

*На правах рукописи*

**ФИЛИППОВ**  
**Андрей Сергеевич**

**РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА НОВЫХ  
НЕНАСЫЩЕННЫХ СЕРО- И СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ  
НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ 2-БРОММЕТИЛ-1,3-ТИАСЕЛЕНОЛА С  
ХАЛЬКОГЕН-ЦЕНТРИРОВАННЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ**

Специальность 1.4.8. Химия элементоорганических соединений

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Иркутск – 2021

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

Научный руководитель доктор химических наук, профессор  
Потапов Владимир Алексеевич

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

Литвинцев Юрий Игоревич, кандидат  
химических наук, ФГБОУ ВО «Ангарский  
государственный технический университет»,  
кафедра химической технологии топлива,  
старший преподаватель

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Южно-Уральский  
государственный университет  
(национальный исследовательский  
университет)»  
г. Челябинск

Защита состоится 21 декабря 2021 года в 10 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 2-х экземплярах с подписью составителя, заверенные печатью организации, просим направлять на имя секретаря диссертационного совета по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ИрИХ СО РАН. E-mail: [dissovet@irioch.irk.ru](mailto:dissovet@irioch.irk.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» ноября 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
к. х. н.

Арбузова Светлана Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Органические соединения серы находят широкое применение как в органическом синтезе, так и в различных отраслях народного хозяйства. Серосодержащие гетероциклы входят в состав многих медицинских препаратов и биологически активных соединений, включая пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики.

Биологическая роль селена как важного микроэлемента является мощным стимулом для интенсивного развития химии селенорганических соединений и исследования их свойств. Установлено, что дефицит селена в организме человека увеличивает вероятность возникновения инсульта, сердечно-сосудистых патологий, рака, артрита и многих других распространенных заболеваний. Найдены селенорганические соединения, обладающие противоопухолевыми, противовоспалительными, антимикробными и противовирусными свойствами (в том числе активностью против ВИЧ и вируса, вызывающего COVID-19), а также другими видами биологической активности. Ряд селенсодержащих гетероциклов (например, эбселен) обладает высокой глутатионпероксидаза-подобной, цитопротекторной и противовоспалительной активностью.

Разработка эффективных и селективных методов синтеза новых классов или семейств серо- и селенсодержащих функциональных соединений с потенциальной биологической активностью и исследование их свойств является актуальной задачей.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (№ рег. АААА-А16-116112510007-1). Отдельные разделы работы реализованы при поддержке РФФИ (гранты 13-03-00400А и 16-03-00591А).

Ранее в лаборатории халькогенорганических соединений ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН впервые показана возможность использования для синтеза селенорганических соединений дихлорида и дибромида селена, которые вовлечены в разнообразные реакции. На основе дивинилсульфида и дибромида селена разработан селективный способ получения 2-бромметил-1,3-тиаселенола – нового гетероциклического реагента, обладающего комплексом уникальных свойств. Эффективный способ получения дивинилсульфида на базе промышленного сырья (ацетилен и сульфид натрия) разработан в институте ранее (авторы разработки: академик Б. А. Трофимов и д.х.н., профессор С. В. Амосова). Таким образом, 2-бромметил-1,3-тиаселенол является доступным реагентом.

**Целью работы** является разработка региоселективных методов синтеза новых ненасыщенных соединений, содержащих одновременно серу и селен, на основе реакций 2-бромметил-1,3-тиаселенола с халькоген-центрированными нуклеофилами.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить **следующие задачи:**

1. Изучить ранее неизвестные реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола с халькоген-центрированными нуклеофилами и на основе полученных результатов разработать эффективные региоселективные методы синтеза новых семейств функциональных халькогенорганических соединений с потенциальной биологической активностью.

2. На основе реакций 2-бромметил-1,3-тиаселенола с *O*-нуклеофилами (спирты, кислоты, вода) разработать эффективные региоселективные способы получения новых кислородсодержащих производных 2,3-дигидро-1,4-тиаселенина.

3. Изучить реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола с *S*-нуклеофилами (тиолы, диалкилдитиокарбаматы и тиомочевина) и на основе полученных результатов создать эффективные региоселективные методы синтеза новых ненасыщенных соединений, содержащих селен и атомы серы.

4. Исследовать реакцию 2-бромметил-1,3-тиаселенола с селеноцианатом калия с целью разработки эффективных способов получения функциональных селенорганических соединений.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** В результате систематических исследований реакций 2-бромметил-1,3-тиаселенола с халькоген-центрированными нуклеофилами установлено, что, в зависимости от природы халькогена, нуклеофила и условий процесса, реакции сопровождаются перегруппировками с расширением, сужением или раскрытием цикла и образованием соответствующих гетероциклических или линейных продуктов. В результате исследований разработаны эффективные региоселективные методы синтеза новых семейств функциональных серо- и селенсодержащих соединений, содержащих различные сочетания атомов серы, селена и кислорода в молекуле.

Установлено, что реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с тиолами при комнатной температуре протекает с раскрытием цикла и образованием (*Z*)-1-[(органилсульфанил)селанил]-2-(винилсульфанил)этенев – нового семейства ненасыщенных селанилсульфидов. Вероятный путь образования селанилсульфидов включает атаку тиола по атому селена промежуточного селенираниевого интермедиата. Катализируемая кислотами циклизация селанилсульфидов приводит к 2-(органилсульфанил)-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинам с выходами 72-96%.

На основе реакций 2-бромметил-1,3-тиаселенола с широким рядом карбоновых кислот, спиртов и водой получены новые семейства производных 2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов, содержащих органилокси-, ацилокси-, гидрокси- и альдегидную группы.

Реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с тиомочевинной сопровождается перегруппировкой с расширением цикла и образованием изотиурониевой соли. При взаимодействии изотиурониевой соли с органилгалогенидами в присутствии гидроксида натрия в этаноле с высокими выходами образуются 2-(органилсульфанил)-2,3-дигидро-1,4-тиаселенины.

На основе 2-бромметил-1,3-тиаселенола и селеноцианата калия разработаны эффективные методы синтеза 1,3-тиаселенол-2-илметилселеноцианата и бис(1,3-тиаселенол-2-илметил)диселенида.

**Достоверность и надежность результатов** обеспечены использованием современных методов анализа строения химических соединений. Для доказательства строения продуктов использованы методы ЯМР-спектроскопии ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{77}\text{Se}$ ), масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Состав веществ и их чистота подтверждены данными элементного анализа.

**Личный вклад автора.** Включенные в диссертацию результаты получены лично автором или при его непосредственном участии. Автор принимал участие в планировании экспериментов, интерпретации полученных результатов, обсуждении спектральных данных, формулировке выводов и написании статей.

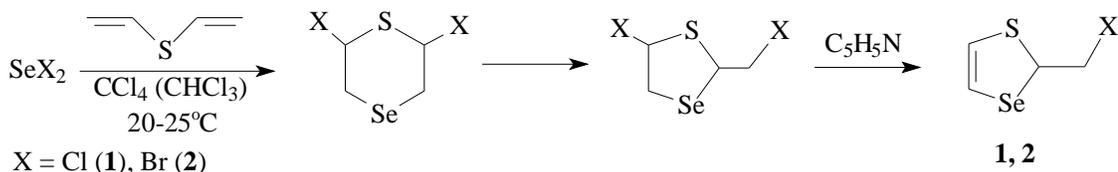
**Апробация работы и публикации.** Результаты представлены на всероссийских и международных конференциях и симпозиумах: «РЕАКТИВ-2013», «Менделеев-2013», «МОБИ-Хим2015», «ISOCs-26» (26-й Международный симпозиум по органической химии серы). По материалам диссертации опубликовано 13 работ, в том числе 8 статей, из них 5 – статьи в зарубежных журналах (Synlett, Tetrahedron Lett., J. Organometal. Chem., Synthesis, Beilstein J. Org. Chem.).

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 162 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к синтезу селенсодержащих 1,4-дихалькогеноанов и 1,4-дихалькогенинов. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе. Необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается диссертация выводами и списком цитируемой литературы (141 работа).

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Селективные способы получения 2-хлор- и 2-бромметил-1,3-тиаселенолов

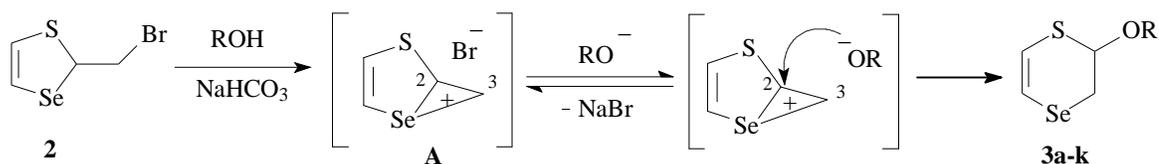
На основе дивинилсульфида и дигалогенидов селена разработаны эффективные одnoreакторные способы получения 2-хлор- и 2-бромметил-1,3-тиаселенолов **1, 2** при комнатной температуре с выходами до 95% и высокой чистотой.



## 2. Реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола с *O*-нуклеофилами

### 2.1. Синтез 2-алкокси-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов реакцией 2-бромметил-1,3-тиаселенола со спиртами

Систематически изучена реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола **2** со спиртами. Реакция протекает хемо- и региоселективно в среде самого спирта при комнатной температуре в присутствии гидрокарбоната натрия с образованием шестичленных гетероциклических соединений, 2-органалокси-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов **3a-k**, с высокими выходами (75-96%). Гидрокарбонат натрия в данной реакции играет роль основания, которое нейтрализует выделяющийся бромистый водород.

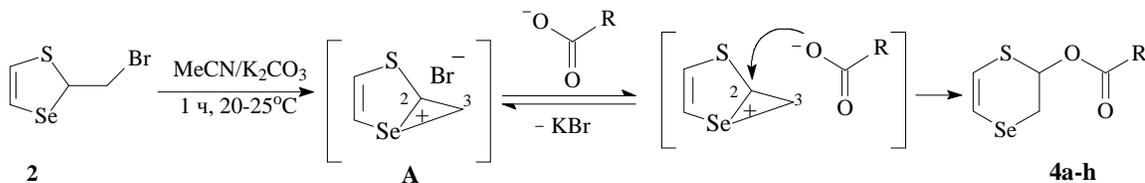


R = Me	Et	Pr	<i>i</i> -Pr	Bu	<i>i</i> -Bu	Pent	Hex	Bn	All	2-Propynyl
<b>3a</b> , 96%	<b>3b</b> , 96%	<b>3c</b> , 89%	<b>3d</b> , 90%	<b>3e</b> , 91%	<b>3f</b> , 79%	<b>3g</b> , 87%	<b>3h</b> , 79%	<b>3i</b> , 81%	<b>3j</b> , 75%	<b>3k</b> , 79%

Можно предполагать, что реакция протекает через стадию образования промежуточного селенираниевого катиона **A**, в котором идет нуклеофильная атака алкоксид-аниона по атому углерода C<sup>2</sup>. При этом происходит перегруппировка с расширением пятичленного цикла до шестичленного за счет разрыва связи C<sup>2</sup>-Se и образование производного 2,3-дигидро-1,4-тиаселенина.

### 2.2. Изучение реакций 2-бромметил-1,3-тиаселенола с карбоновыми кислотами

Установлено, что для синтеза 2-ацилокси-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов **4a-h** целесообразно использовать карбоновые кислоты вместо соответствующих солей и проводить реакцию при комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии карбоната калия. При соблюдении этих условий реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола **2** с карбоновыми кислотами протекает хемо- и региоселективно с образованием продуктов **4a-h** с высокими выходами (75-95%).

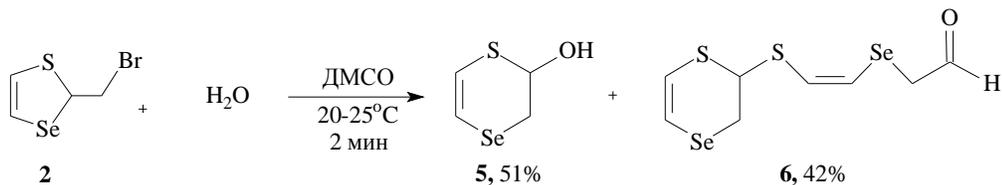


R = Me	C(Me)=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	CHCl <sub>2</sub>	CHF <sub>2</sub>	Ph	2-Furyl	2-Thienyl
<b>4a</b> , 88%	<b>4b</b> , 87%	<b>4c</b> , 95%	<b>4d</b> , 78%	<b>4e</b> , 75%	<b>4f</b> , 87%	<b>4g</b> , 77%	<b>4h</b> , 78%

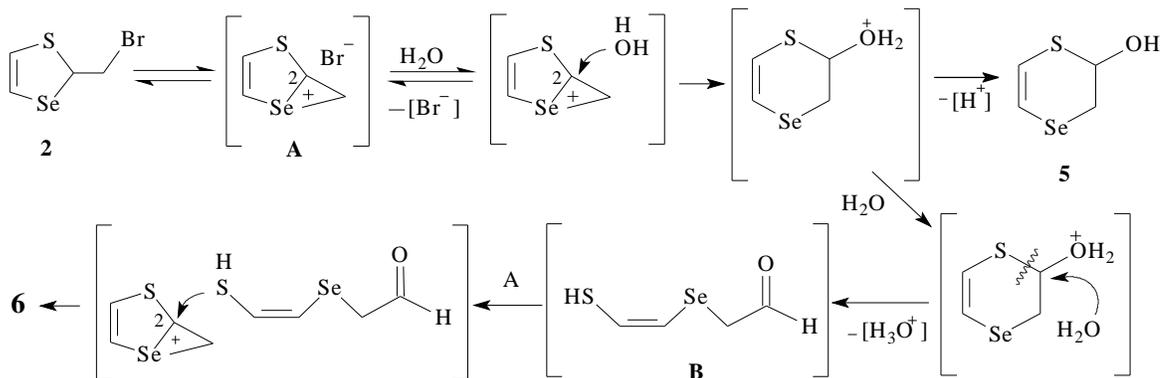
Предполагается, что нуклеофильное замещение брома на карбоксильную группу протекает через селенираниевый катион **A** с нуклеофильной атакой по атому углерода C<sup>2</sup> и сопровождается перегруппировкой с расширением цикла.

### 2.3. Исследование реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола с водой

Обнаружена необычная реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола **2** с водой, включающая ряд неожиданных каскадных превращений. Показано, что реакция в среде ДМСО при комнатной температуре в течение всего лишь двух минут протекает с расширением пятичленного цикла до шестичленного и приводит к продукту нуклеофильного замещения брома на гидроксигруппу – 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-олу **5**, с выходом 51%. Однако, наряду с гетероциклом **5**, в реакции неожиданно образуется 2-[(Z)-2-(2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-илсульфанил)этинил]селанилацетальдегид **6** с выходом 42% при полной конверсии тиаселенола **2**.



Путь образования гетероциклов **5** и **6** можно представить как процесс, включающий стадию генерации промежуточного селенираниевого катиона **A**, в котором атака гидроксид-аниона идет по атому углерода C<sup>2</sup> с разрывом связи C<sup>2</sup>–Se, что приводит к перегруппировке с расширением пятичленного цикла до шестичленного и образованием гетероцикла **5**. В результате реакции нуклеофильного замещения выделяется бромистый водород, который участвует в раскрытии 2,3-дигидро-1,4-тиаселенинового цикла с образованием тиольной и альдегидной групп в промежуточном тиоле **B**. При взаимодействии тиола **B** со второй молекулой тиаселенола **2** идет атака тиолат-аниона **B** по атому углерода C<sup>2</sup> в селенираниевом катионе **A** с расширением цикла до шестичленного и образованием гетероцикла **6**.

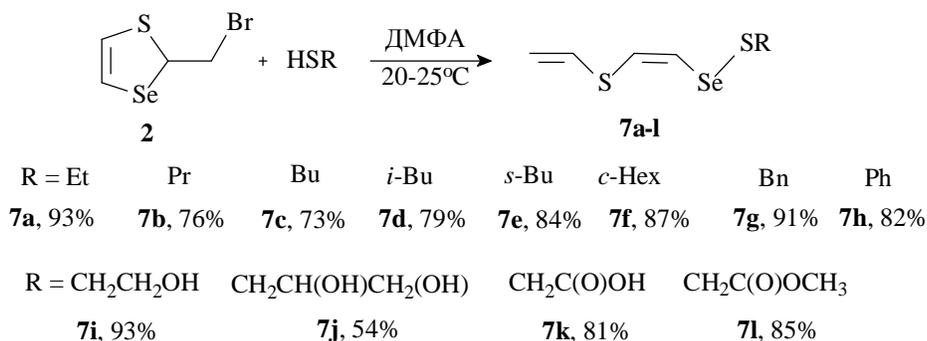


При проведении реакции тиаселенола **2** с водой в ацетонитриле (комнатная температура, 4 ч) селективно образуется продукт **6** с выходом 50%. Соединение **6** является первым представителем производных 2,3-дигидро-1,4-тиаселенина, содержащих альдегидную группу.

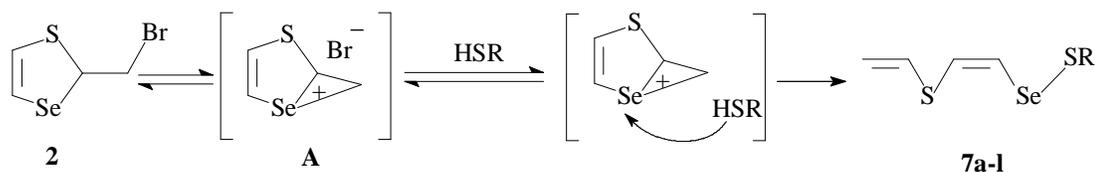
### 3. Реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола с *S*-нуклеофилами

#### 3.1. Реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола с тиолами и дитиолами

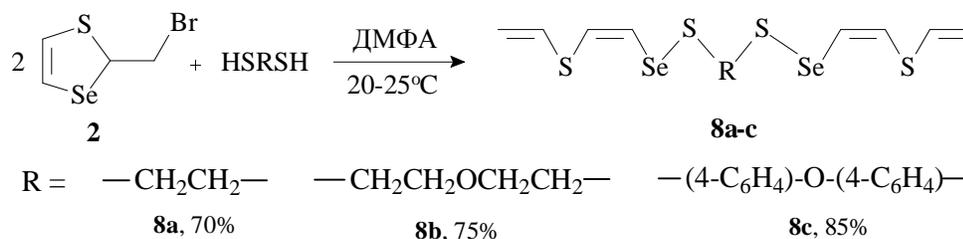
Систематически изучена необычная реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола **2** с широким рядом органилтиолов, которая идет в среде ДМФА при комнатной температуре с раскрытием цикла и образованием ранее неизвестных (*Z*)-1-[(органилсульфанил)селанил]-2-(винилсульфанил)этенон **7a-l** – представителей нового семейства непредельных селанилсульфидов. Установлено, что реакция идет хемо- и региоселективно с образованием продуктов *Z*-строения. В случае тиолов, содержащих гидроксильную и карбоксильную функции, в реакции участвуют только меркаптогруппы.



Можно предположить, что реакция протекает через стадию образования промежуточного селенираниевого катиона **A**, в котором идет нуклеофильная атака тиола по атому селена, что приводит к раскрытию цикла с образованием новой связи Se–S и винилсульфанильной группы с сохранением *Z*-конфигурации фрагмента SCH=CHSe.



Далее данная реакция была распространена на соединения, содержащие две меркаптогруппы. Процесс идет при комнатной температуре в ДМФА при мольном соотношении тиаселенола **2** и органилдитиола 2:1 с участием двух меркаптогрупп с раскрытием цикла и образованием полиненасыщенных селанилсульфидов **8a-c** с выходами 70-85%.

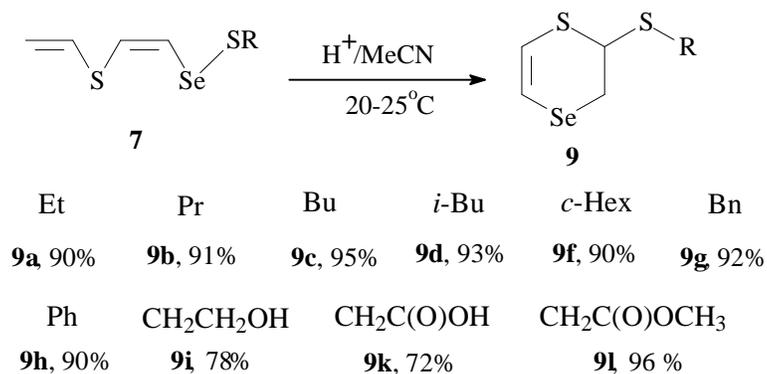


Предполагаемый путь синтеза селанилсульфидов **8a-c** включает генерацию селенираниевого катиона **A** и нуклеофильную атаку меркаптогрупп по атому селена селенираниевого интермедиата.

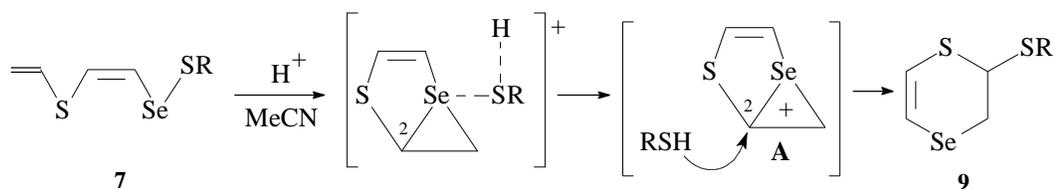
Таким образом, на основе ранее неизвестных хемо- и региоселективных реакций тиаселенола **2** с тиолами и дитиолами разработаны эффективные методы синтеза селанилсульфидов **7a-l** и **8a-c** с высокими выходами. Установлено, что данная реакция протекает с раскрытием цикла и сохранением *Z*-конфигурации двойной связи сульфанилэтинилселанильного (SCH=CHSe) фрагмента.

### 3.2. Изучение реакции циклизации селанилсульфидов

Установлено, что в присутствии кислот наблюдается циклизация селанилсульфидов **7a-l**. Реакция легко протекает в ацетонитриле при комнатной температуре в присутствии каталитического количества кислоты (HClO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>COOH, CH<sub>3</sub>COOH) с образованием 2-(органилсульфанил)-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов **9a-l** с выходом 72-96%.



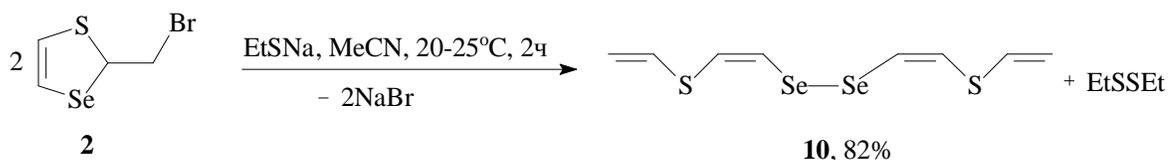
Путь реакции циклизации селанилсульфидов **7a-l**, катализируемой кислотой, может быть представлен следующим образом: протон кислоты способствует расщеплению связи Se-S, что приводит к образованию селенираниевого катиона **A** и тиола, который атакует атом углерода C<sup>2</sup> интермедиата **A** с разрывом связи C<sup>2</sup>-Se. Движущей силой реакции циклизации является образование термодинамически более стабильных гетероциклических продуктов.



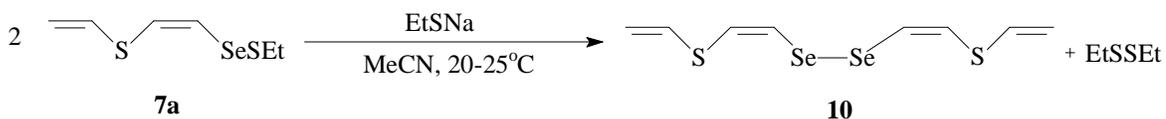
Новые 2-сульфанил-2,3-дигидро-1,4-тиаселенины **9a-l** получены в мягких условиях с высокой селективностью и представляют собой перспективные полупродукты для органического синтеза с потенциальной биологической активностью.

### 3.3. Синтез бис[(Z)-2-(винилсульфанил)этинил]диселенида

Установлено, что реакция тиаселенола **2** с этилтиолатом натрия в ацетонитриле приводит к ранее неизвестному бис[(Z)-2-(винилсульфанил)этинил]диселениду **10** с выходом 82%.



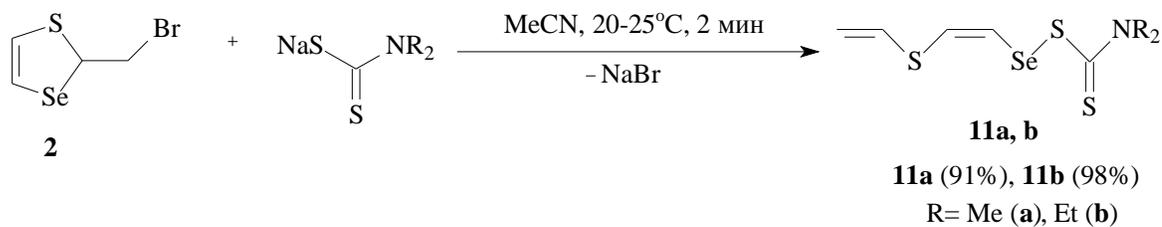
Реакция протекает через генерацию промежуточного селанилсульфида **7a**, который под действием этилтиолатата натрия диспропорционирует с образованием диселенида **10** и диэтилдисульфида, являющихся термодинамически более устойчивыми, чем несимметричный селанилсульфид **7a**.



Полученный диселенид **10** является перспективным полупродуктом для синтеза новых ненасыщенных селенорганических соединений.

### 3.4. Изучение реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола с диалкилдитиокарбаматами натрия

Систематически изучена региоселективная реакция тиаселенола **2** с диалкилдитиокарбаматами натрия, которая идет с раскрытием цикла и образованием (Z)-2-(винилсульфанил)этинил-1-селанил-N,N-диметил- и -диэтилкарбамодитиоатов **11a,b** с выходами 91% и 98%, соответственно. Реакция протекает за 2 минуты в ацетонитриле при комнатной температуре с полной конверсией тиаселенола **2**.



Интересный результат получен при проведении данной реакции в тех же условиях (комнатная температура, ацетонитрил) при увеличении времени реакции до 8 часов. В этих условиях селективно образуются 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-ил-*N,N*-диалкилкарбамодитиоаты **12a,b** с выходами 91% и 96%, соответственно.

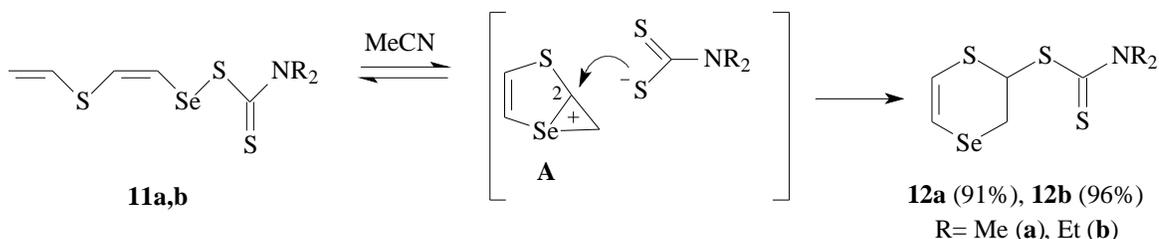
Проведено исследование реакции тиаселенола **2** с диэтилдитиокарбаматом натрия с помощью мониторинга ЯМР  $^1\text{H}$  в растворе  $\text{CD}_3\text{CN}$  при комнатной температуре (табл. 1). Установлено, что через 10 минут наблюдается полная конверсия тиаселенола **2**, при этом реакционная смесь содержит 95% соединения **11b** и 5% гетероцикла **12b**; через два часа было достигнуто эквимольное соотношение этих соединений, а через 8 часов в реакционной смеси обнаружен только циклический продукт **12b**.

Таблица 1

Мониторинг реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола **2** с диэтилдитиокарбаматом натрия с помощью ЯМР  $^1\text{H}$

Время	Соотношение <b>11b</b> и <b>12b</b> , %	
	<b>11b</b>	<b>12b</b>
10 мин	95	5
0.5 ч	85	15
1 ч	71	29
2 ч	50	50
3 ч	33	67
5 ч	13	87
8 ч	-	100

Предполагаемый путь перегруппировки соединений **11a,b** в **12a,b** включает генерацию селенираниевого катиона **A** и дитиокарбамат-аниона с последующей нуклеофильной атакой последнего по C<sup>2</sup>-углеродному атому интермедиата **A**.



Таким образом, разработаны эффективные методы синтеза ранее неизвестных соединений **11a,b** и **12a,b** с высокими выходами. Линейные карбамодитиоаты **11a,b** представляют собой кинетические продукты, которые в реакционной среде без выделения перегруппировываются в гетероциклические тиаселенины **12a,b** – более устойчивые термодинамические продукты.

Строение соединения **12a** исследовано методом РСА (рис. 1).

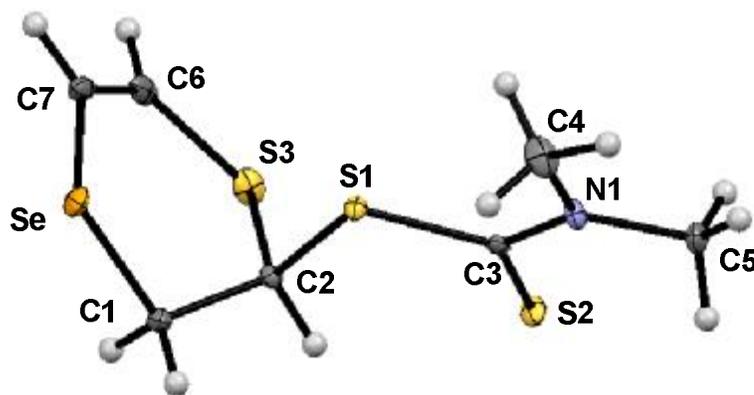
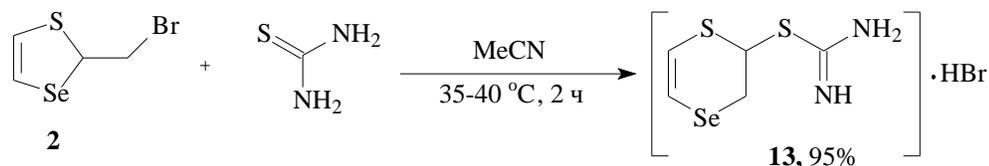


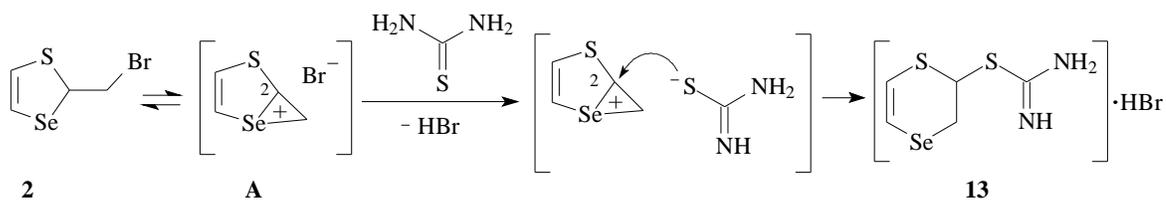
Рис. 1. Структура соединения **12a** по данным РСА.

### 3.5. Синтез 2-(органилсульфанил)-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов на основе 2-бромметил-1,3-тиаселенола и тиомочевины

Необычным *S*-нуклеофилом является тиомочевина. Установлено, что реакция тиаселенола **2** с тиомочевинной сопровождается перегруппировкой с расширением пятичленного цикла до шестичленного и образованием изотиурониевой соли – 2-[амино(имино)метил]сульфанил-2,3-дигидро-1,4-тиаселенин гидробромида **13** с высоким выходом (95%) при полной конверсии тиаселенола **2**. Реакция идет в мягких условиях в ацетонитриле при температуре 35-40 °С.

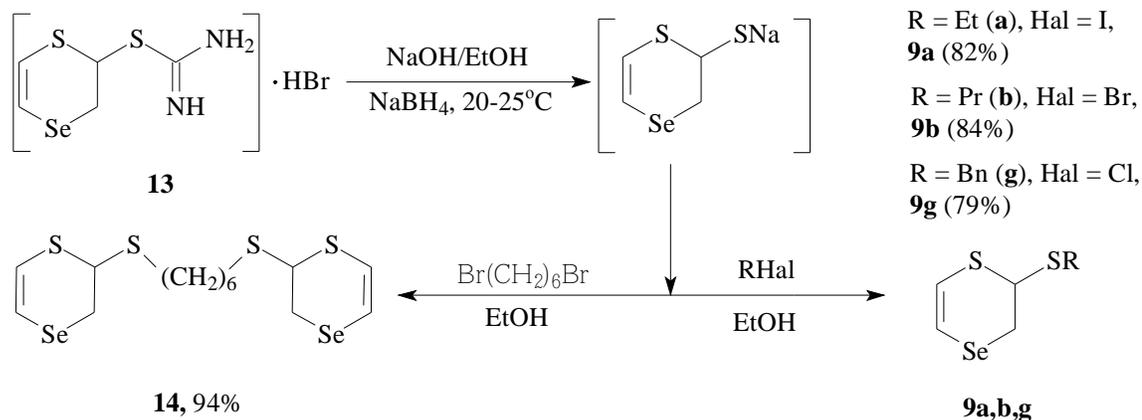


Образование соли **13** можно представить как региоселективное нуклеофильное замещение брома в тиаселеноле **2** *S*-центрированным нуклеофилом, идущее через промежуточный селенираниевый катион с атакой по  $C^2$ -углеродному атому с разрывом связи  $C^2-Se$  и расширением цикла до шестичленного.



Следует отметить, что образования в этой реакции линейного продукта, содержащего связь  $S-Se$  (как в реакциях с тиолами и дитиокарбаматами), не наблюдается.

Изотиурониевая соль **13** – новый реагент, который обладает широкими синтетическими возможностями, являясь синтоном 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-сульфанильной группы. При взаимодействии соединения **13** с органилгалогенидами и органилдигалогенидами в присутствии гидроксида натрия в этаноле образуются соединения **9**, **14** с высокими выходами (79-94%).

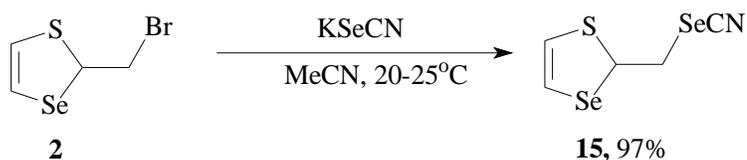


Таким образом, разработан высокоэффективный региоселективный метод генерации 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-илтиолат-аниона, позволяющий синтезировать производные 2-сульфанил-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов **9a,b,g** и 1,6-бис(2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-илсульфанил)гексан **14**.

#### 4. Реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с селеноцианатом калия

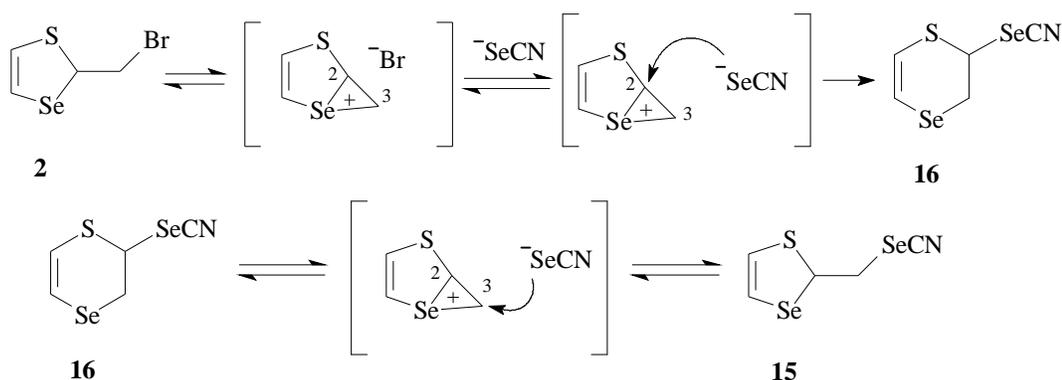
Органилселеноцианаты представляют собой важный класс селенорганических соединений, на основе которых с помощью простых реакций могут быть получены диорганилдиселениды, несимметричные диорганилселениды и многие другие органические производные селена.

Исследована реакция тиаселенола **2** с селеноцианатом калия. Установлено, что в ацетонитриле процесс протекает при комнатной температуре в течение 5 минут и приводит к 1,3-тиаселенол-2-илметилселеноцианату **15** с выходом 97%.

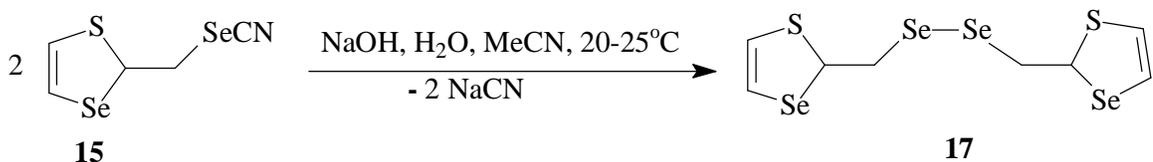


Обнаружено, что данная реакция проходит через стадию образования промежуточного 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-илселеноцианата **16**, который был зафиксирован при низкой температуре.  $^1\text{H}$  ЯМР-мониторинг реакции тиаселенола **2** с селеноцианатом калия в ацетонитриле при  $0^\circ\text{C}$  показал, что сначала образуется 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин **16**, который затем превращается в тиаселенол **15**.

Таким образом, реакция тиаселенола **2** с селеноцианатом калия приводит к шестичленному гетероциклу **16** (кинетический продукт), который быстро перегруппировывается в пятичленный гетероцикл **15** (термодинамический продукт). Эта перегруппировка протекает в результате нуклеофильной атаки селеноцианат-аниона по атому углерода  $\text{C}^3$  селенираниевого катиона.



На основе селеноцианата **15** разработан способ получения бис(1,3-тиаселенол-2-илметил)диселенида **17** с выходом 90%. Реакция протекает при комнатной температуре при добавлении водного раствора гидроксида натрия к раствору селеноцианата **15** в MeCN с последующим перемешиванием в течение одного часа.



Изотиурониевая соль **13**, селеноцианат **15** и диселениды **10** и **17** являются перспективными полупродуктами для синтеза новых функциональных серо- и селенсодержащих гетероциклических и линейных соединений. Известно, что на основе органических диселенидов (RSeSeR) можно получать как нуклеофильные (RSeNa), так и электрофильные (RSeHal, RSeHal<sub>3</sub>) реагенты и вовлекать их в последующие реакции.

Таким образом, в настоящей работе на основе ранее неизвестных реакций разработаны эффективные региоселективные методы синтеза новых ненасыщенных халькогенорганических соединений, содержащих различные сочетания атомов серы, селена и кислорода, которые являются перспективными полупродуктами для органического синтеза и потенциально биологически активными веществами.

## ВЫВОДЫ

1. Систематически изучены реакции 2-бромметил-1,3-тиаселенола с халькоген-центрированными нуклеофилами. В зависимости от природы халькогена, нуклеофила и условий процесса, реакции сопровождаются перегруппировками с расширением, сужением или раскрытием цикла и образованием соответствующих гетероциклических или линейных продуктов. На основе реакций разработаны эффективные региоселективные методы синтеза новых семейств функциональных серо- и селенсодержащих соединений с потенциальной биологической активностью.
2. На основе реакций 2-бромметил-1,3-тиаселенола с широким рядом карбоновых кислот и спиртов получены новые семейства *O*-производных 2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов. Установлено, что для синтеза 2-ацилокси-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов (выходы до 95%) целесообразно использовать кислоту вместо соответствующей соли и проводить реакцию в присутствии карбоната калия в ацетонитриле. Взаимодействие 2-бромметил-1,3-тиаселенола со спиртами селективно протекает в присутствии NaHCO<sub>3</sub> в среде соответствующего спирта и приводит к 2-алкокси-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинам с выходами до 96%.
3. Реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с водой при комнатной температуре в ДМСО за 2 минуты приводит к 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-олу с выходом 51% и 2-[(*Z*)-2-(2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-илсульфанил)этенил]селанилацетальдегиду с выходом 42%. Последнее соединение селективно образуется с выходом 50% при проведении реакции при комнатной температуре в ацетонитриле.

4. Реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с тиолами протекает при комнатной температуре в ДМФА с раскрытием цикла и образованием (Z)-1-[(органилсульфанил)селанил]-2-(винилсульфанил)этенон – нового семейства ненасыщенных селанилсульфидов. Катализируемая кислотами циклизация селанилсульфидов приводит к 2-(органилсульфанил)-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинам с выходами 72-96%.
5. Реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с тиомочевинной сопровождается перегруппировкой с расширением цикла и образованием изотиурониевой соли, которая является источником 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-илтиолат-аниона. На основе изотиурониевой соли и алкилгалогенидов разработаны эффективные способы получения 2-(алкилсульфанил)-2,3-дигидро-1,4-тиаселенинов с высокими выходами.
6. Реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с диалкилдитиокарбаматами натрия протекает за 2 минуты при комнатной температуре в ацетонитриле и приводит к селективному образованию (Z)-(2-винилсульфанил)этенил-1-селанил-*N,N*-диалкилкарбамодитиоатов с высокими выходами. При увеличении продолжительности реакции до 8 часов в этих условиях селективно образуются 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-ил-*N,N*-диалкилкарбамодитиоаты.
7. Реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с селеноцианатом калия протекает в ацетонитриле при комнатной температуре с образованием 1,3-тиаселенол-2-илметилселеноцианата с выходом 97%. На основе этого соединения разработан способ получения бис(1,3-тиаселенол-2-илметил)диселенида с выходом 90%.

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

1. Amosova, S. V. Unexpected regioselective reactions of 2-bromomethyl-1,3-thiaselenole with dithiocarbamates. The first example of nucleophilic attack at selenium atom of seleniranium intermediate / S. V. Amosova, M. V. Penzik, V. A. Potapov, A. S. Filippov, V. A. Shagun, A. I. Albanov, T. N. Borodina, V. I. Smirnov // *Synlett*. – 2016. – V. 27, № 11. – P. 1653-1658.
2. Amosova, S. V. Reaction of 2-bromomethyl-1,3-thiaselenole with thiourea: en route to the first representatives of 2-(organylsulfanyl)-2,3-dihydro-1,4-thiaselenines / S. V. Amosova, I. A. Novokshonova, M. V. Penzik, A. S. Filippov, A. I. Albanov, V. A. Potapov // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58, № 46. – P. 4381-4383.
3. Amosova S. V. Cascade regio- and stereoselective reactions of 2-bromomethyl-1,3-thiaselenole with water and ethylene glycol: en route to the first representatives of polyfunctional 2,3-dihydro-1,4-thiaselenines / S. V. Amosova, Y. I. Rykunova, A. S. Filippov, M. V. Penzik, N. A. Makhaeva, A. I. Albanov, V. A. Potapov. // *J. Organometal. Chem.* – 2018. – V. 867. – P. 398-403.

4. Amosova, S. V. Regio- and stereoselective synthesis of a novel family of unsaturated compounds with the S–Se bond and their cyclization to 2,3-dihydro-1,4-thiaselenines / S. V. Amosova, A. S. Filippov, V. A. Potapov, M. V. Penzik, N. A. Makhaeva, A. I. Albanov // *Synthesis*. – 2019. – V. 51, № 8. – С. 1832-1840.
5. Amosova, S. V. Regio-and stereoselective synthesis of new ensembles of diversely functionalized 1,3-thiaselenol-2-ylmethyl selenides by a double rearrangement reaction. / S. V. Amosova, A. S. Filippov, N. A. Makhaeva, A. I. Albanov, V. A. Potapov // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – V. 16. – С. 515-523.
6. Амосова, С. В. Новая, сопровождающаяся перегруппировкой, реакция 2-(бромметил)-1,3-тиаселенола с фуран-2- и тиофен-2-карбоновыми кислотами / С. В. Амосова, М. В. Пензик, А. С. Филиппов, А. И. Албанов, В. А. Потапов. // *Журн. орган. химии*. – 2014. – Т. 50, № 11. – С. 1718-1720.
7. Амосова, С. В. Неожиданная реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с образованием бис[(Z)-2-(винилсульфанил)этилен]диселенида / С. В. Амосова, А. С. Филиппов, В. А. Потапов, М. В. Пензик, А. И. Албанов // *Журн. орган. химии*. – 2017. – Т. 53, № 12. – С. 1842-1844.
8. Потапов, В. А. Селективный синтез 1,3-тиаселенол-2-илметилселеноционата / В. А. Потапов, А. С. Филиппов, С. В. Амосова // *Журн. орган. химии*. – 2018. – Т. 53, № 12. – С. 1842-1844.
9. Филиппов А. С. Синтез 2,3-дигидро-1,4-тиаселенин-2-ил O-замещенных карбоновых кислот // VII Всероссийская конференция молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием по химии и наноматериалам «Менделеев-2013». – 2-5 апреля 2013. – Санкт-Петербург, Россия. – 2013. – С. 273-274.
10. Пензик, М. В. Синтетический потенциал 2-галогенметил-1,3-тиаселенолов – продуктов присоединения дигалогенидов селена к дивинилсульфиду / М. В. Пензик, А. С. Филиппов, Ю. И. Рыкунова, В. А. Потапов, С. В. Амосова // XXVII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» («РЕАКТИВ–2013»). – 21-24 октября 2013 г. – г. Иркутск. – 2013. – С. 52.
11. Potapov, V. A. Comparison of the reactivity of analogous sulfur, selenium and tellurium compounds. Influence of the chalcogen atom on the course of reactions / V. A. Potapov, S. V. Amosova, M. V. Musalov, M. V. Penzik, M. V. Musalova, V. A. Panov, A. S. Filippov, R. S. Ishigeev, E. O. Kurkutov, A. G. Khabibulina, E. V. Abramova, S. A. Zhiveteva // 26<sup>th</sup> International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur – ISOCS-26. 24-26 August 2014, Istanbul, Turkey. – P. 35.
12. Филиппов, А. С. Новая региоселективная реакция 2-бромметил-1,3-тиаселенола с карбоновыми кислотами / А. С. Филиппов, М. В. Пензик, С. В. Амосова, В. А. Потапов // Международная научная конференция

«Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015». – 18-22 мая 2015 г. – г. Иркутск. – 2015. – С. 221-222.

13. Потапов, В. А. Эффективные синтетические подходы к халькогенорганическим соединениям с потенциальной биологической активностью на основе галогенидов халькогенов / В. А. Потапов, С. В. Амосова, М. В. Мусалов, М. В. Мусалова, Е. О. Куркутов, Р. С. Ишигеев, А. Г. Хабибулина, А. С. Филиппов, М. В. Пензик, С. А. Живетьева, Л. А. Иванова // Тез. докл. Второго междисциплинарного симпозиума и молодежного форума по медицинской, органической и биологической химии «МОБИ-Хим2015». – Новый Свет, Крым, Россия. – 2015. – С. 54.

*Автор бесконечно благодарен своему учителю, д.х.н., профессору Светлане Викторовне Амосовой, идеи которой заложены в основу настоящих исследований и без которой данная работа не могла бы состояться.*

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