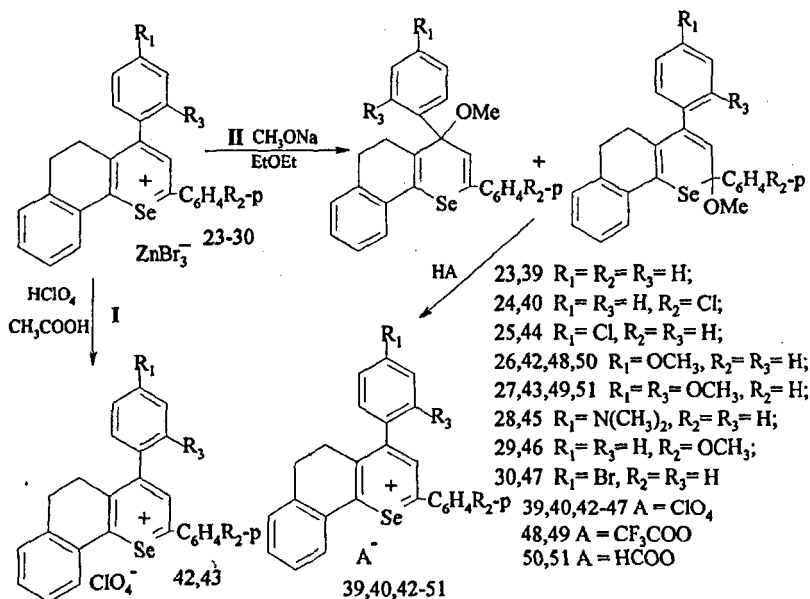
Обнаруженная антиоксидантная активность у 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохроменов может найти применение в медицине и ветеринарии.

4. Анионообменные реакции бромцинкатов 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия

Выше был описан способ получения бромцинкатов, идентификация и дальнейшие исследования которых были крайне затруднены из-за низкой растворимости в большинстве растворителей. Поэтому нами были проведены реакции анионообменного характера.

Анионообменные реакции осуществлялись двумя путями.

Метод I реализовывался при нагревании бромцинкатов бензодигидроселенохромилия 26,27 с 10-100 кратным избытком хлорной кислоты в присутствии уксусной кислоты (последняя выполняла роль растворителя). Только в случае использования 100 кратного избытка 57 % хлорной кислоты удалось выделить и идентифицировать перхлораты 2-фенил-4-(п-метоксифенил)-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия 42, 2-фенил-4-(2,4-диметоксифенил)-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия 43, однако с низкими выходами ~1-2%.



Метод II реализовывался в две стадии.

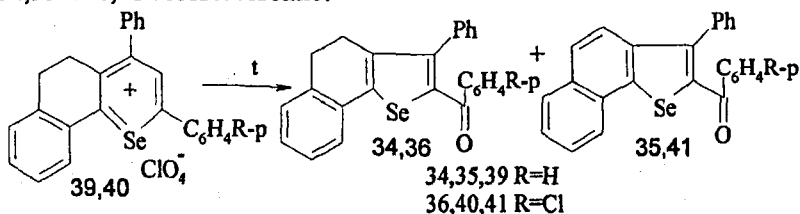
На первой стадии бромиды бензодигидроселенохромия обрабатывали метилатом натрия в диэтиловом эфире. При этом образовывались соответствующие «псевдооснования», взаимодействие которых с кислотами (хлорная, трифторуксусная и муравьиная) приводило соответственно к солям: перхлоратам 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромия 39,40,42-47, трифторацетатам 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромия 48,49 и формиатам 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромия 50,51; последние отличались хорошей растворимостью в воде, что немаловажно при использовании в медицинских целях.

В ЯМР ^1H спектрах всех полученных солей дигидроселенохромия содержались сигналы: протона гетероароматического катиона в виде синглета в области от 8,24 до 8,72 м.д., сигналы алифатических протонов в виде двух мультиплетов в области от 1,52 до 3,47 м.д. и сигналы протонов замещающих групп.

5. Реакции термолитиза солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромия

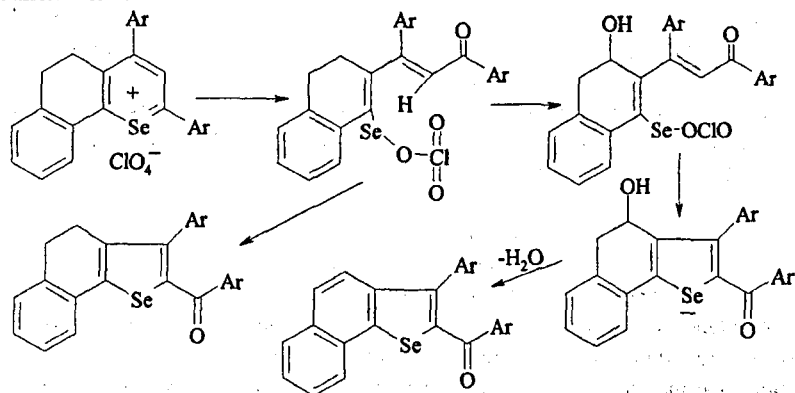
Известно, что арилзамещенные соли селенопиррилия способны при термолитизе образовывать соответствующие селенофены, однако с солями бензодигидроселенохромия реакция ранее не проводилась.

При анализе методом ГХ/МС перхлоратов бензодигидроселенохромия 39,40 обнаружено, что основными продуктами термоллиза на колонке хроматографа являются селенофены 34,35 и 36,41 соответственно.



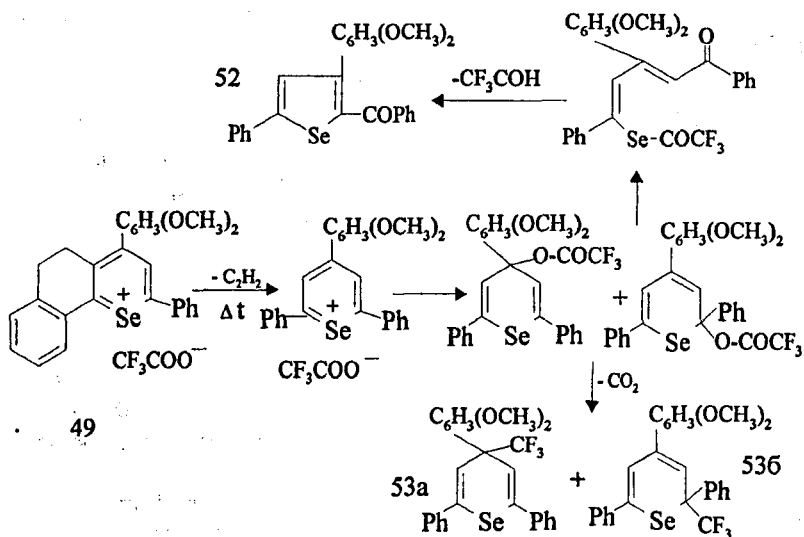
Отмечена следующая закономерность: при введении электронодонорных заместителей селективность термоллиза перхлоратов бензодигидроселенохромия в отношении селенорганических продуктов падает; в случае перхлората 2-фенил-4-(*p*-метоксифенил)-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромия 42 имеет место отрыв бензоильного заместителя в соответствующем селенофене.

Таким образом направления протекающих в инертной атмосфере на колонке хроматографа процессов могут быть представлены следующей вероятной схемой с участием перхлорат-аниона в качестве окислителя:



При термоллизе методом ГХ/МС трифторацетата 2-фенил-4-(2,4-диметоксифенил)-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромия 49, кроме продукта, образующегося в результате сужения гетероцикла и выщелачивания алициклического фрагмента соли 49 - селенофена 52, происходит, вероятно, образование относительно устойчивого 2,6-дифенил-4-трифторметил-4-(2,4-диметоксифенил)-2H-селенопирана 53а и его структурного аналога 53б, с соотношением содержания

соединений: 52 : 53a : 53b = 83 : 21 : 5.

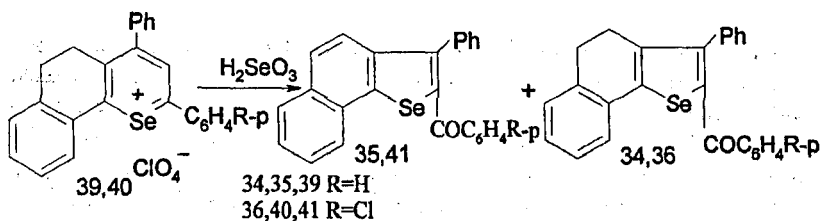


В результате проведения реакции термолитиза солей бензодигидроселенохромилия 39,40 в колбе на силикагеле выделены селенофены 35,41 с выходами 27 %, 48%, подтвердившие проведенные выше превращения в колонке хроматографа и свидетельствующие об общей тенденции ароматизации алицикла и способности катиона гидроселенохромилия к сужению шестичленного гетероцикла до пятичленного – селенофенового.

6. Реакции окисления солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия

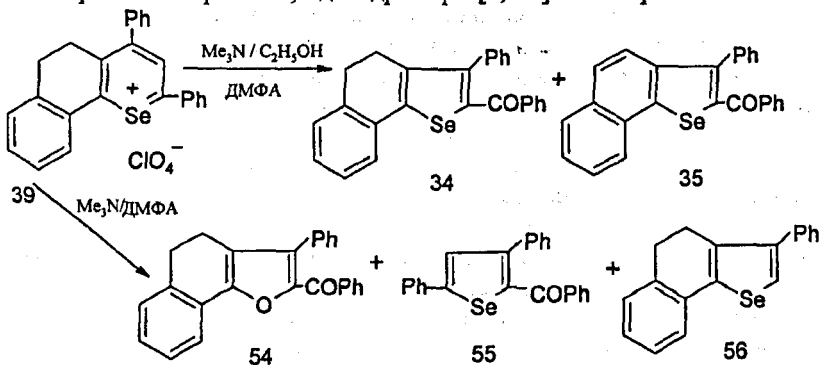
Рассмотрев окисление бензодигидроселенохроменов под действием селенистой кислоты, системы оксид селена / триэтиламин, иода до ароилселенофенов и предложив вероятный путь их образования через интермедиаты - соли бензодигидроселенохромилия, логично было распространить реакцию на последние.

Оказалось, что при окислении солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия 39 и 40 селенистой кислотой в этаноле реакция хотя и протекает с низкой селективностью, но основными продуктами (согласно данным ГХ/МС) являются действительно ароил-селенофены 34,35 и 36,41 соответственно.



При взаимодействии соли 39 с триметиламином в среде ДМФА даже без нагревания реакционной смеси происходило её окисление до соответствующих селенофенов 34,35. Их образование подтверждено методом ГХ/МС при использовании веществ, выделенных и описанных в разделе 3.

Кроме того, в реакционной среде обнаружены: кислородсодержащий аналог селенофена 43 – ароилфуран 54, 2-бензоил-3,5-дифенилселенофен 55 и 3-фенил-4,5-дигидронафто[1,2-b]-селенофен 56.



Таким образом, показано, что перхлораты бензодигидроселенохромилия способны превращаться в бензодигидроселенофены и продукты их окисления по алициклическому фрагменту, и являются интермедиатами процесса окисления бензодигидроселенохроменов.

7. Исследование биологической активности синтезированных селеноорганических соединений

Совместно с кафедрой биохимии СГМУ проведена работа по исследованию биологической активности некоторых синтезированных нами соединений.

Установлена возможность снижения степени тяжести отравления солями тяжелых металлов (кадмия, свинца, ртути и мышьяка) при

использовании 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромонов 7 и 12. Эксперименты осуществляли на беспородных белых мышах, вводя препараты и токсиканты перорально. При этом соединения 7 и 12 вводили в виде раствора в растительном масле из расчета 0,8 мг/кг массы животного, а соли тяжелых металлов в виде водного раствора (CdSO_4 и CoCl_2 - 200 мг/кг, $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ - 140 мг/кг, Na_3AsO_3 - 45 мг/кг).

В ходе эксперимента проводились патологоанатомическое вскрытие животных и биохимический анализ крови.

В случае применения арсенита натрия смерть всех подопытных животных наступает через 22 – 30 часов после введения токсиканта в организм, а в случае введения соединения 7 и токсиканта смертность не превышала 40 %.

При введении солей кадмия, ртути и кобальта смерть животных не наступала, однако происходили существенные отклонения в биохимических показателях крови и состоянии внутренних органов. При одновременном применении соединений 7 или 12 биохимические показатели крови и состояние внутренних органов значительно улучшались. В частности, при отравлении солями ртути, в присутствии соединения 7, происходило восстановление массы поджелудочной железы. Проведенные исследования позволяют рассматривать бензодигидроселенохромоны как перспективные средства для профилактики и лечения отравлений тяжелыми металлами.

Антимикробная активность трифторацетата 2-фенил-4-диметоксифенил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия 49 исследована на штаммах *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* и *Pseudomonas aeruginosa*. Установлено что МБСК для соединения 49 по отношению к *Escherichia coli* и *K. oxytoca* составляет менее 0,1 мкг/мл, а по отношению к *P. aeruginosa* ~ 10 мкг/мл.

Обнаружено, что наиболее выраженным бактериостатическим действием (0,1-0,01 мкг/мл) обладают соединения 40,42,43 в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*) бактерий. Соединение 51, проявив бактериостатическую активность по отношению к грамположительным, стимулировало рост грамотрицательных бактерий.

Таким образом, показано, что соли бензодигидроселенохромилия могут являться перспективными антимикробными препаратами.

Выводы

1. Впервые показано, что 2-(1,3-диарилпропан-1-он-3-ил)тетрагидро-нафталиноны, в зависимости от строения субстратов и характера

реакционной среды образуют 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидро-4Н-селенохромены, либо продукты их преимущественной ароматизации по гетерофрагменту – соли 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия, конкурирующей с ароматизацией алициклического фрагмента.

2. Установлено, что реакция окисления бензодигидроселенохроменов (H_2SeO_3 , SeO_2 , I_2) сопровождается сужением шестичленного гетероциклического фрагмента и является новым перспективным методом синтеза конденсированных бензоилселенофенов.
3. Реакцией окисления перхлоратов бензодигидроселенохромилия подтверждена их роль как интермедиатов процесса окисления бензодигидроселенохроменов до конденсированных бензоилселенофенов.
4. Впервые на основе бензодигидроселенохроменов при использовании пентахлорида фосфора и при каскадном действии хлорной кислоты получены перхлораты бензодигидроселенохромилия с препаративными выходами.
5. Найдена новая реакция окислительного термолита бензаннелированных дигидроселенохроменов на силикагеле, заключающаяся в двойной ароматизации али- и гетероцикла с одновременным сужением последнего до 2-ароил-3-арилнафто[1,2-b]селенофенов.
6. Методом ГХ/МС изучен термолит солей бензодигидроселенохромилия и показана возможность образования бензоилселенофенов различной степени насыщенности, подтвержденная препаративно. Предложена вероятная схема сужения цикла с участием перхлорат аниона как окислителя.
7. Обнаружена антиоксидантная активность 2,4-диарил-5,6-дигидро-7,8-бензо-4Н-селенохроменов и их способность снижать степень тяжести отравления тяжелыми металлами (закреплена патентом); выявлена высокая антимикробная активность солей 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия, составляющая 0,1-0,01 мкг/мл, что может найти применение при создании лекарственных и ветеринарных препаратов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Древо Я.Б., Федотова О.В. Синтез первых представителей бензаннелированных дигидроселенохроменов // Химия гетероцикл. соединен.- 2006. - №10.- С.1586-1587.
2. Федотова О.В., Древо Я.Б. Реакции 2-(1-R',3-R'-пропан-3'-он-1'-ил)-тетрагидронафталин-1-онов с селеноводородом *in situ* // Известия

ВУЗов. Химия и химическая технология.- 2007.- Т. 50, № 6.- С. 90-93.

3. Федотова О.В., Древо Я.Б., Бородулин В.Б., Фомина Н.Ю., Мольченкова А.Н. Средство для лечения и профилактики отравлений соединениями тяжелых металлов. Патент РФ № 2325155. Оpubл. Б.И. 2008, № 15 от 27.05.08.
4. Древо Я.Б. Синтез 2,4-дифенил-5,6-дигидро-7,8-бензоселенохромена -первого представителя бензаннелированных тетраметилен-4Н-селенопиранов // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии. Сборник научных статей молодых ученых, посвященный 75-летию химического факультета СГУ, Саратов: Научная книга, 2004. - С. 34-36.
5. Федотова О.В., Древо Я.Б. Реакции 2-(1,3-диарилпропан-1-он-3-ил)-тетралонов-1 с селеноводородом *in situ* в условиях кислотного катализа // Сборник научных трудов. Выпуск 5. Саратов: СВРХБЗ, 2005.- С.56-59.
6. Древо Я.Б., Федотова О.В. О реакции 2-(1-фенил-3-(п-метоксифенил)-пропан-1-он-3-ил)-тетрагидронафталин-1-она с селеноводородом в условиях кислотного катализа // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов V Всеросс. конф. молодых ученых. - Саратов: Изд-во «Научная книга», 2005. - С. 51 - 54.
7. Федотова О.В., Древо Я.Б. Синтез солей 2-фенил-4-арил-5,6-дигидро-7,8-бензоселенохромилия // Сборник научных трудов. Выпуск 6. Саратов: СВРХБЗ, 2006.- С.51-53.
8. Древо Я.Б., Баранчикова Г.А., Федотова О.В. Особенности анализа методом ГХ/МС перхлоратов 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромилия // Сборник научных трудов. Выпуск 8. Саратов: СВРХБЗ, 2007.- С.34-38.
9. Древо Я.Б., Баранчикова Г.А., Федотова О.В. Ионное гидрирование 2,4-диарил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохроменов // Сборник научных трудов. Выпуск 8. Саратов: СВРХБЗ, 2007.- С.38-41.
10. Древо Я.Б., Баранчикова Г.А., Федотова О.В. Реакция окисления 2-(п-хлорфенил)-4-фенил-7,8-бензо-5,6-дигидроселенохромена // Сборник научных трудов. Выпуск 8. Саратов: СВРХБЗ, 2007.- С.42-43.
11. Федотова О.В., Древо Я.Б., Герчиков А.Я., Хайруллина В.Р. Антиокислительные свойства производных селенохромена // Тез. докладов VII Международной конференции «Биоантиоксидант», Москва. Изд-во Российского университета дружбы народов. 2006.- С. 95-97.

12. Пчелинцева, Я.Б. Древо, О.В. Федотова. Изучение воздействия некоторых O-,S-,Se- содержащих гетероциклических соединений на энергию прорастания и полевую всхожесть бархатцев // Тез. докладов IX Менд. научной конференции «Эколого-биохимические проблемы бассейна Каспийского моря». Астрахань, Издательский дом «Астраханский университет», 2006.- С. 223-227.
13. Древо Я.Б., Федотова О.В. Реакции 2-(1-фенил-3-R)-пропан-1-он-3-ил)-тетрагидронафталинонов с селеноводородом *in situ* в условиях кислотного катализа // Тез. докладов XVI Менделеевской конференции молодых ученых. Уфа. Изд-во РИО БашГУ, 2006.- С. 66-68.
14. Древо Я.Б. Изучение реакций пропанонилтетрагидронафталинонов с H₂Se *in situ* и реакционной способности полученных соединений // Материалы XV международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых по фундаментальным наукам. Ломоносов-2008 «Химия». Москва, 2008.- С. 461.
15. Древо Я.Б., Федотова О.В. Пропанонилтетрагидронафталиноны в синтезе ароилселенофенов // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов. Саратов. 2008.- С. 97-100.
16. Хайруллина В.Р., Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я., Сунаргулова А.Ф., Булякова Г.Д., Древо Я.Б., Федотова О.В. Изучение антирадикальных свойств 2,4-дифенил-5,6-дигидро-4Н-бензо[h]селенохромена // Тез. докладов XVII Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург, 2007.- С. 262.

ДРЕВО ЯРОСЛАВ БОРИСОВИЧ

Синтез и свойства бензодигидроселенохроменов и солей
бензодигидроселенохромилия

АВТОРЕФЕРАТ

Ответственный за выпуск
д.х.н., доцент Голиков А.Г.

Подписано к печати 07.08.09г. Тираж 110 экз. Формат 60x84/16

Типография СГУ 410012, Саратов, Астраханская, 83