

*На правах рукописи*

**ЯКИМОВ**  
**Владимир Андреевич**

**СИНТЕЗ НОВЫХ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ДИГАЛОГЕНИДОВ  
СЕЛЕНА**

Специальность 1.4.8. Химия элементоорганических соединений

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Иркутск – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки  
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского  
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель

**Мусалов Максим Викторович**  
кандидат химических наук

Официальные оппоненты:

**Василевский Сергей Францевич**  
доктор химических наук, профессор  
ФГБУН Институт химической кинетики и  
горения им. В. В. Воеводского СО РАН,  
лаборатория магнитных явлений,  
главный научный сотрудник

**Руссавская Наталья Владимировна**  
доктор химических наук, доцент  
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный  
университет путей сообщения», кафедра  
«Техносферная безопасность», профессор

Ведущая организация

ФГБУН Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского Российской  
академии наук, г. Москва

Защита состоится 29 ноября 2022 года в 9 часов на заседании  
диссертационного совета 24.1.165.01 на базе Иркутского института химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке  
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте  
<http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах с подписью составителя,  
заверенные печатью организации, просим направлять на имя учёного секретаря  
диссертационного совета по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1; e-mail:  
[dissovet@irioch.irk.ru](mailto:dissovet@irioch.irk.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета  
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Создание и развитие новых подходов к синтезу функциональных селенорганических соединений служит основой для получения проводящих материалов, в том числе органических металлов и сверхпроводников, биологически активных продуктов, катализаторов, селенсодержащих пленок и покрытий и других практически ценных веществ. Получены селенорганические соединения, которые обладают высокой антибактериальной, противоопухолевой, противовоспалительной, противовирусной активностью (в том числе активностью против ВИЧ и вируса COVID-19), а также глутатионпероксидаза-подобными свойствами. Известные подходы к синтезу селенорганических соединений часто связаны с высокой стоимостью реагентов или катализаторов, жёсткими условиями, трудоемким процессом очистки продуктов, а также низкой хемо-, регио- и стереоселективностью реакций. Поэтому разработка эффективных одnoreакторных атом-экономных методов синтеза функциональных селенорганических соединений является актуальной задачей.

Настоящая работа базируется на результатах исследований лаборатории халькогенорганических соединений Иркутского института химии А. Е. Фаворского СО РАН, где впервые введены в органический синтез электрофильные реагенты дихлорид и дибромид селена.

Исследования выполнены в соответствии с планами НИР ИрИХ СО РАН (№ регистрации АААА-А16-116112510007-1 и 121021600271-3). Отдельные разделы работы поддержаны грантами РФФИ: № 19-33-90214 Аспиранты и № 18-03-00859А.

**Целью работы** является разработка эффективных одnoreакторных методов аннелирования-функционализации природных соединений и их производных дигалогенидами селена с целью получения новых конденсированных селенсодержащих гетероциклических соединений.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить следующие задачи:

1. Разработать эффективные методы синтеза функциональных бензо[1,4]оксаселенинов, селенохроманов и дигидробензоселенофенов на основе дигалогенидов селена и производных доступных природных соединений: эвгенола, метилэвгенола, ацетилэвгенола, нафтола, тимола, карвакрола и 3,5-диметоксифенола.

2. Разработать одnoreакторные методы внутримолекулярного аннелирования 1,4-оксаселенина и дигидроселенофена к ароматическому кольцу в сочетании с реакциями селенофункционализации.

3. На основе реакций селеноциклофункционализации дигалогенидами селена 2-аллилпроизводных тимола и карвакрола разработать региоселективные методы синтеза бис[(2,3-дигидробензофуран-2-ил)метил]селенидов.

4. Изучить реакции присоединения и метоксиселенирования природных соединений с дигалогенидами селена с целью синтеза функциональных диорганилселенидов.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Разработан подход к синтезу дигидробензоселенофенов и селенохроманов на базе реакций аннелирования-функционализации эвгенола и ацетилэвгенола с дибромидом селена. Показано, что атом брома в 2-бромметил-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидробензоселенофене легко подвергается нуклеофильному замещению ацетокси-группой с расширением цикла и образованием селенохромана, что указывает на протекание реакции замещения через образование трёхчленного селенираниевого интермедиата.

Установлено, что добавление в реакционную смесь спиртов ускоряет реакции аннелирования эвгенола и его производных дигалогенидами селена. На данном примере показана возможность проведения реакций дигалогенидов селена в спиртосодержащих органических средах. В присутствии метанола реакция аннелирования сопровождается введением метокси-группы, тогда как в среде изопропанола алкоголиза продуктов реакции не наблюдается.

Осуществлён синтез конденсированных гетероциклических систем на основе реакций аннелирования аллилового и пропаргилового эфиров нафта-1 с дигалогенидами селена.

Впервые показана возможность использования дигалогенидов селена в водно-органических средах, что открывает новые возможности для применения данных реагентов.

Изучены реакции аннелирования и аннелирования-функционализации аллиловых эфиров тимола, карвакрола и 3,5-диметоксифенола с дигалогенидами селена и синтезированы функционализированные 2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенины.

Осуществлён регио- и стереоселективный синтез (*E*)-3-галогенметилен-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов из пропаргиловых эфиров тимола и карвакрола с дигалогенидами селена и (*E*)-3-галогенметилен-5,7-диметокси-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов из пропаргилового эфира 3,5-диметоксифенола.

Обнаружена неожиданная реакция дихлорида селена с пропаргиловым эфиром тимола, в которой наблюдается регио- и стереоселективное образование неизвестного ранее макроциклического (4*E*,9*E*)-4,9-бис(хлорметилен)-1<sup>2</sup>,6<sup>5</sup>-диизопропил-1<sup>5</sup>,6<sup>2</sup>-диметил-2,7-диокса-5,10-диселена-1,6(1,4)-добензенациклодекафана.

Реализован синтез бис[(2,3-дигидро-2-бензофуран-2-ил)метил]селенидов на основе перегруппировки Кляйзена аллиловых эфиров тимола и карвакрола и их последующей циклофункционализации дигалогенидами селена.

**Достоверность и надёжность полученных результатов** обеспечены использованием современных методов анализа строения полученных соединений: рентгеноструктурного анализа, мультиядерной (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>77</sup>Se), двумерной гомо- и гетероядерной (COSY, NOESY, HMBC, HSQC) спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Качественный и количественный состав полученных веществ подтверждён данными элементного анализа.

**Личный вклад автора.** Автор диссертации непосредственно принимал участие в проведении экспериментов, анализе и интерпретации результатов, формулировке выводов, написании статей и тезисов докладов.

**Апробация работы и публикации.** Разделы настоящей работы были представлены на всероссийских и международных конференциях: «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Судак, 2019); «VI научные чтения, посвящённые памяти академика А. Е. Фаворского» (Иркутск, 2020). По материалам диссертации опубликовано 5 статей и тезисы 3 докладов.

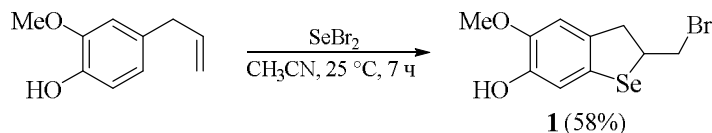
**Объём и структура работы.** Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста. Первая глава (литературный обзор) посвящена рассмотрению существующих методов синтеза селенсодержащих гетероциклических соединений. Во второй главе приводятся и обсуждаются результаты собственных исследований. В третьей главе указываются экспериментальные подробности работы: методики синтеза, спектральные и аналитические данные полученных соединений. Завершается работа выводами и списком литературы, состоящим из 122 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Синтез функциональных дигидробензоселенофенов, селенохроманов и диорганилселенидов на основе реакций дигалогенидов селена с эвгенолом и его производными

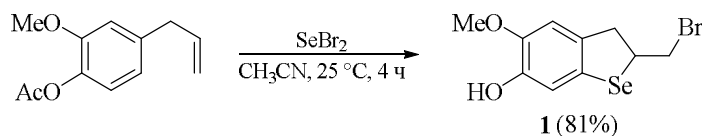
Изучена реакция дибромида селена с эвгенолом (4-аллил-2-метоксифенолом) в среде ацетонитрила при комнатной температуре, которая приводит к 2-(бромметил)-6-гидрокси-5-метокси-2,3-дигидро-1-бензоселенофену **1** с выходом 58% (схема 1).

Схема 1



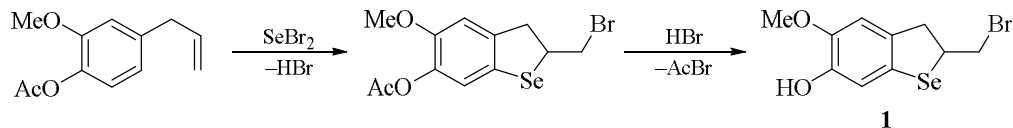
Неожиданно соединение **1** также было получено из ацетилэвгенола и дибромида селена в аналогичных условиях, причём такая реакция оказалась более селективной, что привело к увеличению выхода продукта до 81% (схема 2).

Схема 2



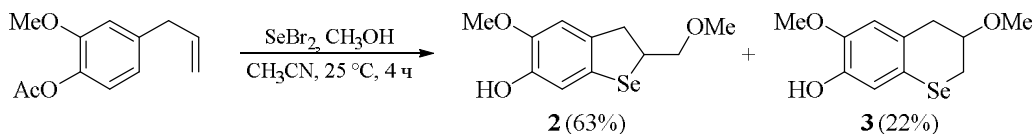
Можно предположить, что реакцию деацилирования катализирует бромистый водород, выделяющийся в результате ароматического замещения дибромидом селена. Однако в условиях синтеза деацилирование исходного ацетилэвгенола не наблюдается. По-видимому, сначала протекает процесс аннелирования ацетилэвгенола, а затем происходит деацилирование промежуточного продукта и образование соединения **1** (схема 3). Это позволяет увеличить выход соединения **1** до 81% по сравнению с выходом этого продукта в реакции с эвгенолом.

Схема 3



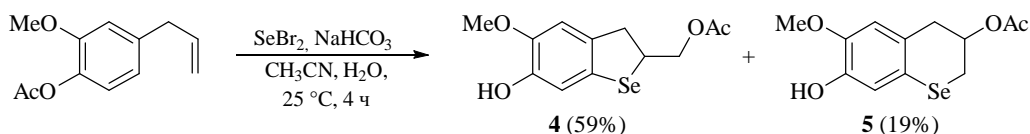
Установлено, что добавление в реакционную смесь спиртов ускоряет реакции аннелирования эвгенола и его производных дигалогенидами селена. Найдены условия для проведения реакции аннелирования-метоксилирования ацетилэвгенола дибромидом селена. Процесс осуществляется при комнатной температуре в системе растворителей  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$  (объёмное соотношение 6:1) и приводит к образованию конденсированных продуктов, содержащих метокси-группу: 6-гидрокси-5-метокси-2-метоксиметил-2,3-дигидробензоселенофену **2** и 7-гидрокси-3,6-диметоксиселенохроману **3** с выходами 63% и 22%, соответственно (схема 4).

Схема 4



Реакция ацетилэвгенола с дибромидом селена в ацетонитриле в присутствии воды и основания ( $\text{NaHCO}_3$ ) неожиданно приводит к продуктам аннелирования-селенофункционализации с миграцией ацетокси-группы: дигидробензоселенофену **4** и селенохроману **5** в соотношении примерно 3 : 1 (суммарный выход 78%) (схема 5).

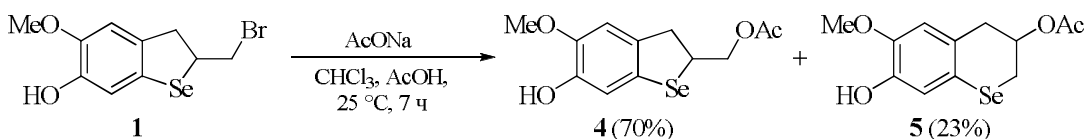
Схема 5



Можно предположить, что в данной реакции сначала образуется продукт **1**, атом брома которого замещается ацетокси-группой с образованием продуктов **4** и **5**.

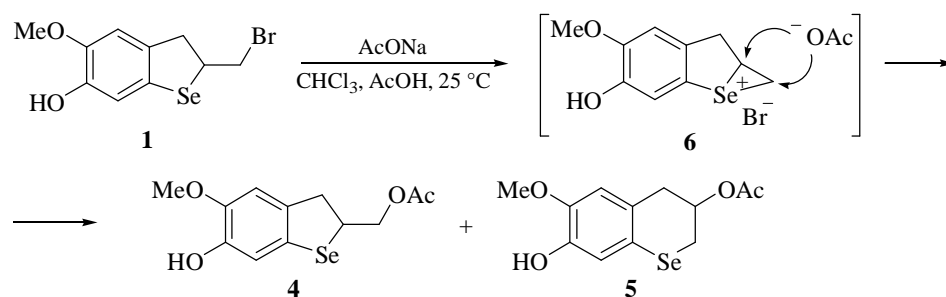
Действительно, при проведении реакции ацетоксилирования продукта **1** (схема б) образуются соединения **4** (выход 70%) и **5** (выход 23%) в том же соотношении, как и в реакции аннелирования (схема 5). Это можно объяснить протеканием реакции нуклеофильного замещения через селенираниевый интермедиат **6** (схема 7).

Схема б



Атака ацетокси-аниона идёт как по атому углерода  $\text{CH}_2$ -группы интермедиата **6** (предпочтительное направление) с образованием основного продукта **4**, так и по атому углерода  $\text{CH}$ -группы селенирана **6** (менее предпочтительное направление с учётом стерического фактора), приводя к минорному продукту **5** (схема 7).

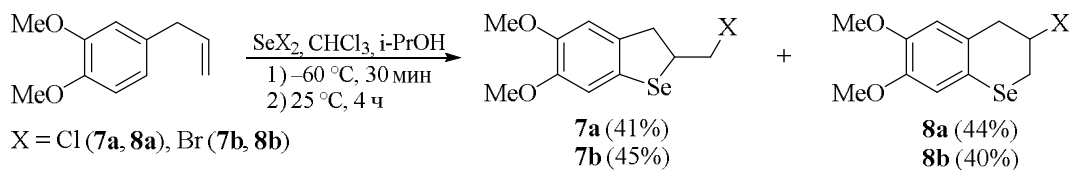
Схема 7



Следует отметить региоселективность электрофильного ароматического замещения, которое идет исключительно в положение 5 бензольного кольца эвгенола.

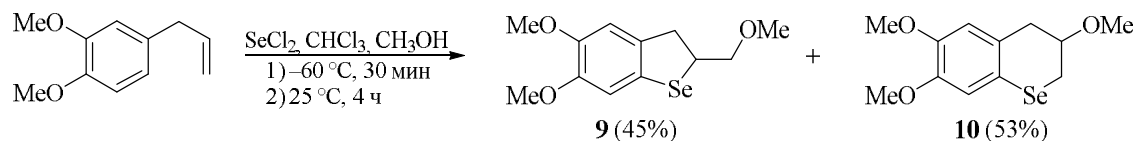
Разработан метод синтеза селенофенов **7**, **9** и селенохроманов **8**, **10** на основе метилэвгенола (схема 8). Использование добавки изопропанола позволяет ускорить реакцию аннелирования (схема 8) и получить целевые продукты **7a** (выход 41%), **7b** (выход 45%), **8a** (выход 44%) и **8b** (выход 40%), содержащие высокоподвижный атом галогена, которые можно использовать в дальнейших реакциях функционализации.

Схема 8



Использование метанола вместо изопропанола приводит к образованию соединений **9** (выход 45%) и **10** (выход 53%), содержащих метокси-группу (схема 9).

Схема 9



Строение соединений **7b** и **9** доказано методом РСА (рис. 1).

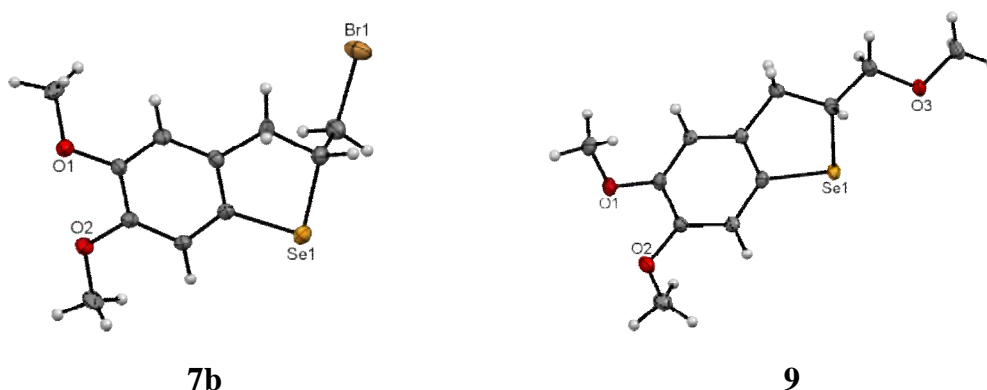
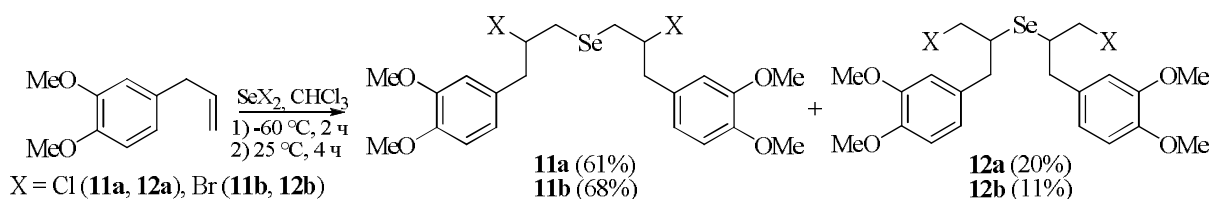


Рис. 1. Строение соединений **7b** и **9** по данным РСА.

Установлено, что оптимальные условия синтеза продуктов присоединения дигалогенидов селена к метилэвгенолу включают использование в качестве растворителя хлороформа при охлаждении до  $-60^\circ\text{C}$  с последующим нагреванием до комнатной температуры (схема 10). В этих условиях преимущественно образуются продукты присоединения по правилу Марковникова – селениды **11a,b**.

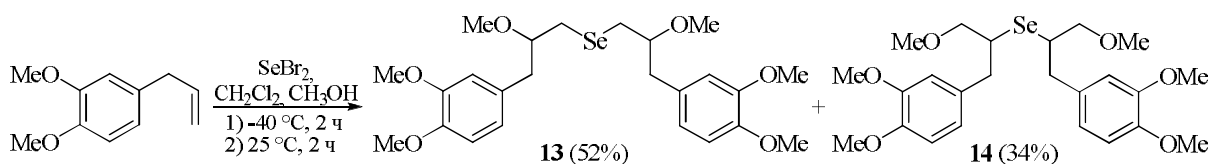
Схема 10



Скрининг реакций методом ЯМР  $^1\text{H}$  показал, что антмарковниковские продукты образуются при низких температурах в слабополярных растворителях и являются кинетическими. При повышении температуры происходит их изомеризация с образованием термодинамически более устойчивых марковниковских продуктов.

Реакция метоксиселенирования метилэвгенола эффективно протекает в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  при охлаждении до  $-40^\circ\text{C}$  с последующим нагреванием до комнатной температуры с образованием соединений **13** и **14** (схема 11).

Схема 11

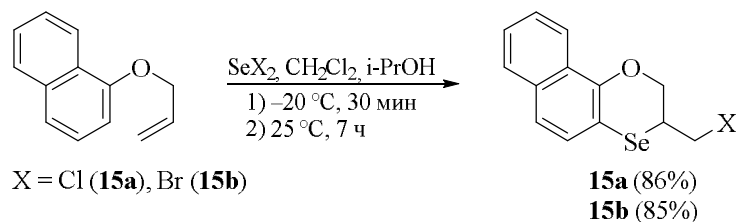


Установлено, что дибромид селена является более эффективным реагентом для реакции метоксиселенирования, чем дихлорид селена.

## 2. Синтез функциональных дигидронафто[1,4]оксаселенинов и диорганилселенидов из эфиров нафтола-1 и дигалогенидов селена

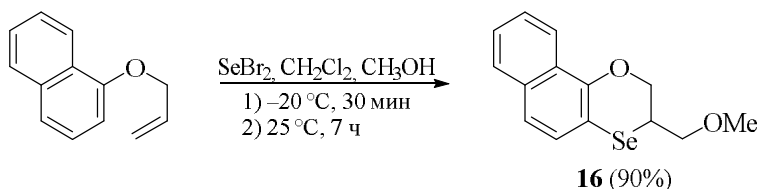
Изучена реакция аннелирования дигалогенидов селена с аллиловым эфиром нафтола-1, которая эффективно протекает в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  и приводит к образованию 3-(хлорметил)- и 3-(бромметил)-2,3-дигидронафто[1,2-*b*][1,4]оксаселенинов **15a,b** с выходом 85–86%. Наиболее благоприятными условиями их селективного образования является смешение реагентов при  $-20^\circ\text{C}$  с последующим нагреванием до комнатной температуры (схема 12).

Схема 12



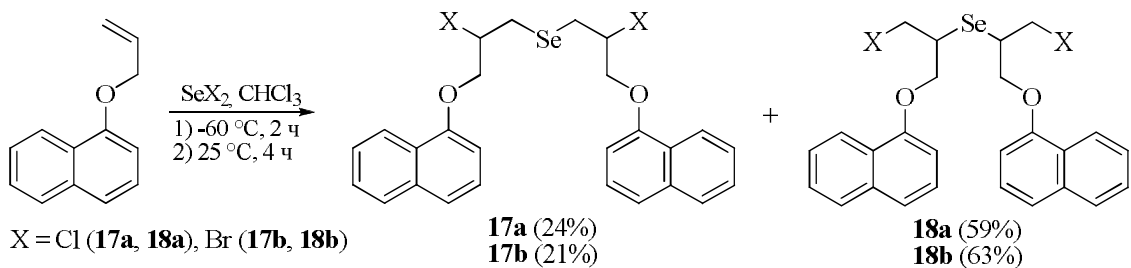
Реакция аннелирования-метоксиселенирования аллилового эфира нафтола-1 дибромидом селена в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  приводит к образованию 3-(метоксиметил)-2,3-дигидронафто[1,2-*b*][1,4]оксаселенина **16** с выходом 90% (схема 13).

Схема 13



При синтезе бис-аддуктов наблюдается преимущественное образование продуктов присоединения против правила Марковникова – селенидов **18a,b**. Соотношения антимарковниковских и марковниковских продуктов составляют примерно 5 : 2 при использовании дихлорида селена (выходы соединений **18a** и **17a** составляют 59% и 24%, соответственно) и 3 : 1 в случае дибромид селена (выходы соединений **18b** и **17b** составляют 63% и 21%) (схема 14).

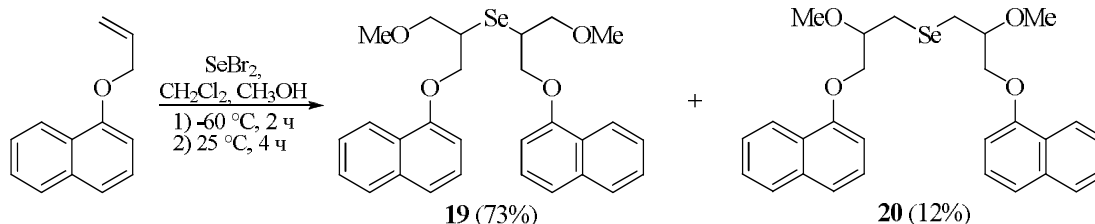
Схема 14



Реакция метоксиселенирования аллилового эфира нафтола-1 дибромидом селена приводит к преимущественному образованию антимарковниковского продукта **19** (выход 73%) (схема 15).

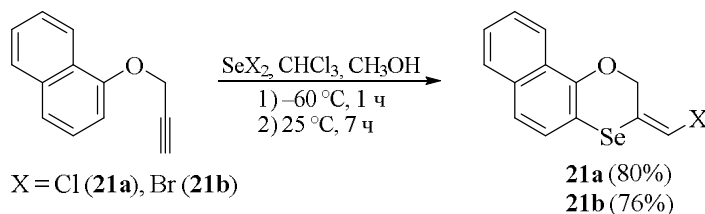


Схема 15



Установлено, что благоприятными условиями стереоселективной реакции аннелирования-функционализации пропаргилового эфира нафтола-1 дигалогенидами селена являются использование системы растворителей  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  и охлаждение смеси до  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  с последующим её нагревом до комнатной температуры (схема 16). В результате реакции образуются 3-[(*E*)-хлорметилиден]- и 3-[(*E*)-бромметилиден]-2,3-дигидронафто[1,2-*b*][1,4]оксаселенины **21a,b** с выходами 80% и 76%, соответственно.

Схема 16

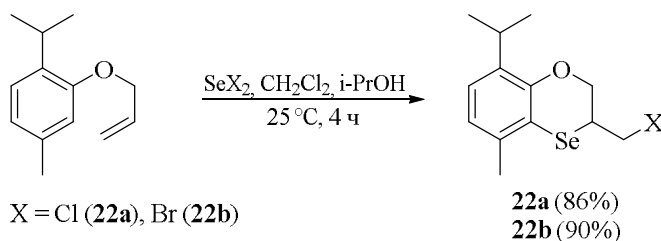


Присоединение дигалогенидов селена к тройной связи пропаргилового эфира нафтола-1 протекает стереоселективно и приводит к образованию продуктов (*E*)-строения (доказано с помощью метода ЯМР 2D NOESY). Добавление метанола в реакционную смесь ускоряет реакцию аннелирования (в среде только хлороформа реакция до полной конверсии протекает больше суток), однако сам метанол не участвует в реакции нуклеофильного замещения атома галогена при двойной связи.

### 3. Синтез функциональных дигидробензо[1,4]оксаселенинов на основе реакций дигалогенидов селена с эфирами тимола, карвакрола и 3,5-диметоксифенола

Аннелирование аллилового эфира тимола дигалогенидами селена эффективно протекает при комнатной температуре в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  с образованием хлор- и бромсодержащих бензоксаселенинов **22a,b** с выходами 86% и 90%, соответственно (схема 17).

Схема 17

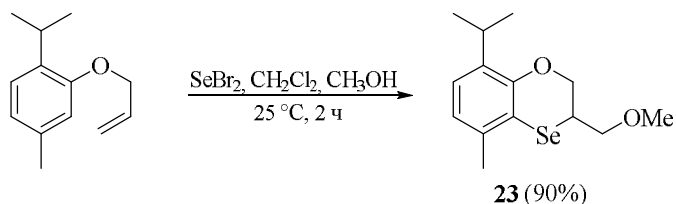


Присоединение к аллильной группе эфира протекает как антимаковниковское и приводит к образованию исключительно шестичленных гетероциклических продуктов. Использование только  $\text{CHCl}_3$  или  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  приводит к значительному

снижению выхода аннелированных продуктов (до 64% в случае дихлорида селена и 35% в случае дибромида селена), что обусловлено значительным снижением скорости реакции ароматического замещения и побочными процессами: реакциями диспропорционирования, олигомеризации и образования продуктов галогенирования кратной связи эфира. Охлаждение реакционной смеси при этом не приводит к повышению выхода целевых конденсированных продуктов.

На основе реакции аннелирования-метоксилирования аллилового эфира тимола, которая хемоселективно протекает в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  при комнатной температуре, разработан эффективный метод синтеза 8-изопропил-3-(метоксиметил)-5-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенина **23** с выходом 90% (схема 18).

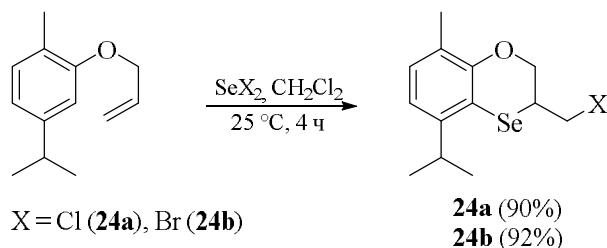
Схема 18



В данной реакции дибромид селена является более эффективным реагентом, чем дихлорид селена. При использовании дибромида селена полная конверсия аллилового эфира тимола достигается всего за 2 часа при комнатной температуре (выход продукта 90%). В случае использования  $\text{SeCl}_2$  выход продукта составил 83%.

Аннелирование аллилового эфира карвакрола успешно реализовано в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и приводит к образованию 3-галогенметил-5-изопропил-8-метил-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов **24a,b** с выходами 90% и 92%, соответственно (схема 19).

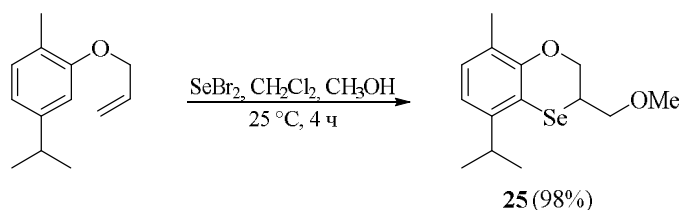
Схема 19



В системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  аннелирование аллилового эфира карвакрола протекает не хемоселективно и приводит к образованию олигомерных продуктов и продуктов замещения в *meta*- и *para*-положения относительно аллилокси-группы ароматического кольца.

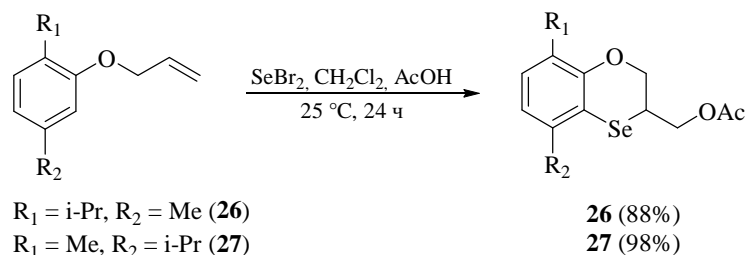
Реакция метоксиселенирования аллилового эфира карвакрола дибромидом селена, как и в случае с тимолом, протекает при комнатной температуре в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  (схема 20). Выход 5-изопропил-8-метил-3-метоксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенина **25** близок к количественному (98%).

Схема 20



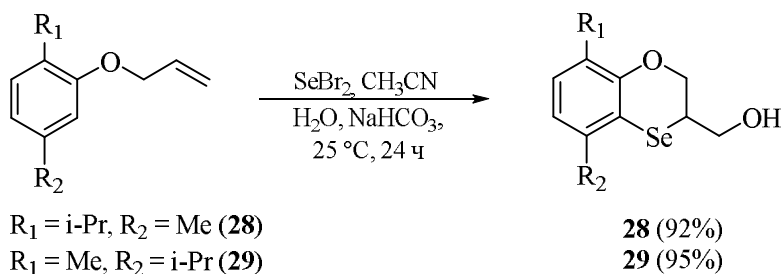
Реализован одnoreакторный метод аннелирования-селеноацетоксилирования аллиловых эфиров тимола и карвакрола дибромидом селена. Реакции протекают региоселективно в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и приводят к образованию бензоксаселенинов **26**, **27** с выходами 88% и 98%, соответственно (схема 21).

Схема 21



Разработан одnoreакторный метод аннелирования-гидроксиселенирования аллиловых эфиров тимола и карвакрола дигалогенидами селена в системе  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$ . Реакция протекает региоселективно при комнатной температуре с образованием 3-гидроксиметил-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов **28**, **29** с выходами 92% и 95%, соответственно (схема 22).

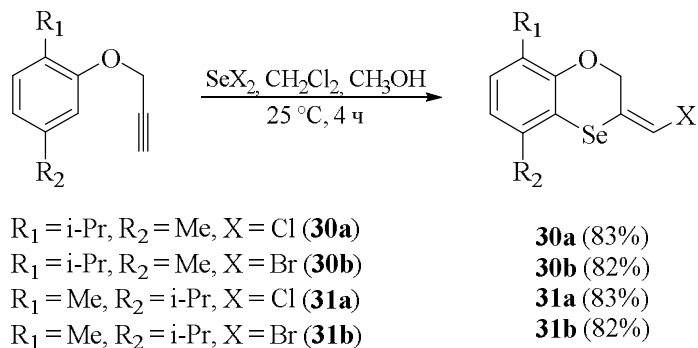
Схема 22



Реакции гидролиза дигалогенидов селена в системе  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NaHCO}_3$  не наблюдается, что позволяет получать гидроксипроизводные в одну стадию. Таким образом, показана возможность использования дигалогенидов селена в присутствии воды, что открывает новые возможности для применения данных реагентов.

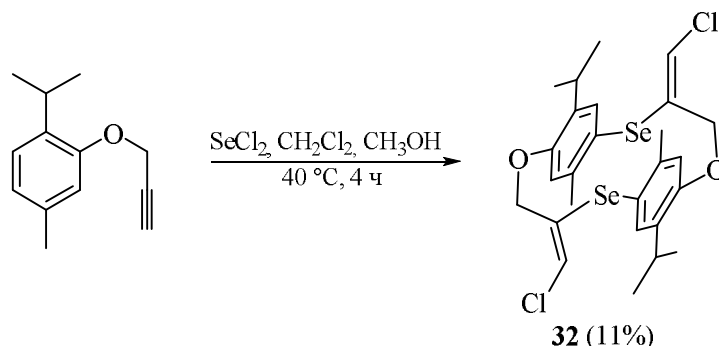
Реакции аннелирования пропаргиловых эфиров тимола и карвакрола дигалогенидами селена протекают регио- и стереоселективно как антмарковниковское *анти*-присоединение с образованием исключительно (*E*)-3-галогенметилен-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов **30a,b** и **31a,b** (схема 23). Данные реакции протекают как в системе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ , так и в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  или  $\text{CHCl}_3$ , однако добавка метанола значительно снижает время реакции.

Схема 23



Обнаружена неожиданная реакция дихлорида селена с пропаргиловым эфиром тимола. При проведении реакции с эквимольными количествами реагентов в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ , помимо основного конденсированного продукта **30a**, наблюдается образование неизвестного ранее макроциклического соединения (4*E*,9*E*)-4,9-бис(хлорметилден)-1<sup>2</sup>,6<sup>5</sup>-диизопропил-1<sup>5</sup>,6<sup>2</sup>-диметил-2,7-диокса-5,10-диселена-1,6(1,4)-добензенациклодекафана **32** (схема 24). Реакция протекает регио- и стереоселективно как антимарковниковское *анти*-присоединение к тройной связи пропаргилового эфира тимола с электрофильным замещением в *para*-положение ароматического ядра относительно пропаргилокси-группы.

Схема 24



Продукт **32** выделен колоночной хроматографией с выходом 11%. Структура соединения **32** однозначно доказана методом РСА (рис. 2) и подтверждена при ее изучении методами мультаядерного ЯМР.

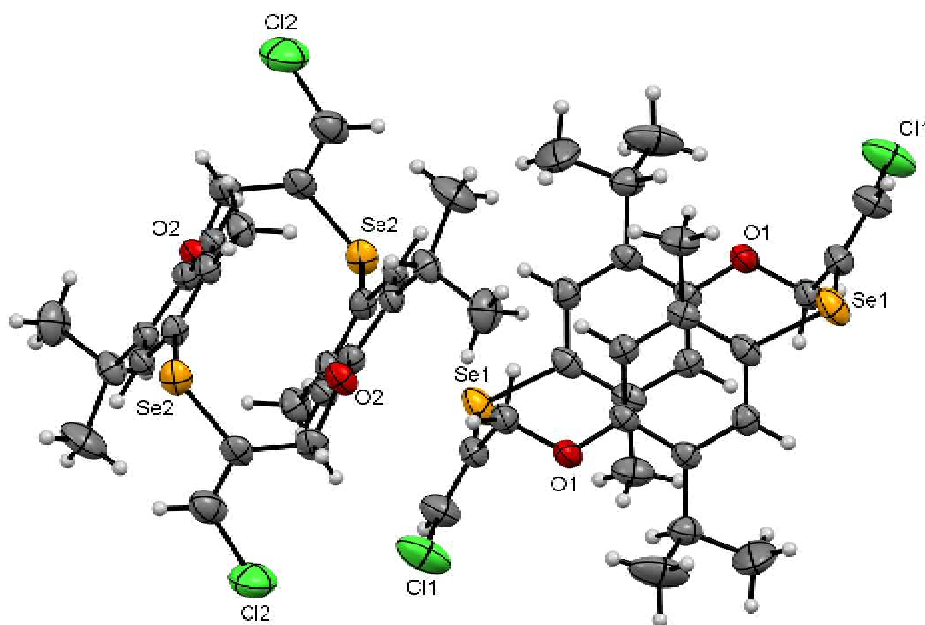
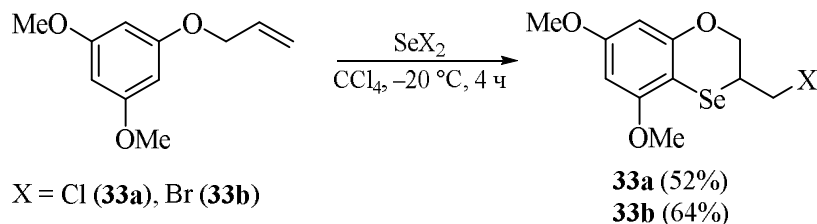


Рис. 2. Строение соединения **32** по данным РСА.

Успешно реализовано аннелирование аллилового эфира 3,5-диметоксифенола с дигалогенидами селена в среде  $\text{CCl}_4$ . Реакция приводит к образованию 3-галогенметил-5,7-диметокси-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов **33a,b** с выходами 52% и 64%, соответственно (схема 25).

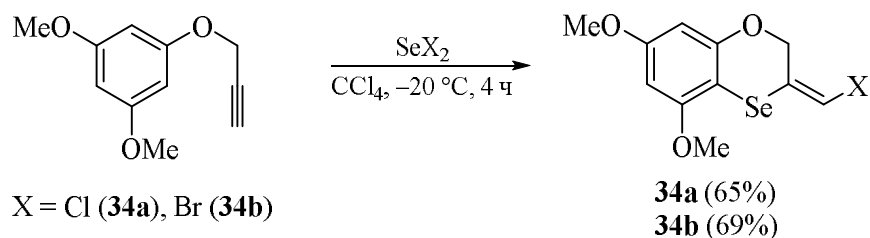
Схема 25



Данный субстрат (аллиловый эфир 3,5-диметоксифенола) является наиболее активным в реакциях ароматического замещения, что приводит к образованию побочных продуктов в результате реакции замещения в *para*-положение ароматического кольца как в исходном эфире, так и в целевых продуктах реакции. Использование неполярного растворителя ( $\text{CCl}_4$ ) позволяет увеличить селективность реакции и значительно повысить выход целевых конденсированных продуктов **33a,b**.

Реакции аннелирования пропаргилового эфира 3,5-диметоксифенола дигалогенидами селена протекают регио- и стереоселективно как антимарковниковское *анти*-присоединение с образованием (*E*)-3-галогенметилен-5,7-диметокси-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов **34a,b** (схема 26).

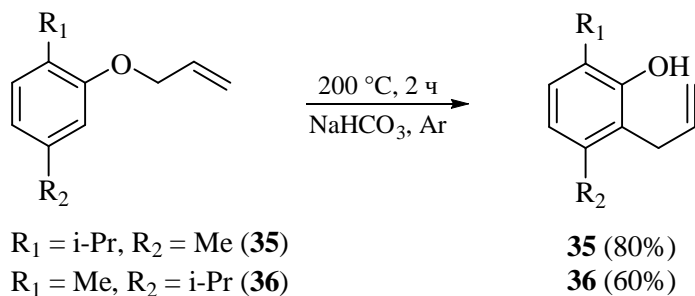
Схема 26



#### 4. Селеноциклофункционализация аллиловых эфиров тимола и карвакрола

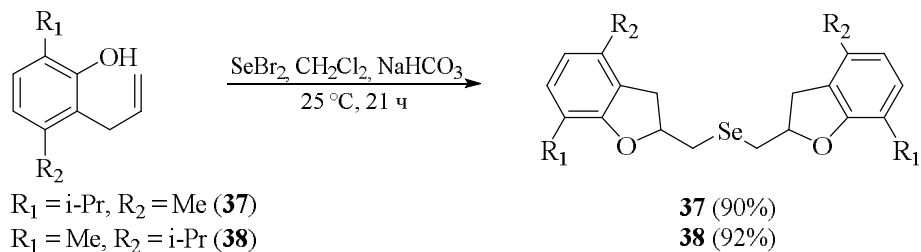
[3,3]-Сигматропная перегруппировка аллиловых эфиров тимола и карвакрола приводит к образованию 2-аллил-6-изопропил-3-метилфенола **35** и 2-аллил-3-изопропил-6-метилфенола **36** (схема 27). Реакция проводится в термостате (200 °C) в запаянной ампуле в присутствии основания ( $\text{NaHCO}_3$ ) в атмосфере аргона.

Схема 27



Разработан эффективный метод синтеза бис[(7-изопропил-4-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)метил]селенида **37** и бис[(4-изопропил-7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-ил)метил]селенида **38** (схема 28) реакцией дибромид селена с 2-аллилфенолами в присутствии основания ( $\text{NaHCO}_3$ ).

Схема 28



Соединения **37** и **38** представляют собой смесь двух диастереомеров в равных соотношениях. В спектрах ЯМР  $^{77}\text{Se}$  этих соединений наблюдаются два близко расположенных сигнала, которые относятся к двум диастереомерам.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный подход к синтезу дигидробензоселенофенов и селенохроманов с выходами до количественных на основе реакций аннелирования-функционализации эвгенола и ацетилэвгенола с дибромидом селена. Показано, что производные дигидробензоселенофена и селенохромана в реакции метилэвгенола с дигалогенидами селена эффективно образуются в присутствии спиртов: в присутствии метанола протекает реакция аннелирования-функционализации, а в случае изопропанола – только аннелирование.

2. Осуществлена реакция аннелирования-метоксилирования аллилового эфира нафтола-1 с дибромидом селена, которая сопровождается селективным присоединением к двойной связи против правила Марковникова. Реакции присоединения и аннелирования пропаргилового эфира нафтола-1 с дигалогенидами селена приводят к образованию антмарковниковских продуктов (*E*)-строения. Установлено, что присутствие метанола в реакционной смеси ускоряет реакции аннелирования.

3. На основе реакций аннелирования и аннелирования-функционализации аллиловых эфиров тимола, карвакрола и 3,5-диметоксифенола с дигалогенидами селена с высокими выходами синтезирован ряд функционализированных 2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов.

4. Разработан регио- и стереоселективный синтез (*E*)-3-галогенметилен-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов из пропаргиловых эфиров тимола и карвакрола и (*E*)-3-галогенметилен-5,7-диметокси-2,3-дигидро-1,4-бензоксаселенинов из пропаргилового эфира 3,5-диметоксифенола и дигалогенидов селена. Обнаружена неожиданная реакция дихлорида селена с пропаргиловым эфиром тимола, в которой наблюдается регио- и стереоселективное образование неизвестного ранее макроциклического (*4E,9E*)-4,9-бис(хлорметилен)-1<sup>2</sup>,6<sup>5</sup>-диизопропил-1<sup>5</sup>,6<sup>2</sup>-диметил-2,7-диокса-5,10-диселена-1,6(1,4)-добензенациклодекафана.

5. Разработан эффективный метод синтеза бис[(2,3-дигидро-2-бензофуран-2-ил)метил]селенидов на основе аллиловых эфиров тимола и карвакрола с использованием перегруппировки Кляйзена и последующей селеноциклофункционализацией дигалогенидами селена.

6. Впервые показана возможность использования дигалогенидов селена в основных водно-органических средах, что открывает новые возможности для применения данных реагентов.

**Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:**

1. Musalov, M. V. A novel methodology for the synthesis of condensed selenium heterocycles based on the annulation and annulation–methoxylation reactions of selenium dihalides / M. V. Musalov, **V. A. Yakimov**, V. A. Potapov, S. V. Amosova, T. N. Borodina, S. V. Zinchenko // *New Journal of Chemistry*. – 2019. – V. 43, N 47. – P. 18476-18483.

2. Мусалов, М. В. Синтез функционализированных диорганиселенидов на основе дигалогенидов селена и аллильных ароматических соединений / М. В. Мусалов, **В. А. Якимов**, В. А. Потапов, С. В. Амосова, С. В. Зинченко // *Журнал органической химии*. – 2019. – Т. 55, № 8. – С. 1247-1254.

3. Мусалов, М. В. Синтез функциональных дигидро-1,4-бензоксаселенинов из аллилового эфира карвакрола и дигалогенидов селена / М. В. Мусалов, **В. А. Якимов**, В. А. Потапов, С. В. Амосова // *Журнал органической химии*. – 2020. – Т. 56, № 12. – С. 1962-1967.

4. Мусалов, М. В. Однореакторные методы синтеза функциональных дигидробензоселенофенов и селенохроманов из ацетилэвгенола и дибромидов селена. Перегруппировка 2-бромметил-2,3-дигидробензоселенофена в селенохроманы / М. В. Мусалов, **В. А. Якимов**, В. А. Потапов, С. В. Зинченко, С. В. Амосова // *Журнал органической химии*. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 541-549.

5. Musalov, M. V. A Regioselective Synthesis of Novel Functionalized Organochalcogen Compounds by Chalcogenocyclofunctionalization Reactions Based on Chalcogen Halides and Natural Products / M. V. Musalov, V. A. Potapov, **V. A. Yakimov**, M. V. Musalova, A. A. Maylyan, S. V. Zinchenko, S. V. Amosova // *Molecules*. – 2021. – V. 26, N 12. – 3729.

6. Потапов, В. А. Фундаментальные синтетические подходы к функциональным и конденсированным халькогенорганическим соединениям с потенциальной биологической активностью / В. А. Потапов, М. В. Мусалов, Р. С. Ишигеев, **В. А. Якимов**, С. И. Удалова, Л. А. Иванова, Е. О. Куркутов, А. Г. Хабибулина, С. В. Амосова // Пятая междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». – 15-18 сентября. – Судак, Крым, Россия. – 2019. – С. 71.

7. Мусалов, М. В. Новые методы синтеза функциональных конденсированных селенсодержащих гетероциклических соединений на основе дигалогенидов селена / М. В. Мусалов, **В. А. Якимов**, М. В. Андреев, М. В. Мусалова, С. А. Живетьева, А. Г. Хабибулина, С. В. Амосова, В. А. Потапов // Пятая междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». – 15-18 сентября. – Судак, Крым, Россия. – 2019. – С. 189.

8. **Якимов, В. А.** Новые методы однореакторного синтеза функциональных селенсодержащих соединений на основе дигалогенидов селена / **В. А. Якимов**, М. В. Мусалов, С. В. Амосова, В. А. Потапов // Тезисы докладов школы-конференции молодых учёных с международным участием «VI научные чтения, посвящённые памяти академика А. Е. Фаворского». – 25-28 февраля. – Иркутск, Россия. – 2020. – С. 35.

*Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.*