



Politechnika Wroclawska

---

Wydział Chemiczny  
Zakład Chemii Organicznej

**RAFAŁ LISIAK**

Badanie wpływu elementów struktury  
wybranych związków selenoorganicznych  
na ich reaktywność

Promotor:

**Prof. dr hab. inż. Jacek Młochowski**

Wrocław 2009



## PODZIĘKOWANIA

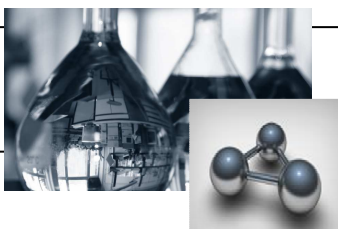
*Panu prof. dr hab. inż. Jackowi Młochowskiemu  
dziękuję za pomoc, cenne rady i serdeczność,  
które zawsze towarzyszyły mi w czasie  
naszej współpracy.*

*Panu dr inż. Jerzemu Palusowi dziękuję  
za życzliwą opiekę, wsparcie  
i wszechstronną pomoc, której nigdy nie odmówił.*

*Mojej koleżance Monice Prokopowicz  
- dziękuję.*

*Dziękuję również za pomoc  
pracownikom Centralnego Laboratorium  
oraz Pracowni Badań Strukturalnych NMR:*

*Pani inż. Elżbiecie Mróz  
Panu mgr inż. Pawłowi Dąbrowskiemu  
Panu dr Sławomirowi Paluchowi,  
którzy przyczynili się  
do realizacji niniejszej pracy.*



# SPIS TREŚCI

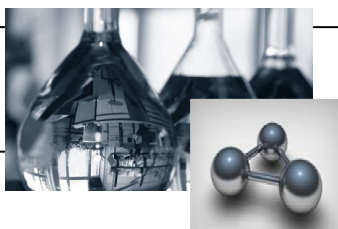
## Spis treści

|  |    |
|--|----|
| Wykaz skrótów .....  | 9  |
| 1. Wstęp .....   | 10 |
| 2. Studia literaturowe.....  | 14 |
| 2.1. Zastosowanie związków selenaheterocyklicznych w syntezie organicznej..... | 14 |
| 2.1.1. Wprowadzenie .....  | 14 |
| 2.1.2. Reakcje wykorzystujące deselenenylację.....                             | 14 |
| 2.1.3. Katalizatory i reagenty w reakcjach utleniania.....                     | 19 |
| 2.2. Aktywność biologiczna związków selenoorganicznych. ....                   | 25 |
| 2.2.1. Wprowadzenie. ....  | 25 |
| 2.2.2. Aktywność biologiczna benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów.....         | 26 |
| 2.2.3. Aktywność biologiczna diselenidów dialkylowych i diarylowych.....       | 31 |
| 2.2.4. Aktywność biologiczna selenidów dialkylowych i diarylowych.....         | 33 |
| 2.3. Związki selenoorganiczne o właściwościach nad- i półprzewodzących. ....   | 34 |
| 2.3.1. Wprowadzenie. ....  | 34 |
| 2.3.2. Wybrane metody syntezy.....   | 35 |
| 2.4. Synteza cyklicznych selenenamidów .....                                   | 39 |
| 2.4.1. Wprowadzenie .....  | 39 |
| 2.4.2. Synteza benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów.....                       | 39 |
| 2.4.3. Synteza 1,2,4-benzoselenadiazin-3(4 <i>H</i> )-onów. ....               | 43 |
| 2.4.4. Synteza 1,3,2-benzodiselenazoli.....                                    | 43 |
| 2.4.5. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli .....                    | 44 |
| 2.5. Reaktywność pierścieni selenaheterocyklicznych .....                      | 46 |
| 2.5.1. Wprowadzenie .....  | 46 |
| 2.5.2. Reakcje przebiegające na atomie węgla.....                              | 46 |
| 2.5.3. Reakcje przebiegające na heteroatomach .....                            | 48 |
| 2.5.4. Reaktywność podstawników pierścienia selenaheterocyklicznego .....      | 55 |
| 3. Badania własne.....   | 58 |
| 3.1. Wprowadzenie.....   | 58 |

|   |    |
|---|----|
| 3.2. Synteza związków modelowych.....   | 59 |
| 3.2.1. Synteza benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów.....  | 59 |
| 3.2.2. Synteza 1,3,2-benzodiselenazoli.....   | 62 |
| 3.2.3. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli.....  | 63 |
| 3.2.4. Synteza benzo[ <i>b</i> ]selenofen-3(2 <i>H</i> )-onów.....  | 65 |
| 3.3 Reakcje benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów z <i>S</i> -nukleofilami.....  | 67 |
| 3.3.1. Wprowadzenie.....  | 67 |
| 3.3.2. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów z benzylotiolem.....                                    | 69 |
| 3.3.3. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów z tiofenolem.....                                       | 73 |
| 3.3.4. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów z 2-naftylotiolem.....                                  | 74 |
| 3.3.6. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów z kwasem 2-merkaptooctowym.....                         | 76 |
| 3.3.7. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów z 2-merkptoetanołem.....                                | 77 |
| 3.3.7. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów z 1,2-etanoditiolem.....                                | 78 |
| 3.3.8. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów z siarkowodorem.....                                    | 80 |
| 3.3.9. Badanie wpływu rozpuszczalnika i pH na produkt reakcji tiolizy.....  | 82 |
| 3.3.10. Analiza wpływu struktury benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-onów na wynik tiolizy wiązania selenenamidowego..... | 84 |
| 3.4. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z <i>S</i> -nukleofilami.....  | 86 |
| 3.4.1. Wprowadzenie.....  | 86 |
| 3.4.2. Reakcje wybranych 1,3,2-benzodiselenazoli z tiolami.....   | 87 |
| 3.4.3. Reakcje wybranych 1,3,2-benzodiselenazoli z siarkowodorem.....   | 88 |
| 3.5 Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z <i>S</i> -nukleofilami.....                                      | 88 |
| 3.5.1. Wprowadzenie.....  | 88 |
| 3.5.2. Reakcje wybranych 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z tiolami.....  | 89 |
| 3.5.3. Reakcje wybranych 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z siarkowodorem.....                                  | 91 |
| 3.6. Reakcje cyklicznych selenenamidów z <i>O</i> -nukleofilami.....  | 92 |
| 3.6.1. Wprowadzenie.....  | 92 |
| 3.6.2. Hydroliza zasadowa cyklicznych selenenamidów.....  | 93 |
| 3.6.3. Hydroliza kwasowa cyklicznych selenenamidów.....   | 95 |
| 3.7. Reakcje cyklicznych selenenamidów z <i>N</i> -nukleofilami.....  | 98 |
| 3.7.1. Wprowadzenie.....  | 98 |
| 3.7.2. Reakcje cyklicznych selenenamidów z alkilo- i arylohydrazynami.....  | 99 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.7.3. Reakcje cyklicznych selenenamidów z różnymi <i>N</i> -nukleofilami .....              | 109 |
| 3.8. Reakcje cyklicznych selenenamidów z <i>Se</i> - i <i>Te</i> -nukleofilami .....         | 110 |
| 3.8.1. Wprowadzenie .....  | 110 |
| 3.8.2. Reakcje cyklicznych selenenamidów z <i>Se</i> -nukleofilami.....                      | 111 |
| 3.8.3. Reakcje cyklicznych selenenamidów z <i>Te</i> -nukleofilami .....                     | 116 |
| 3.9. Reakcje cyklicznych selenenamidów z <i>C</i> -nukleofilami .....                        | 118 |
| 3.9.1. Wprowadzenie .....  | 118 |
| 3.9.2. Reakcje ze związkami Grignarda.....   | 120 |
| 3.9.3. Reakcje z różnymi <i>C</i> -nukleofilami.....   | 125 |
| 3.10. Reaktywność benzo[ <i>b</i> ]selenofen-3(2 <i>H</i> )-onów .....                       | 129 |
| 3.10.1. Wprowadzenie .....   | 129 |
| 3.10.2. Reakcje benzo[ <i>b</i> ]selenofen-3(2 <i>H</i> )-onów z hydrazyną i hydroksyloaminą | 130 |
| 3.10.3. Tautomeria keto-enolowa 2-podstawionych  |     |
| 3-hydroksybenzo[ <i>b</i> ]selenofenów .....   | 133 |
| 4. Podsumowanie. ....  | 136 |
| 5. Wnioski .....   | 141 |
| 6. Część eksperymentalna .....   | 143 |
| 7. Literatura .....  | 199 |





## WYKAZ SKRÓTÓW

### Wykaz skrótów

AIBN – 2,2'-azobis(izobutyronitryl)

$\beta$ -CD –  $\beta$ -cyklodekstryna

BETS – bis(etylenoditio)tetraselenafulwalen

DMF – *N,N*-dimetyloformamid

GSH – glutation

GPx – peroksydaza glutationowa

HMPT – heksametylofosforotriamid

IBTP – jodek 4-(jodobutylo)trifenylfosfoniowy

MCPBA – kwas *m*-chloronadbenzoesowy

NADPH – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy

NBS – *N*-bromoimid kwasu bursztynowego

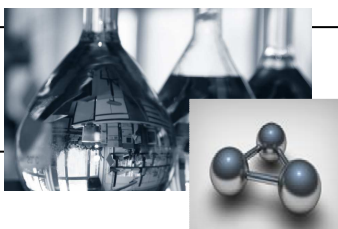
THF – tetrahydrofuran

TMTSF – tetrametylotetraselenafulwalen

TMS – grupa trimetylosililowa lub tetrametylosilan

TPHB – wodoronadtlenek *t*-butylu

Trx- tioredoksyna



# WSTĘP

## 1. Wstęp.

Początki chemii związków selenoorganicznych sięgają XIX w. W 1836 roku, 19 lat po odkryciu selenu przez Berzeliusa, Löwig dokonał syntezy diselenidu dietylowego<sup>1</sup> i od tego momentu rozpoczął się rozwój tego działu chemii. Pierwszymi otrzymanymi związkami były selenole (RSeH), selenidy (RSeR) i diselenidy (RSeSeR) alifatyczne. Ze względu na ich właściwości fizykochemiczne (duża lotność, nietrwałość) i toksyczność przez długi okres czasu nie poświęcano im należytej uwagi. Dopiero odkrycie przez Schwarza i Foltza, że selen jest jednym z mikroelementów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmów bakterii, ptaków i ssaków przyczyniło się do wzrostu zainteresowania organicznymi związkami selenu<sup>2</sup>.

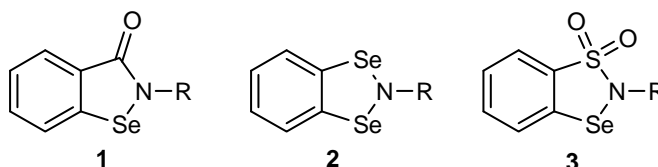
Lata 70. XX w. to czas ważnych odkryć w tej dziedzinie. Okazało się, że dwa bakteryjne enzymy: dehydrogenaza mrówczanowa<sup>3</sup> i reduktaza kwasu aminooctowego<sup>4</sup> zawierają selen. Ponadto odkryto, że w centrum aktywnym naturalnego antyutleniacza, peroksydazy glutationowej, znajduje się selenoaminokwas – selenocysteina<sup>5,6</sup> (obecnie znanych jest sześć enzymów, nie tylko bakteryjnych, zawierających selenocysteinę w centrum aktywnym: peroksydaza glutationowa, oksydaza jodotyroninowa, reduktaza tioredoksynowa, dehydrogenaza mrówczanowa, reduktaza glicynowa, hydrogenaza NiFeSe<sup>6a</sup>). W tym samym czasie opracowano nowe metody syntezy i stało się możliwe lepsze poznanie właściwości związków selenu – zwłaszcza tych, w których selen występuje na stopniu utlenienia +4. W wyniku tych badań okazało się, że organiczne związki selenu są o wiele mniej toksyczne niż jego pochodne nieorganiczne i wykazują różnorodną aktywność biologiczną<sup>7</sup>.

Pomimo że chemiczne właściwości elementarnego selenu są pod wieloma względami podobne do własności atomów siarki, to jednak istnieją znaczne różnice we właściwościach organicznych związków tych pierwiastków. Jedną z nich jest to, że selenole są silniejszymi nukleofilami niż tiole, co pociąga za sobą zróżnicowanie we właściwościach katalitycznych enzymów zawierających selen. Niższy potencjał redukcyjno-oksydacyjny selenocysteiny w porównaniu z cysteiną powoduje wzrost aktywności katalitycznej enzymów zawierających ten selenoaminokwas<sup>8</sup>.

Jednak zastosowanie związków selenoorganicznych nie ogranicza się tylko do wykorzystania ich w badaniach biologicznych. Odgrywają one poważną rolę także w nowoczesnej syntezie organicznej<sup>9,10</sup>, fotografii<sup>11</sup>, technologii półprzewodników<sup>12-15</sup> i chemii ligandów<sup>16</sup>.

Wśród organicznych połączeń selenu na szczególną uwagę zasługują związki posiadające wiązanie selenenamidowe (Se-N) będące częścią układu heterocyklicznego. Selenenamidy o budowie łańcuchowej charakteryzują się nietrwałością i nie są opisane w literaturze za wyjątkiem selenenamidu naniesionego na matrycę krzemionkową<sup>17</sup> oraz *N*-(fenyloseleno)diizopropylaminy, w której wiązanie selen-azot jest zabudowane grupami izopropylowymi<sup>18</sup>.

Najważniejszymi przedstawicielami cyklicznych selenenamidów są benzisoselenazol-3(2*H*)-ony **1** oraz ich pochodne o wzorach **2** i **3** powstałe przez modyfikacje pierścienia heterocyklicznego z zachowaniem wiązania selen-azot. Syntezy tych związków były projektowane i opracowywane głównie ze względu na ich spodziewaną aktywność biologiczną i zdolność przenoszenia atomu tlenu od wodoronadtlenków do substratów organicznych. Reakjom z udziałem pierścienia selenaheterocyklicznego nie poświęcono jak dotąd większej uwagi.



Rysunek 1.1. Cykliczne selenenamidy.

Zainteresowanie selenenamidami bierze się z jednej strony z ich właściwości biologicznych, gdyż są wykorzystywane jako modyfikatory procesów komórkowych, wykazują działanie przeciwwirusowe, a ponadto są mimetykami peroksydazy glutationowej odpowiedzialnej za niszczenie nadtlenków w organizmie.<sup>19-21</sup> Ta ostatnia właściwość stanowi szczególną inspirację do poszukiwań, w obrębie związków selenoorganicznych, organokatalizatorów zdolnych naśladować reakcje zachodzące w żywych komórkach. Znane też jest zastosowanie benzisoselenazol-3(2*H*)-onów jako inhibitorów syntazy tlenu azotu (NOS)<sup>22,23</sup> i reduktorów nadtlenków azotu (PN)<sup>24</sup>.

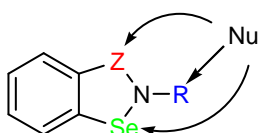
Drugim ważnym aspektem w pracach nad selenenamidami jest ich zachowanie się wobec różnych klas związków chemicznych, organicznych, jak i nieorganicznych. W porównaniu z szerokim zakresem badań biologicznych, prace dotyczące właściwości chemicznych selenenamidów znajdują się nadal w małym stopniu zaawansowania.

Wiadomo, że benzoselenazol-3(2*H*)-ony mogą być stosowane jako katalizatory w reakcjach utleniania, co było przedmiotem wielu prac prof. Jacka Młochowskiego i współpracowników<sup>25-27</sup>.

Wyjaśnienie znaczenia związków selenu w tych procesach wymaga sprecyzowania roli elementów struktury selenenamidów, które są odpowiedzialne za ich właściwości chemiczne gdyż dotychczasowa wiedza na ten temat jest fragmentaryczna i niepełna.

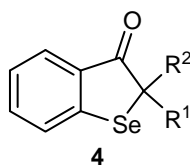
Wyniki licznych eksperymentów dotyczących wykorzystania związków selenu w reakcjach utleniania, a także potwierdzenie ich zdolności modyfikowania procesów komórkowych skłoniło mnie do zadania sobie pytania o chemię wybranej klasy związków selenoorganicznych, stąd też **celem pracy** było zbadanie wpływu budowy wybranych cyklicznych selenenamidów na ich reaktywność. Modyfikacja struktury badanych związków dotyczyła zarówno pierścienia, zawierającego wiązanie selenenamidowe (Se-N), jak i egzocyklicznych grup funkcyjnych.

Już pierwsze spojrzenie na polaryzację wiązania selenenamidowego powstałą na skutek dość znacznej różnicy elektroujemności atomów azotu (3,1) i selenu (2,5) pozwala wyciągnąć wniosek, że atom selenu jest jednym z centrów elektrofilowych cząsteczki. Projektując cząsteczkę substratu w taki sposób aby zawierała ona więcej konkurencyjnych centrów elektrofilowych mogłem przypuszczać, że modyfikacje strukturalne będą miały wpływ na jej właściwości chemiczne, zwłaszcza na zachowanie wobec odczynników o charakterze nukleofilowym takich jak woda, tiole, hydrazyna i jej pochodne, związki metaloorganiczne i inne.



Rysunek 1.2. Centra elektrofilowe w cząsteczce selenenamidu.

W niniejszej pracy postawiłem również pytanie, jak zmieniają się właściwości związku w przypadku zastąpienia wiązania selenenamidowego wiązaniem selenidowym (C-Se-C), co powinno skutkować utratą charakteru elektrofilowego przez atom selenu ale otwarło by to możliwość zbadania układów benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onowych **4**, którym jak dotąd poświęcono niewiele miejsca w literaturze<sup>28</sup>.



Rysunek 1.3. Benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-on.

Ważnym zadaniem była także synteza wybranych układów selenaheterocyklicznych. Dotyczyło to w takim samym stopniu znalezienia nowych, jak i udoskonalenia już istniejących metod zamykania pierścienia zawierającego atom selenu oraz wprowadzenia różnych grup funkcyjnych związanych z atomem azotu.

Oczekiwałem, że uzyskane rezultaty poszerzą wiedzę o chemii selenenamidów i związków pokrewnych a otrzymane w wyniku przeprowadzonych przemian produkty będą charakteryzować się być może nowymi, interesującymi właściwościami chemicznymi zwłaszcza jako reagenty, katalizatory przeniesienia tlenu i biologicznymi, jako imitatory peroksydaz i środki hamujące rozwój wirusów i patogennych mikroorganizmów.



# STUDIA LITERATUROWE

## 2. Studia literaturowe.

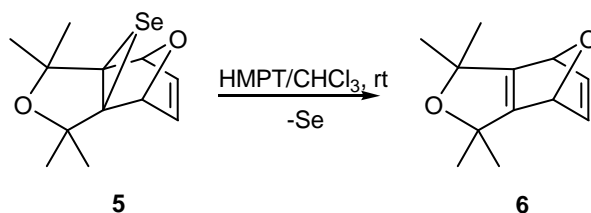
### 2.1. Zastosowanie związków selenaheterocyklicznych w syntezie organicznej.

#### 2.1.1. Wprowadzenie.

W ostatnich dekadach wzrasta zainteresowanie wykorzystaniem związków selenoorganicznych jako reagentów lub katalizatorów. Znajdują one zastosowanie głównie w syntezie związków, których cząsteczka nie zawiera atomu selenu. Spośród licznych przykładów reakcji wykorzystujących organiczne połączenia selenu, tylko w niewielu przypadkach występują one w postaci związków selenaheterocyklicznych. Pomimo tego ich rola jest znacząca i warta zainteresowania. Reakcje z udziałem związków selenu można podzielić na dwie grupy. Pierwsza z nich obejmuje przemiany zachodzące z wbudowaniem selenu pod działaniem różnych nukleofili, w warunkach termicznych lub redukujących, rzadziej fotochemicznych. Do drugiej zalicza się reakcje, w których selen odgrywa rolę czynnika przenoszącego tlen.

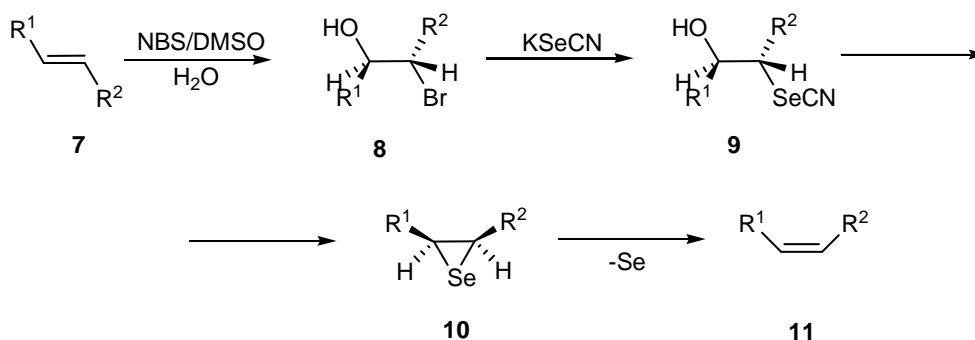
#### 2.1.2. Reakcje wykorzystujące deselenenylację.

Trójczłonowe związki heterocykliczne zawierające atom selenu charakteryzują się zwykle nietrwałością, zwłaszcza w podwyższonej temperaturze. Ta cecha została wykorzystana w syntezie wielu związków, zwłaszcza stereospecyficznej transformacji eposkydów do alkenów, syntezie cykloalkinów o naprężonych pierścieniach, sterycznie zatłoczonych alkenów i związków azometinowych<sup>29,30</sup>. Przykładem może być rozkład trwałego seleniranu **5** pod wpływem HMPT w chloroformie do odpowiedniego alkenu **6** (Schemat 2.1)<sup>31,32</sup>.



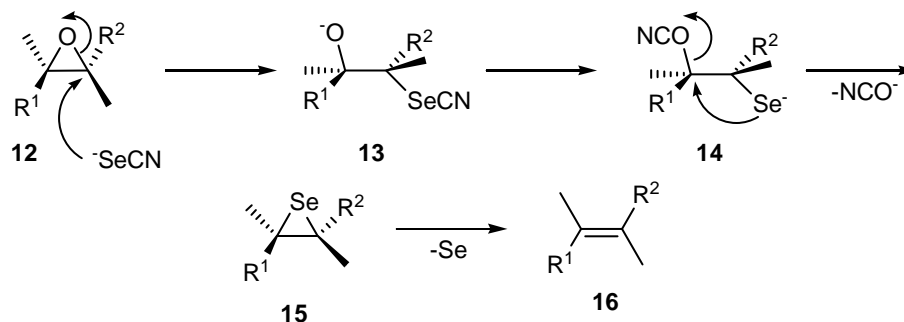
Schemat 2.1. Synteza pochodnej 7-oksa-bicyklo[2.2.1]hepta-2,5-dienu.

Deselenylacja seleniranów, będących produktami pośrednimi, wykorzystywana jest jako etap w dwóch bardzo ważnych reakcji: izomeryzacji alkenów (Schemat 2.2) i stereoselektywnej deoksygenacji oksiranów (Schemat 2.3). Działając na bromohydrynę **8** (otrzymaną z alkenu o zadanej konfiguracji **7**) anionem selenocyjankowym uzyskuje się  $\beta$ -hydroksyselenocyjanek **9**, który w środowisku zasadowym tworzy seleniran **10** ulegający deselenylacji do alkenu o odwróconej konfiguracji **11**<sup>33</sup>.



Schemat 2.2. Mechanizm izomeryzacji alkenów.

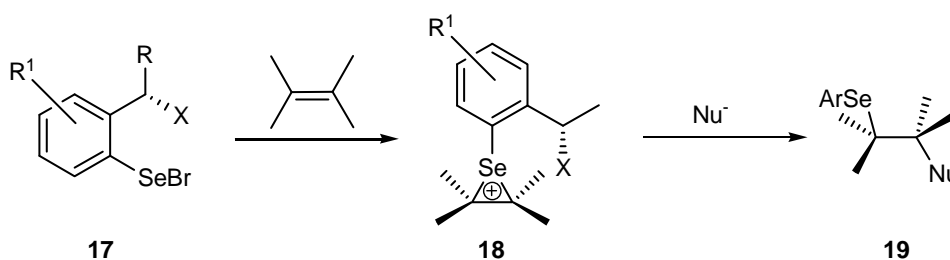
Z kolei gdy oksiran **12** jest poddawany działaniu anionu selenocyjankowego, przez eliminację anionu izocyjanianowego z produktu pośredniego **14** powstaje seleniran **15**. Rezultatem deselenylowania jest odpowiedni alken **16** (Schemat 2.3)<sup>34,35</sup>.



Schemat 2.3. Przekształcenie oksiranów w alkeny z wykorzystaniem seleniranów.

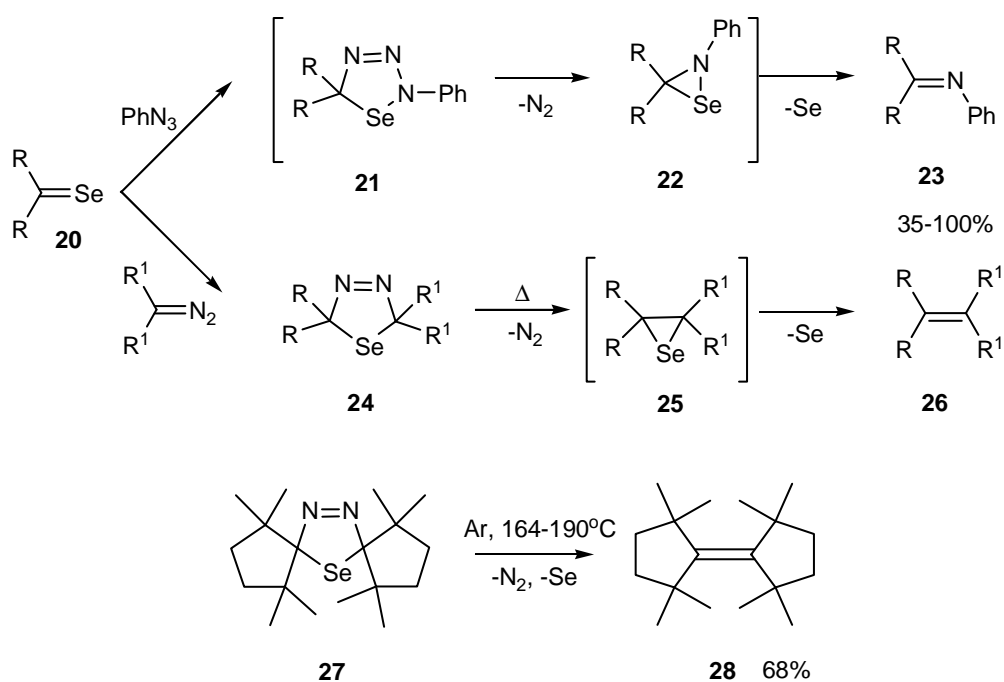
Addycja elektrofilowego selenobromku **17** (powstałego *in situ* przez rozszczepienie wiązania diselenidowego bromem w obecności AgOTf) do wiązania

podwójnego skutkuje wytworzeniem kationu seleniranowego **18**. Atak nukleofila prowadzi do addycji typu *anti* i utworzenia selenidu **19** (Schemat 2.4), który może następnie pełnić rolę użytecznego budulca w syntezie związków optycznie czynnych <sup>36</sup>.



Schemat 2.4. Wykorzystanie związków chiralnych selenobromków jako chiralnych pomocników.

Reakcja eliminacji selenu i azotu z selenotriazoli i selenodiazoli znalazła również zastosowanie w syntezie alkenów i związków azometinowych. Azydek fenylu tworzy z selenem **20** nietrwały selenotriazol **21** ulegający natychmiastowemu przekształceniu w selenoazirydynę **22**. Zasada Schiffa **23** powstaje z **22** w rezultacie eliminacji selenu <sup>37,38</sup>. Selenodiazolina **24** znakomicie nadaje się jako substrat do otrzymania alkenów posiadających zabudowane sterycznie (np. **28**) wiązanie podwójne. Reakcja przebiega przez stadium nietrwałego seleniranu **25** (Schemat 2.5).

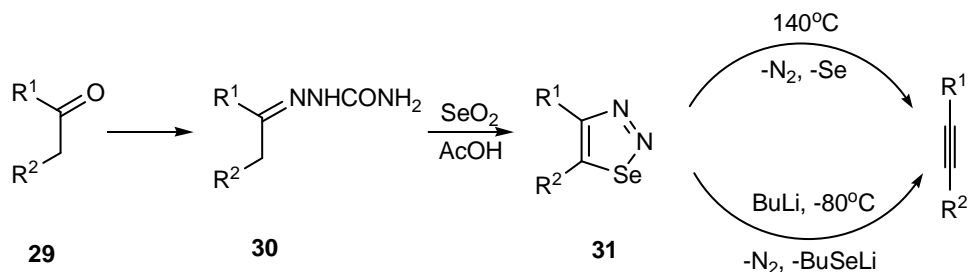


Schemat 2.5. Syntetyczne zastosowanie selenów.

Termiczny lub fotochemiczny rozkład 1,2,3-selenodiazoli **31** z jednoczesnym wydzieleniem selenu i/lub cząsteczki azotu był szeroko badany w aspekcie wykorzystania

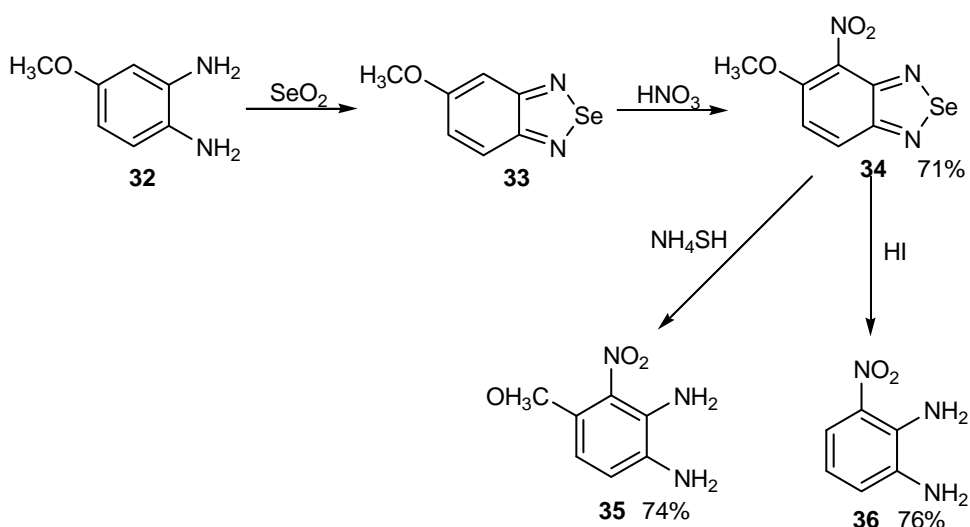


go do syntezy alkinów <sup>30</sup>. Łatwo dostępne semikarbazydy **30** odpowiednich ketonów **29** reagują z dwutlenkiem selenu tworząc 1,2,3-selenadiazole **31**. Przekształcenie ich do alkinów może odbywać się na drodze termolizy lub rozkładu pod wpływem butyllitu (Schemat 2.6) <sup>39-42</sup>.



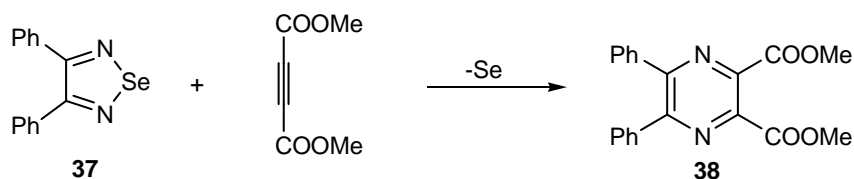
Schemat 2.6. Synteza alkinów z 1,2,3-selenadiazoli.

2,1,3-Benzoselenadiazole (np. **33**) stanowią grupę związków użytecznych w syntezie *N*-alkilo-1,2-fenylendiamin, 3-nitro-1,2-fenylendiamin, 3,4-diamino-2-nitrofenoli i 5-nitrochinoksalin <sup>43-49</sup>. Uzyskuje się je z 1,2-fenylendiamin i dwutlenku selenu. Reduktywna deselenenylacja 2,1,3-benzoselenadiazoli jest głównym etapem syntezy (Schemat 2.7). Najczęściej w roli reduktora występuje wodorosiarczek amonu.



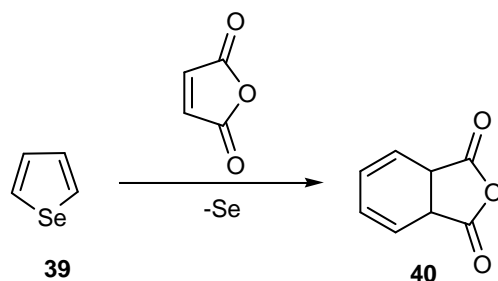
Schemat 2.7. Zastosowanie 2,1,3-benzoselenadiazoli w syntezie pochodnych benzenu.

Cykloaddycja [1,4] aktywowanego dienofila do układu 2,1,3-selenadiazolu wraz z towarzyszącą deselenenylacją jest dogodną metodą budowania pierścieni azaaromatycznych. W ten sposób można uzyskiwać pochodne np. pirazyny **38**, trudno dostępne innymi ścieżkami (Schemat 2.8)<sup>50</sup>.



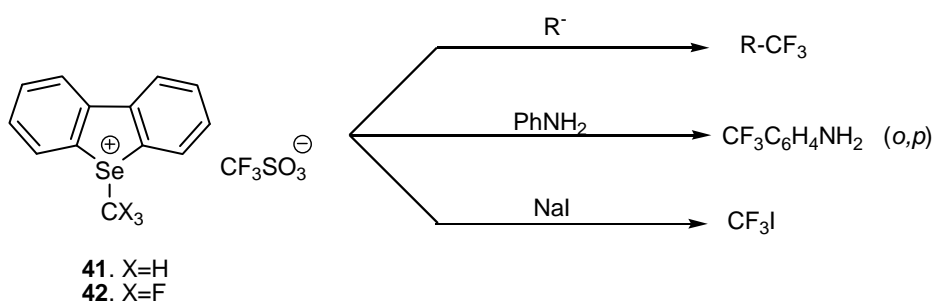
Schemat 2.8. Zastosowanie 2,1,3-benzoselenadiazoli w syntezie pochodnych pirazyny.

Stabilny pod względem termodynamicznym selenofen **39** także ulega cykloaddycji [1,4] - deselenenyłowaniu. Ogrzewając go z bezwodnikiem maleinowym powstaje dien **40** (Schemat 2.9)<sup>51</sup>. Z kolei działając na selenofen związkiem Grignarda w obecności chlorku niklu(II) jako katalizatora następuje otwarcie pierścienia powiązane z deselenenylacją i tworzą się *s-cis*-1,3-butadieny<sup>52</sup>.



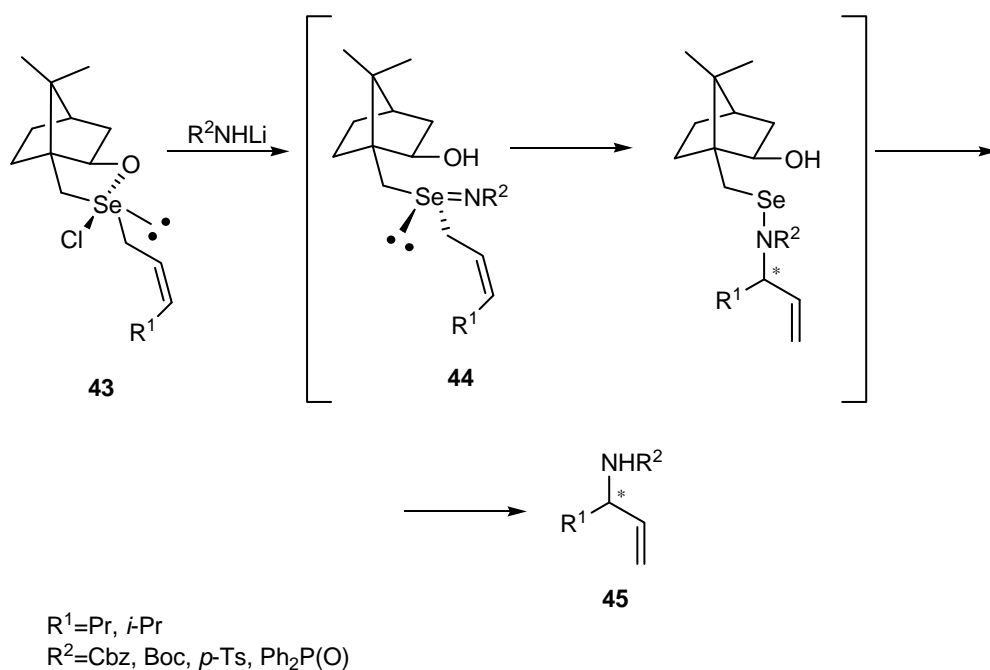
Schemat 2.9. Synteza pochodnej 1,3-butadienu.

Sól trifluorometanosulfonowa **41** jest aktywnym czynnikiem metylującym, nawet w obecności wody. Związek **42** wykorzystywany jest do wprowadzania grupy trifluorometylowej (Schemat 2.10).<sup>53-56</sup>



Schemat 2.10. Sole seleniowe jako czynniki metylujące.

Stwierdzono, że cykliczne, chiralne selenenurany **43** w reakcji z solą litową amidu tworzą seleninimidy **44** z jednoczesną retencją konfiguracji. Produktem przegrupowania [2,3]-sigmatropowego tych produktów pośrednich są *N*-zablokowane amidy **45** powstające z nadmiarem do 93% ee<sup>57</sup>.

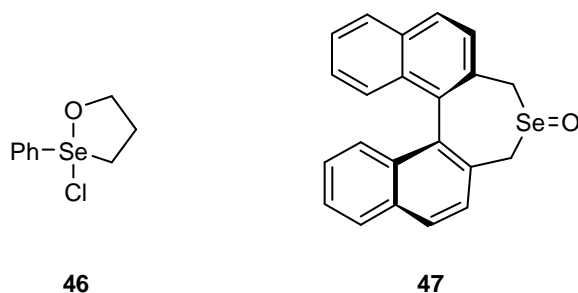


Schemat 2.11. Synteza chiralnych amidów.

### 2.1.3. Katalizatory i reagenty w reakcjach utleniania.

Przez wiele lat nieheterocykliczne związki selenu takie jak selenotlenki, kwas benzenoseleninowy, jego bezwodnik i analogi znajdowały zastosowanie w syntezie jako stechiometryczne reagenty w reakcjach utleniania różnych grup funkcyjnych. Duże zużycie reagenta w jednostkowej operacji, wysoka cena i praktycznie brak możliwości regeneracji spowodowały, że ich znaczenie jest obecnie niewielkie. Wyjątkiem jest dwutlenek selenu, który wciąż posiada szerokie zastosowanie.<sup>60</sup>

Chloroselenuran **46** i chiralny selenotlenek **47** zostały ostatnio opisane jako stechiometryczne utleniacze sulfidów do sulfotlenków, odznaczające się co prawda wysoką chemoselektywnością, ale niską stereoselektywnością<sup>61-62</sup>.



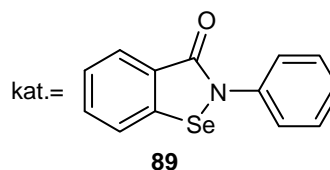
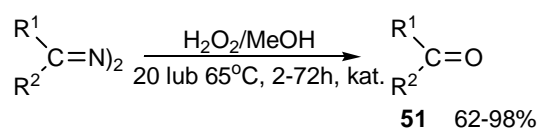
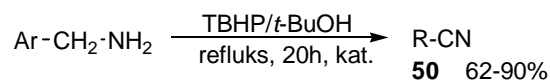
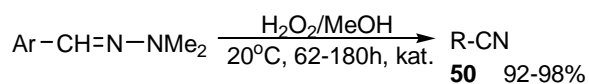
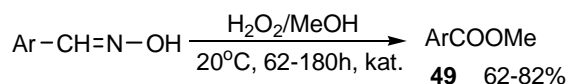
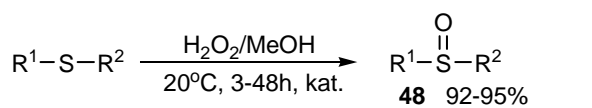
Rysunek 2.1 Utleniacze stechiometryczne.

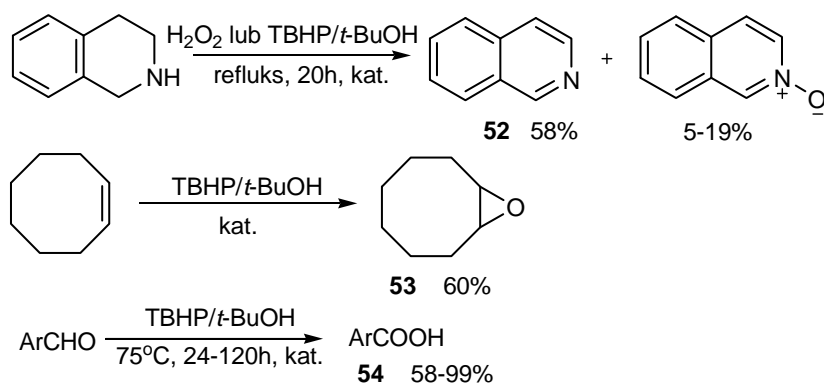
Obecnie wzrasta zainteresowanie związkami selenoorganicznymi jako katalizatorami w reakcjach utleniania, w których rolę stechiometrycznego utleniacza pełni 30% roztwór nadtlenu wodoru lub wodoronadtlenek *t*-butylu (TBHP). Najefektywniejszymi i najczęściej stosowanymi katalizatorami są diselenidy diarylowe lub benzisoselenazol-3(2*H*)-ony użyte w ilości 5% molowych w stosunku do substratu.<sup>60,63</sup>

Niektóre związki będące mimetykami peroksydazy glutationowej (np. 2-fenylbenzisoselenazol-3(2*H*)-on – ebselen), wykazujące oddziaływanie z aktywnymi formami tlenu w żywych komórkach, zastosowane jako katalizatory w nieenzymatycznych reakcjach utleniania tioli takich jak *N*-acetylcysteina, butanotiol czy oktanotiol za pomocą H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dało niesatysfakcjonujące wyniki <sup>64</sup>. Z drugiej strony, pochodna kamfory posiadająca fragment selenenamidowy efektywnie katalizuje utlenianie benzyliotolu do disulfidu dibenzylowgo<sup>65</sup>.

Badania przeprowadzone w Zakładzie Chemii Organicznej PWr dowiodły, że ebselen jest wszechstronnym katalizatorem reakcji utleniania działaniem nadtlenu wodoru lub wodoronadtlenku *t*-butylu jako utleniaczy stechiometrycznych.

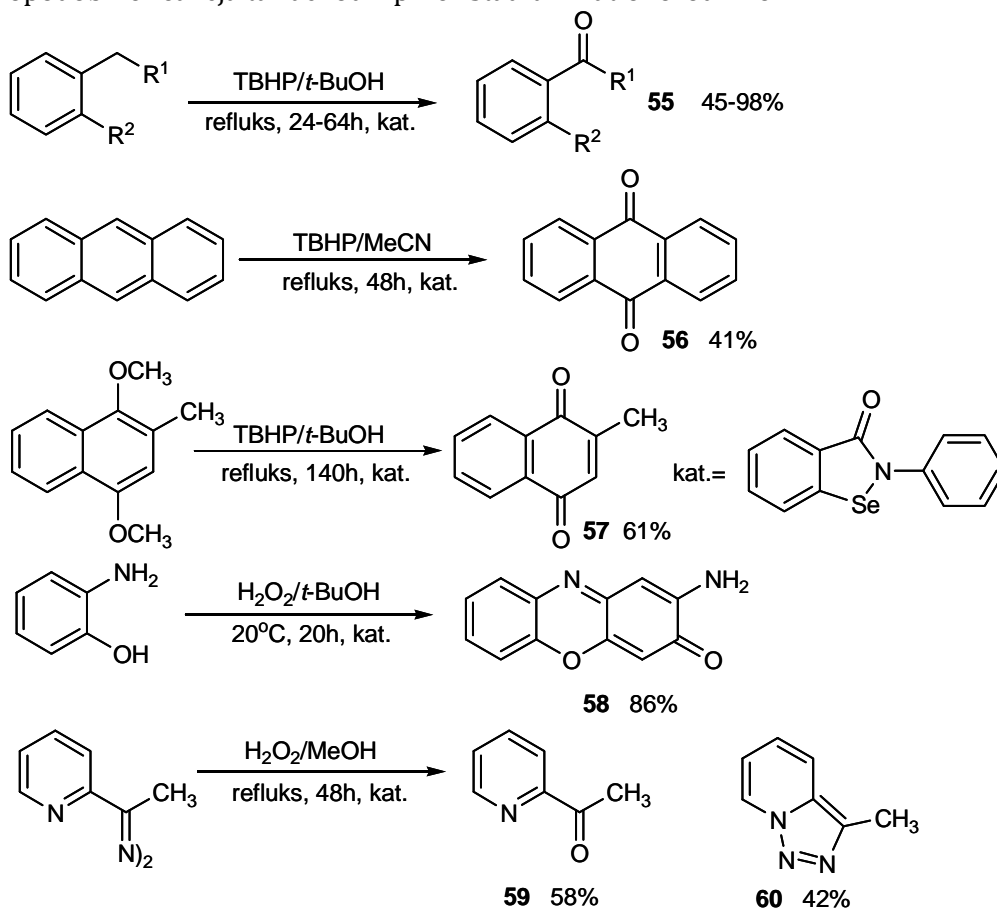
Ebselen był testowany w reakcjach selektywnego utleniania sulfidów do sulfotlenków **48** <sup>66</sup>, oksymów do estrów **49** (w obecności pierwszo- lub drugorzędowego alkoholu)<sup>67</sup>, *N,N*-dimetylohydrazonów lub benzyloamin do nityrłów **50**<sup>69,70</sup>, przekształcania azyn do wyjściowych ketonów **51**<sup>67</sup>, dehydrogenacji tetraizochinoliny do izochinoliny **52**<sup>69</sup>, epoksydacji cyklooktenu do epoksydu **53**<sup>70</sup> i utleniania aromatycznych aldehydów do kwasów karboksylowych **54** (Schemat 2.12)<sup>71</sup>. Wszystkie wymienione reakcje charakteryzują się wysoką wydajnością i nieskomplikowanymi procedurami. Wyniki i warunki reakcji sugerują, że zachodzą one według mechanizmu jonowego.





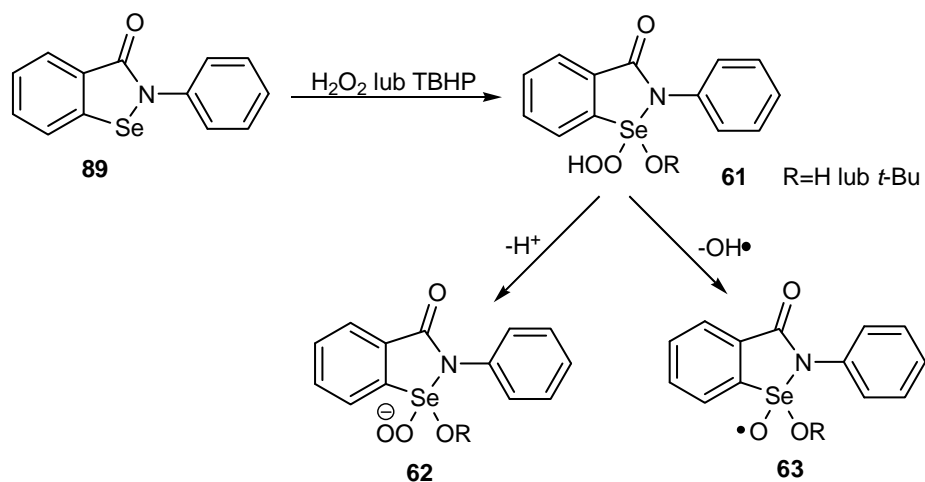
Schemat 2.12. Reakcje utleniania katalizowane przez ebselen.

Utlenianie alkiłoarenow do alkiłaryloketonów **55**<sup>67</sup>, antracenu do antrachinonu **56**, 2-metylo-1,4-dimetoksynaftalenu do 2-metylo-1,4-naftochinonu **57**<sup>72</sup> i oksydacyjne sprzężanie 2-aminofenolu do fenoksaziny **58**<sup>73</sup> z użyciem TBHP i ebselenu jako katalizatora daje podobne wyniki jak to z zastosowaniem jednoelektronowych utleniaczy takich jak sole Ce(IV), Ag(II) lub Mn(II). Ponadto utlenianie pochodnej 2-acetylopirydyny prowadzi do oczekiwanego ketonu **59** powstającego wraz z triazolem **60** (Schemat 2.13)<sup>67</sup>. Ten wynik otrzymano również, gdy utleniaczem był azotan cerowo-amonowy. Prawdopodobnie reakcja ta zachodzi przez stadium kationorodników.



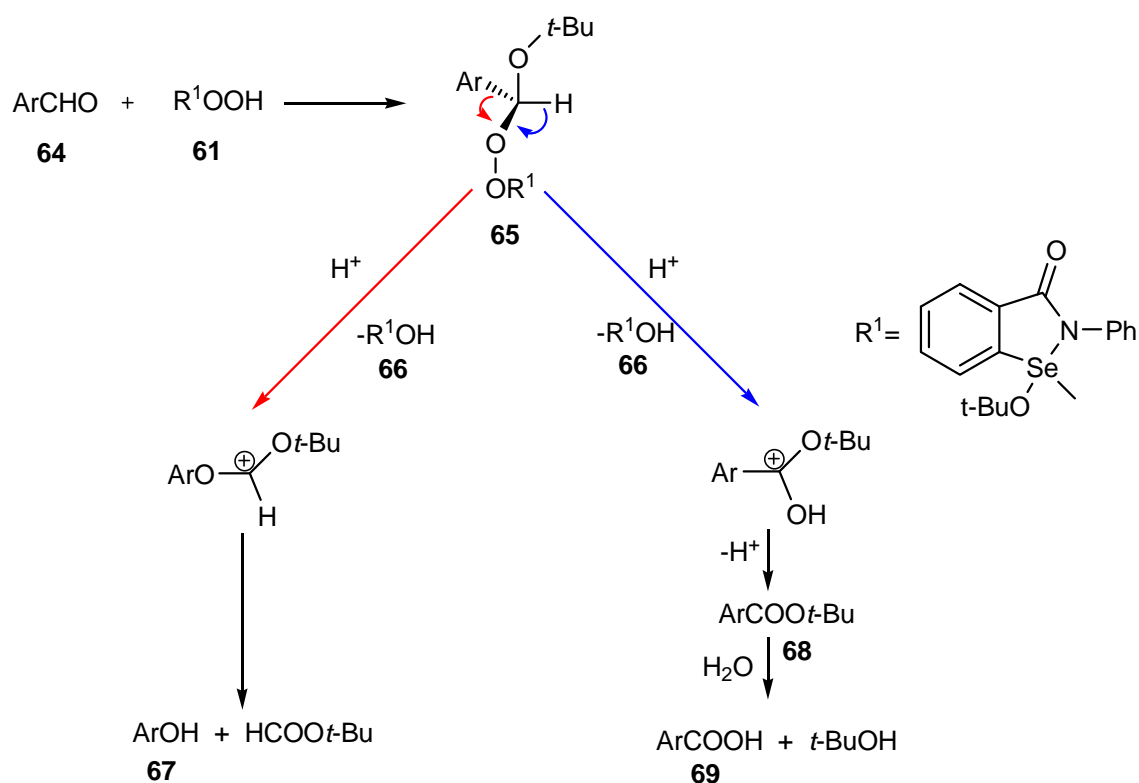
Schemat 2.13. Reakcje utleniania katalizowane przez ebselen c.d.

Działanie wodoronadtlenku na ebselen **89** skutkuje powstaniem produktu pośredniego jakim prawdopodobnie jest hydroperoksyseleuran **61**<sup>71</sup>, z którego mogą tworzyć się dwie aktywne formy – anion **62** lub rodnik **63** (Schemat 2.14).



Schemat 2.14. Tworzenie się aktywnych form hydroperoksyseleuranu.

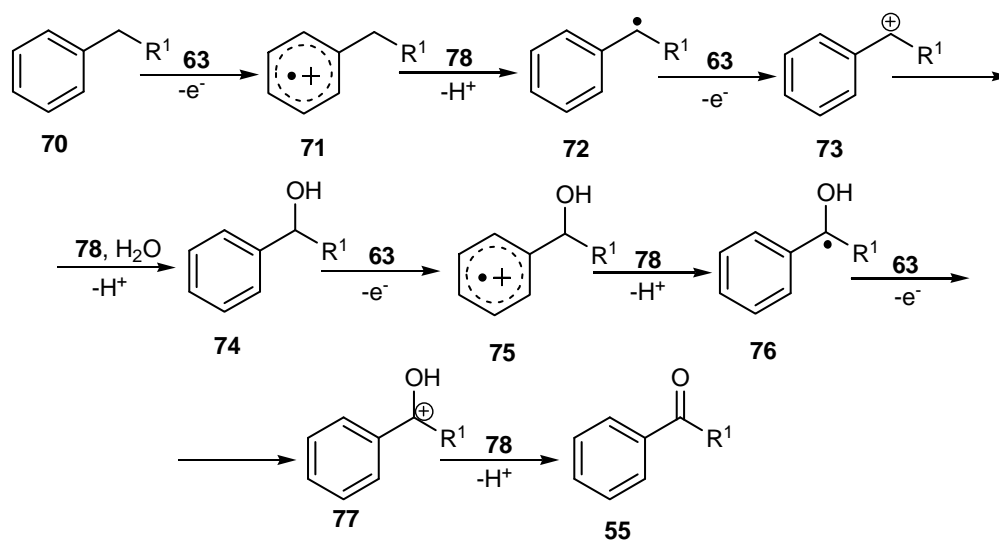
Rola ebselenu jako katalizatora w reakcji przebiegającej według mechanizmu jonowego została przedstawiona na przykładzie utleniania aldehydu aromatycznego do odpowiedniego kwasu (Schemat 2.15)<sup>71</sup>.

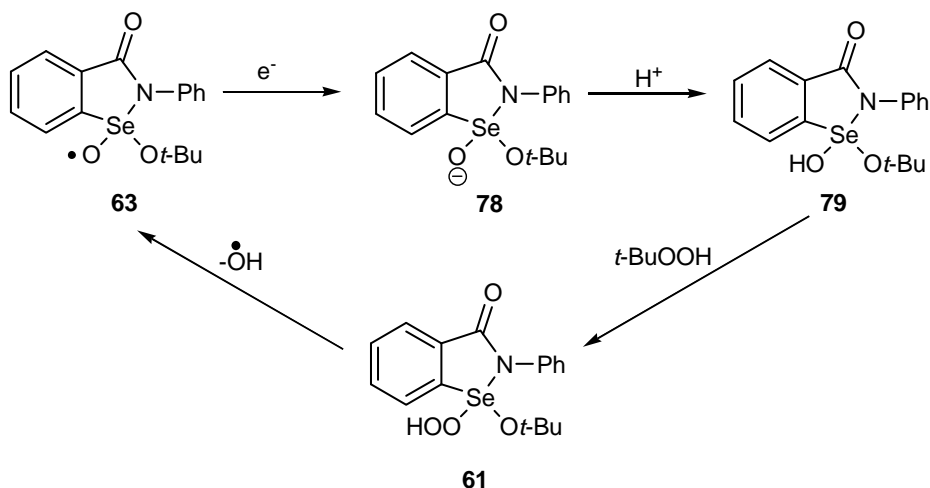


Schemat 2.15. Mechanizm utleniania aldehydów arylowych.

Pierwszym etapem jest addycja hydroperoksyselenuranu **61** do związku karbonylowego **64** z utworzeniem tetragonalnego produktu **65**. Przegrupowanie Bayera-Villigera, które jest etapem determinującym szybkość reakcji, powinno zachodzić w wyniku migracji podstawnika arylowego do elektrofilowego atomu tlenu mostka nadtlenkowego z jednoczesnym zerwaniem wiązania O-O i utworzeniem selenuranu **66**. Zatem według tego mechanizmu produktem reakcji powinien być fenol **67**. Jednakże ze względu na efekty steryczne grup R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> znajdujących się w sąsiedztwie elektrofilowego atomu tlenu, migracja grupy arylowej jest utrudniona a faworyzowane jest przeniesienie anionu wodorkowego. W ten sposób wytłumaczyć można powstanie estru **68** i kwasu **69** jako ostatecznego produktu.

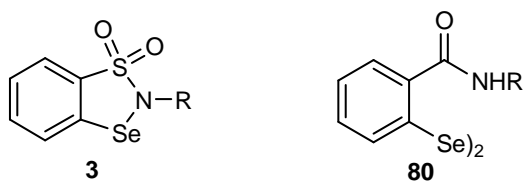
Utlennianie aktywnej grupy metylenowej w alkiloarenach do grupy karbonylowej jest przykładem reakcji zachodzącej wg mechanizmu wolnorodnikowego. Pierwszy etap zakłada przeniesienie elektronu z substratu **70** do utleniacza **63**, w wyniku czego tworzy się kation **71** i anion **78**. Deprotonowanie **71** przez **78** prowadzi do rodnika benzyłowego **72**, utlenianego do kationu benzyłowego **73**, który w obecności wody przekształca się w alkohol benzyłowy **74**. W następnych etapach tworzą się produkty pośrednie **75-77** i powstaje keton **55**. Te same produkty powstają w przypadku gdy substratem jest alkohol **74**<sup>74</sup>. Protonowanie **78** prowadzi do hydroksyselenuranu **79**, który jest następnie utleniany do hydroperoksyselenuranu **61** przez TBHP z jednoczesnym zregenerowaniem rodnika **63** (Schemat 2.16).





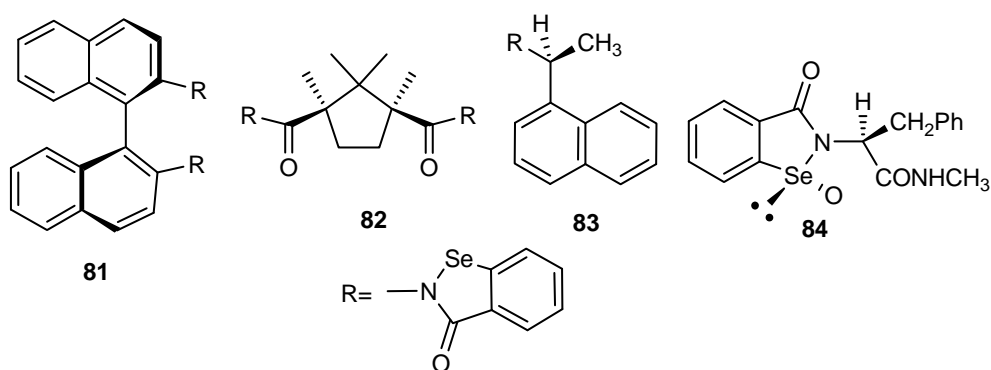
Schemat 2.16. Mechanizm utleniania grupy metylenowej.

1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli **3** są efektywnymi katalizatorami utleniania cykloalkanonów do kwasów cykloalkanokarboksylowych i 1,4-dimetoksynaftalenu do odpowiedniego chinonu<sup>75</sup>. Oprócz cyklicznych selenenamidów także ich otwartołańcuchowe analogi jakimi są diselenidy 2,2'-bis(karbamoilofenyłowe) **80** wykazują znaczącą aktywność katalityczną<sup>60,63</sup>.



Rysunek 2.2. Przykładowe katalizatory utleniania.

Oczekiwano, że chiralne benzisoselenazol-3(2*H*)-ony **81-84** powinny być katalizatorami stereoselektywnego utlenienia prochiralnych sulfidów. Niestety, nie zaobserwowano żadnego efektu stereochemicznego a produktami reakcji okazały się mieszaniny racemiczne sulfotlenków<sup>76</sup>.



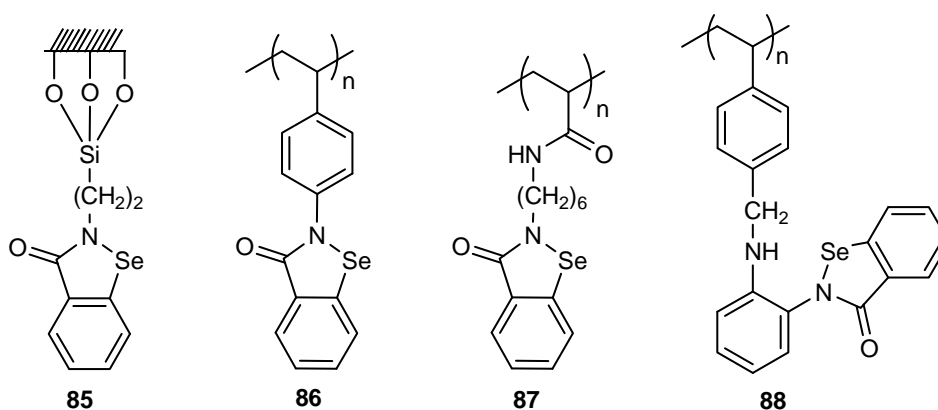
Rysunek 2.3. Chiralne benzisoselenazol-3(2*H*)-ony.



Coraz więcej uwagi poświęca się immobilizacji homogenicznych katalizatorów na nierozpuszczalnych nośnikach stałych, czego dowodem jest wzrastająca ilość publikacji na ten temat<sup>77-80</sup>.

W zespole prof. Młochowskiego opracowano metodę syntezy benzisoselenazol-3(2*H*)-onów immobilizowanych na nośniku krzemionkowym lub polimerowym. Związek **85** został otrzymany w wyniku hydrolizy produktu reakcji chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego z 3-aminopropylotrietoksylianem. Aktywność tego katalizatora potwierdzono w reakcjach utleniania sulfidów do sulfotlenków, alkiloarenów do alkiloaryloketonów i aldehydów aromatycznych do kwasów arenokarboksylovych. Jest ona na podobnym poziomie jak aktywność ebselenu. Katalizator w formie immobilizowanej jest łatwy do odzyskania z mieszaniny poreakcyjnej i może być powtórnie użyty<sup>81,82</sup>.

Z kolei ebselen osadzony na nośniku polietylenowym **86** uzyskano w reakcji 4-aminostyrenu z chlorkiem 2-(chloroseleno)benzoilowym. Podczas polimeryzacji produktu w obecności AIBN tworzył się ostatecznie ebselen immobilizowany na polietylenie **86**. Zsyntetyzowano również katalizatory o strukturach **87** i **88** wychodząc z chlorku 2-(chloroseleno)benzoilowego i odpowiednio funkcjonalizowanej heksyloaminy lub żywicy Merrifielda<sup>63</sup>.



Rysunek 2.4. Immobilizowane katalizatory selenoorganiczne.

## 2.2. Aktywność biologiczna związków selenoorganicznych.

### 2.2.1. Wprowadzenie.

Związki selenoorganiczne znane są już od XIX wieku, jednak zwiększone zainteresowanie nimi obserwuje się od lat 70. ubiegłego stulecia. Przez długi czas selen i

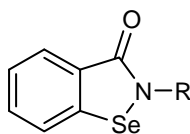
jego połączenia uważane były za silną truciznę, więc nie prowadzono badań nad ich użytecznością w biologii i biochemii.

Dopiero odkrycie w 1973 r., że dwa bakteryjne enzymy zawierają selen spowodowało wzmożenie prac nad zastosowaniem związków tego pierwiastka jako związków biologicznie czynnych<sup>4</sup>.

Okazało się ponadto, że połączenia organiczne selenu są o wiele mniej toksyczne niż nieorganiczne, co pogłębiło przekonanie o konieczności rozwoju chemii selenoorganicznej<sup>7</sup>. Kierunki tego rozwoju to przede wszystkim synteza związków i użycie ich jako antyutleniaczy, induktorów cytokin, czynników antyinfekcyjnych, inhibitorów enzymów czy immunomodulatorów. Na przykład cykliczny selenenamid – ebselen **89** może naśladować działanie peroksydazy glutationowej (GPx), jak i rozkładać nadtlenu azotu<sup>3-5</sup>. Stwierdzono również jego działanie przeciwnowotworowe wobec niektórych typów komórek nowotworów<sup>6-8</sup>. Z kolei różne *N*-podstawione pochodne ebselenu charakteryzują się działaniem przeciwwirusowym i antybakteryjnym.

Do związków selenoorganicznych posiadających aktywność biologiczną można zaliczyć:

1. pochodne benzisoselenazol-3(2*H*)-onów, o ogólnym wzorze

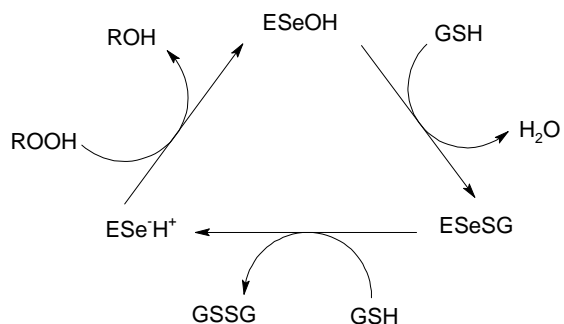
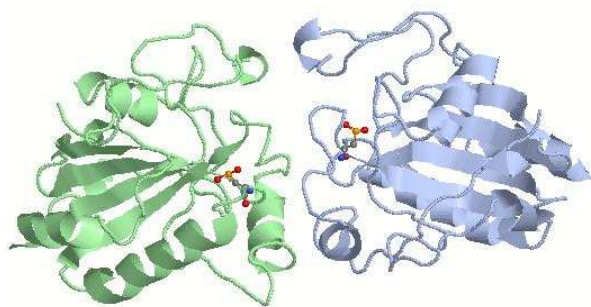


2. diselenidy diarylowe i dialkilowe:  $R^1SeSeR^2$ , gdzie  $R^1, R^2$  – alkil, aryl

3. selenidy dialkilowe i diarylowe:  $R^1SeR^2$ , gdzie  $R^1, R^2$  – alkil, aryl

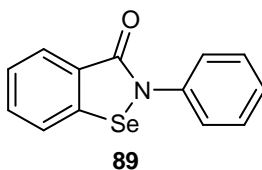
### 2.2.2. Aktywność biologiczna benzisoselenazol-3(2*H*)-onów.

Peroksydaza glutationowa jest selenoenzymem chroniącym organizm przed szkodliwym działaniem nadtlenu poprzez redukcję wodoronadtlenków kosztem glutationu (GSH)<sup>91,92</sup>. Do grupy peroksydaz należy kilka enzymów, ale każdy musi zawierać w centrum aktywnym atom selenu, aby posiadać aktywność katalityczną<sup>92-96</sup>. Schemat 2.17 przedstawia działanie GPx.

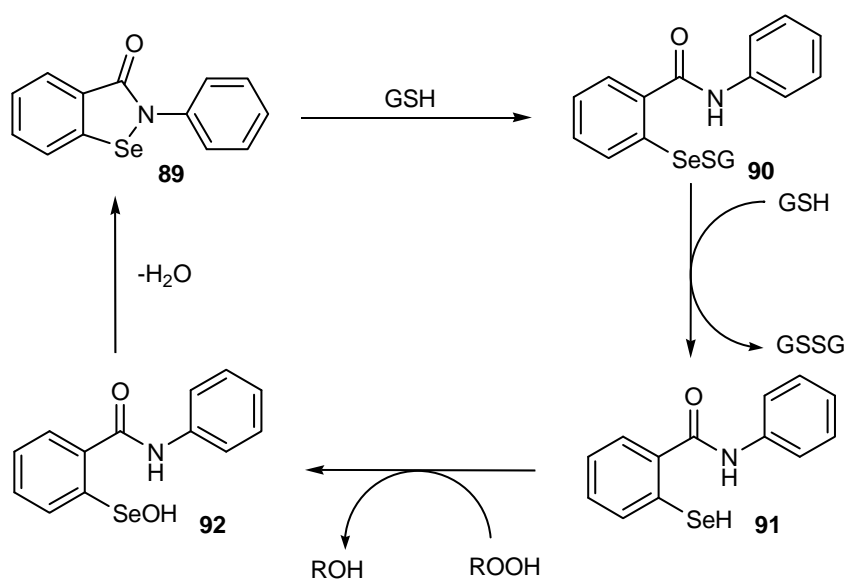


Schemat 2.17. Po lewej: Struktura krystaliczna ludzkiej peroksydazy glutationowej (Protein Data Bank, kod 1gp1). Po prawej: Trzy główne etapy działania GPx.

GPx katalizuje redukcję  $\text{H}_2\text{O}_2$ , wodoronadtlenku kumenu i innych<sup>97</sup>. W tym procesie grupa selenolowa pochodząca od selenocysteiny jest utleniana za pomocą nadtlenu do kwasu seleneninowego (ESeOH) a ten z kolei pod wpływem glutationu jest przekształcany w selenosulfid (ESeSG). 2-Fenylobenzizoselenazol-3(2*H*)-on (ebselen) **89** może naśladować działanie GPx<sup>84,85</sup>.

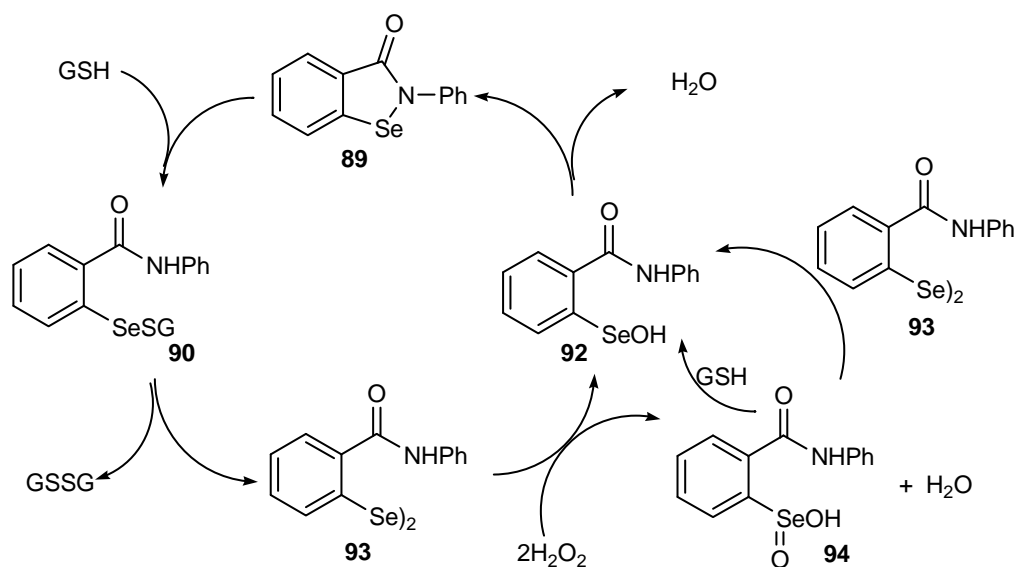


Pierwsze badania wykazały, że możliwy mechanizm redukcji wodoronadtlenków z wykorzystaniem ebselenu przebiega według schematu 2.18.

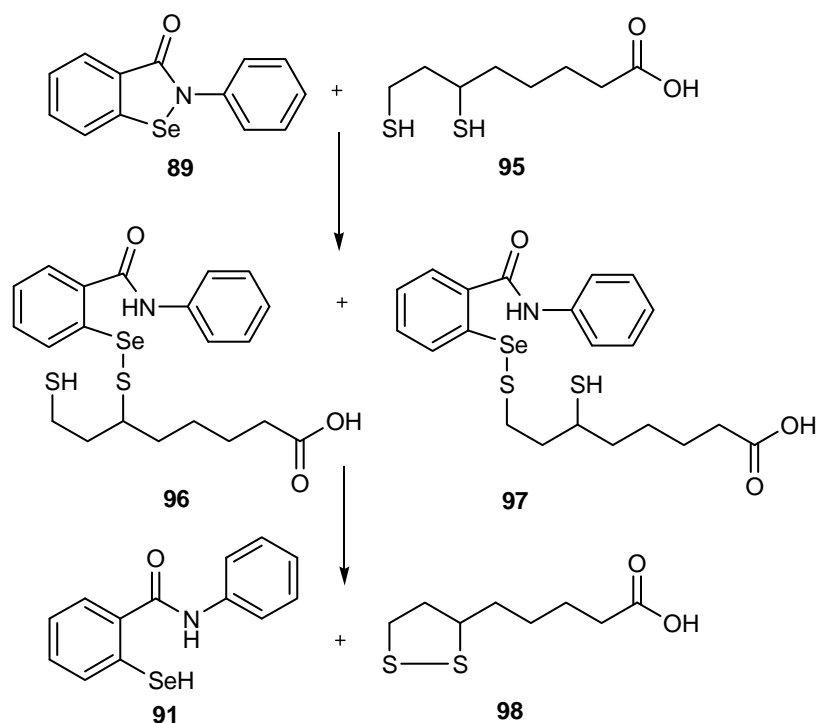


Schemat 2.18. Redukcja wodoronadtlenków za pomocą ebselenu.

Ostatnio zrewidowano poglądy na temat działania ebselenu jako mimetyka GPx i obecnie przyjmuje się, że w produktami pośrednimi występującymi w cyklu katalitycznym są oprócz selenosulfidów i selenoli także kwasy seleniniowe i diselenidy (Schemat 2.19)<sup>98</sup>.



Schemat 2.19. Mechanizm działania ebselenu jako mimetyka GPx.

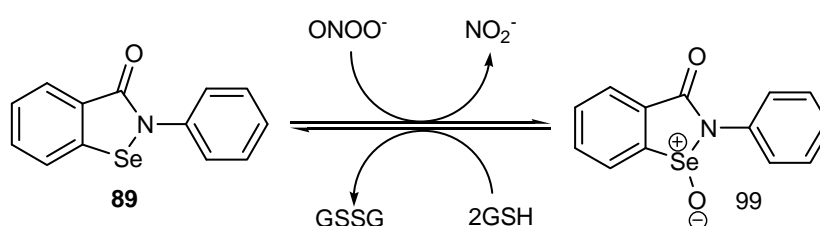


Schemat 2.20. Działanie ebselenu prowadzi do utworzenia mostka disiarczkowego.

Na schemacie 2.20 przedstawiono prawdopodobny sposób dezaktywacji grup tiolowych w **95** poprzez utlenienie ich do cyklicznego disulfidu **98** za pomocą ebselenu<sup>99</sup>.

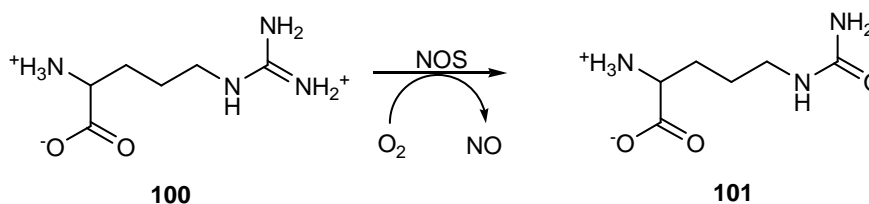
Zaobserwowano, że wprowadzenie w układzie benzisoselenazol-3(2*H*)-owym grupy -NO<sub>2</sub> w pozycję *orto* w stosunku do atomu Se podwyższa aktywność związku **89** jako mimetyka GPx.

Nadtlenki azotu (PN) są silnymi utleniaczami wywołującymi uszkodzenia DNA i inicjującymi peroksydację tłuszczów w membranach biologicznych. PN dezaktywują różne enzymy przez reakcję utleniania, nitrowania i nitrozowania<sup>100</sup>. Ebselen **89** chroni DNA dzięki temu, że reagując z PN przekształca jon ONOO<sup>-</sup> do jonu NO<sub>2</sub><sup>-</sup> według mechanizmu zaprezentowanego na schemacie 2.21<sup>101</sup>.



Schemat 2.21. Redukcja nadtlenków azotu za pomocą ebselenu.

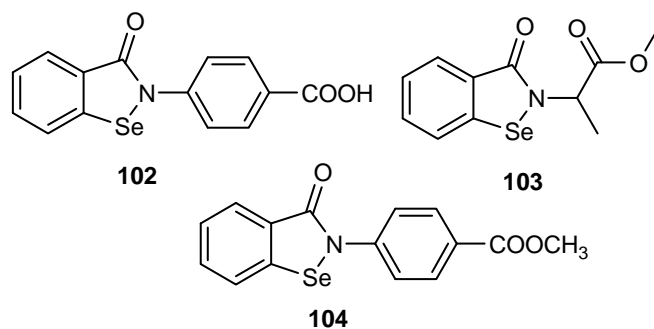
Syntaza NO wykazuje działanie polegające na regulacji i aktywacji komórek krwi. Nadmierna ilość rodników •NO (powstających z L-argininy **100** pod wpływem NOS, według Schematu 2.22) powoduje powstanie szoku septycznego i pośredniczy w obniżaniu napięcia komórkowego<sup>102,103</sup>.



Schemat 2.22. Powstawanie NO z argininy pod wpływem syntazy NO.

Związek **102** wykazuje zdolność silnego hamowania NOS<sup>23</sup>. Podobnie działają związki **103** i **104**.

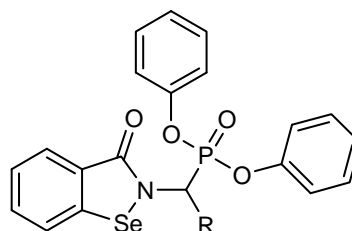
Związki **102**, **103** i **104** mogą być środkami przeciwbólowymi. Hamują one syntezę NO – najmniejszej cząstki biorącej udział w przekazywaniu impulsów nerwowych.



**Rysunek 2.5. Inhibitory syntazy NO.**

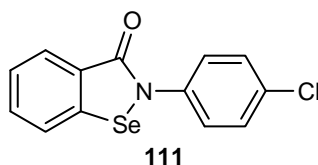
Umieszczenie w podstawniku znajdującym się w pozycji 2 grup fosfonowych spowodowało, że benzisoselenazol-3(2H)-ony **105-110** wykazują hamujące działanie wobec komórek nowotworowych wątroby i płuc<sup>104</sup>.

- 105.** R = Ph
- 106.** R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>
- 107.** R = CH<sub>3</sub>
- 108.** R = *n*-Pr
- 109.** R = *n*-Bu
- 110.** R = 2,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>



**Rysunek 2.6. Fosfonowe pochodne benzisoselenazol-3(2H)-onów.**

Wiele związków selenoorganicznych jest bardziej aktywnych pod względem antybakteryjnym i przeciwgrzybicznym niż ich siarkowe analogi<sup>105</sup>. Ebselen **89** posiada własności antybakteryjne (przeciwko *Staphylococcus aureus*)<sup>106</sup>. Stąd postulat, że jego analogi będą miały podobne pod tym względem własności. Związek **111** wykazuje działanie spowalniające wzrost szczepu *Saccharomyces cerevisiae* i *Candida albicans*<sup>107</sup>.

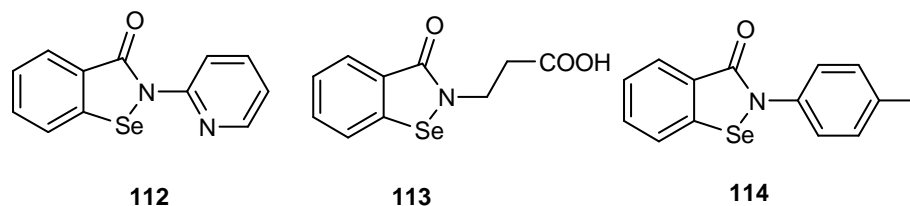


**Rysunek 2.7. 2-(4-chlorofenilo)-benziselenazol-3(2H)-on.**

Benzisoselenazol-3(2H)-ony wykazują podobne właściwości także przeciwko bakteriom ze szczepu *E. coli*.

Benzisoselenazol-3(2H)-ony są także potencjalnymi immunomodulatorami<sup>108-111</sup>. Przeprowadzone badania dowodzą, że związki te są induktorami cytokin w ludzkiej krwi obwodowej. Cytokiny to białka regulujące procesy komórkowe. Ich cechą jest zdolność regulowania obrony immunologicznej organizmu i zapobieganiu stanom zapalnym. Cytokiny mogą być indukowane przez immunomodulatory.

Ebselen **89**, a także związki **112- 114**, indukują wysokie stężenia interferonu  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ )<sup>108-109</sup>.

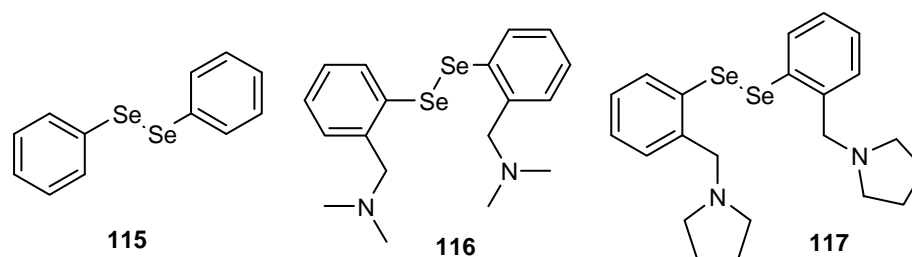


Rysunek 2.8. Induktory cytokin.

### 2.2.3. Aktywność biologiczna diselenidów dialkylowych i diarylowych.

Podobnie jak benzizoselenazol-3(2*H*)-ony, tak i diselenidy diaryłowe i dialkylowe mogą naśladować działanie GPx.

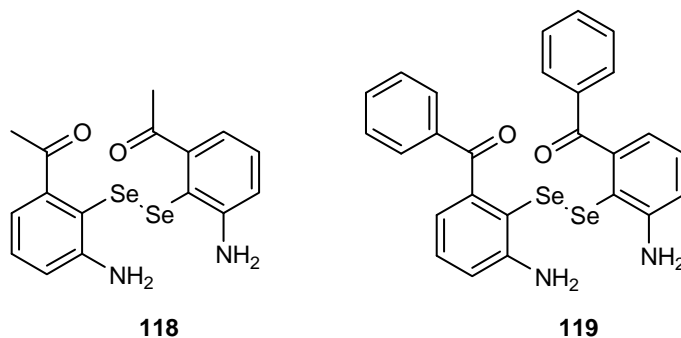
Diselenidy są redukowane przez silnie redukujące ditiole (DTT)<sup>111</sup>. W obecności GSH wiązanie diselenidowe w związku **115** jest redukowane do selenolu PhSeH, który szybko reaguje z nadtlenkami, np. *t*-BuOOH<sup>113</sup>.



Rysunek 2.9. Mimetyki peroksydazy glutationowej.

Sprotonowane pochodne **116** i **117** z grupami aminowymi znajdującymi się blisko atomu selenu wykazują silne działanie podobne do GPx<sup>114</sup>. Atom azotu grupy aminowej aktywuje wiązanie -Se-Se- w czasie jego rozpadu pod wpływem czynników utleniających przez tworzenie ich bardziej aktywnych selenolanów<sup>115</sup>.

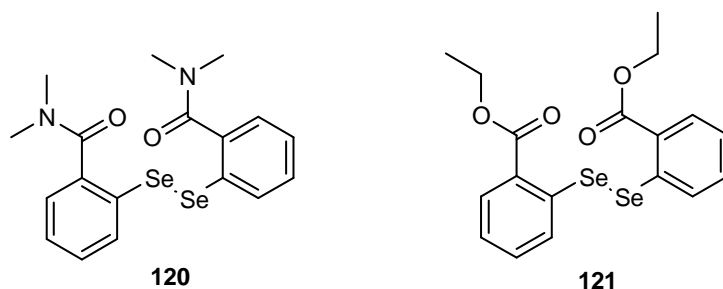
Znane jest działanie diselenidów jako inhibitorów lipoksygenaz (LOX). Lipoksygenazy katalizują utlenianie polienowych kwasów tłuszczowych<sup>116,177</sup>. W przemianie tej biorą udział też leukotrieny (np. LTB<sub>4</sub>), odpowiedzialne za wywoływanie astmy, alergii, artretyzmu czy zapalenia jelit. Hamując działanie LOX zapobiega się tworzeniu leukotrienów.



**Rysunek 2.10. Inhibitory LOX.**

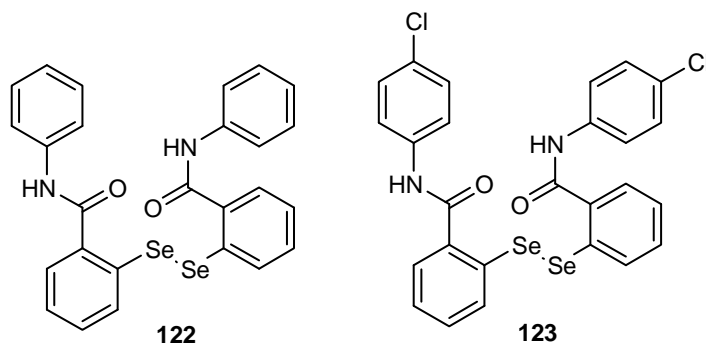
Związki **118** i **119** hamują tworzenie  $LTB_4$ <sup>118</sup>. Sugeruje się, że zablokowanie atomu azotu w grupie aminowej przez utworzenie polarnego wiązania amidowego zwiększyłoby zdolność hamowania LOX przez te związki.

Diselenidy, które nie posiadają podstawników przy atomach węgla C5 i C6 w sześciocząłowym pierścieniu mogą wykazywać aktywność antybakteryjną<sup>109</sup>. Związki **120** i **121** oceniano pod względem ich aktywności antybakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Nie stwierdzono jednak wpływu tych związków na wzrost grzybów.



**Rysunek 2.11. Potencjalne związki o właściwościach antybakteryjnych.**

Podobnie jak wspomniane wcześniej benzisoselenazol-3(2*H*)-ony, tak i diselenidy wykazują także aktywność jako immunomodulatory. Dla związków **122** i **123** opisano działanie polegające na indukowaniu interferonu  $\gamma$ , w podobny sposób jak ma to miejsce w przypadku związków **112-114**. Największą aktywność zaobserwowano dla związku **123**<sup>108</sup>.

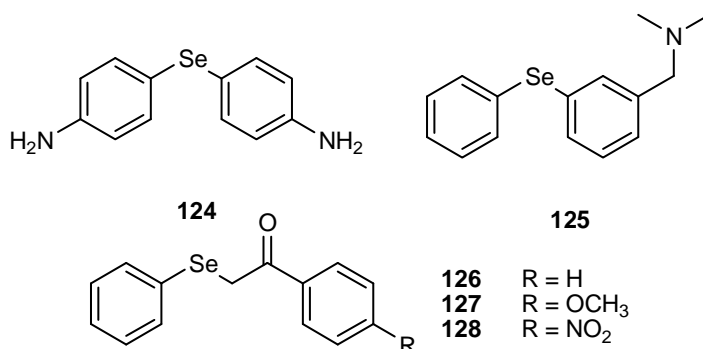


**Rysunek 2.12. Induktory interferonu  $\gamma$ .**



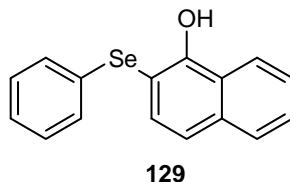
#### 2.2.4. Aktywność biologiczna selenidów dialkilowych i diarylowych.

Niektóre selenidy naśladowują działanie GPx. Związki zawierające wiązanie Se-C wykazują znaczną aktywność w redukcji wodoronadtlenków jeżeli to wiązanie może być łatwo rozerwane przez działanie GSH<sup>114,119,120</sup>. Związki **124** i **125** nie wykazują aktywności katalitycznej, ale już pewne  $\alpha$ -(fenyloseleno)ketony, np. **126-128** tą zdolność posiadają<sup>121</sup>.



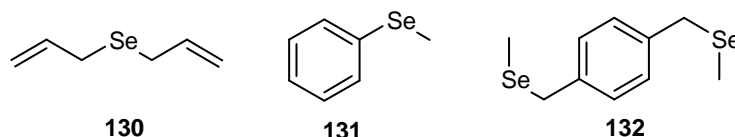
Rysunek 2.13. Selenidy diarylowe i  $\alpha$ -(fenyloseleno)ketony.

Selenidy mogą także wykazywać hamujące działanie pewnych enzymów. Podobnie jak diselenidy, selenidy mogą być inhibitorami lipoksygenaz. Diselenid diarylowy **129** hamuje produkcję LTB<sub>4</sub><sup>120</sup>.



Rysunek 2.14. Inhibitor LTB<sub>4</sub>.

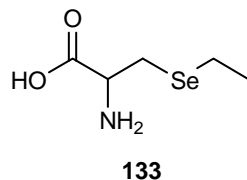
Stwierdzono aktywność wybranych selenidów jako środków zmniejszających aktywność kancerogenną niektórych substancji<sup>122,123</sup>. Selenid diallilowy **130** wykazywał dużo większy potencjał hamujący przeciwko 7,12-dimetylobenz[*a*]antraceniowi (indukującemu tworzenie komórek rakowych) niż jego analog siarkowy<sup>123</sup>.



Rysunek 2.15. Selenidy hamujące aktywność kancerogenną niektórych substancji.

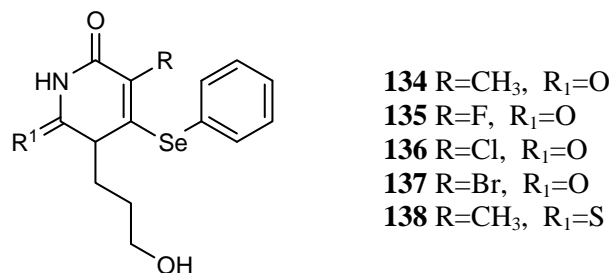
Selenid fenylometylowy **131** odznaczał się 79% inhibicją wobec metylnitrozomocznika (czynnika rakotwórczego). Nieco mniejszą aktywność (66%) posiadał związek **132**<sup>122</sup>.

Stwierdzono możliwość zastosowania selenopodstawionych analogów cysteiny w terapii nowotworu nerek. Jednym z takich analogów jest związek **133**<sup>124</sup>.



Rysunek 2.16. Pochodna selenocysteiny.

Niektóre selenidy wykazują aktywność antywirusową. Związki **134-138** badano pod względem aktywności wobec wirusa HIV-1 i HIV-2 w zainfekowanych komórkach ludzkiej krwi obwodowej<sup>123</sup>.



Rysunek 2.17. Selenidy o własnościach antywirusowych.

Stwierdzono, że związki **134-138** wykazują podobne działanie względem wirusa HIV-1 i HIV-2.

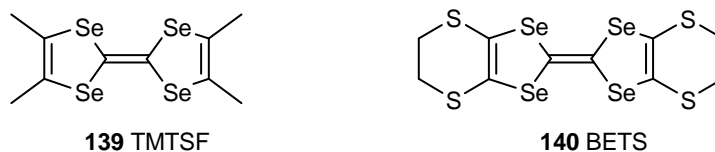
## 2.3. Związki selenoorganiczne o właściwościach nad- i półprzewodzących.

### 2.3.1. Wprowadzenie.

Od czasu odkrycia pierwszego organicznego nadprzewodnika, jakim był (TMTMSF)<sub>2</sub>X (TMTSF=tetrametylotetraselenafulwalen **139**, X=PF<sub>6</sub>, ClO<sub>4</sub>, AsF<sub>6</sub>, SbF<sub>6</sub>, BF<sub>4</sub>, NO<sub>3</sub>), co miało miejsce prawie 30 lat temu<sup>125</sup>, nastąpił gwałtowny postęp w dziedzinie fizyki i chemii cząsteczkowych przewodników.

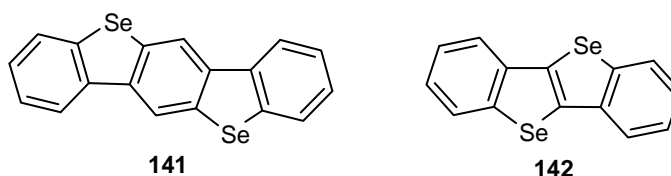
Badania nastawione są przede wszystkim na poszukiwania nowych typów materiałów przewodzących. Odkąd okazało się, że pochodne TMTSF **139**, a także BETS (bis(etylenoditio)tetraselenafulwalenu) **140** charakteryzują się stabilnością i nadprzewodnictwem w temp. około 10K.

Chemicy zaczęli sugerować, że mają do czynienia z dwuwymiarowymi przewodnikami (2-D) z międzycząsteczkową siecią wiążącą peryferyjne atomy selenu poprzez układ elektronów  $\pi$ <sup>126</sup>.



Rysunek 2.18. Wybrane struktury seleneaheterocyklicznych nadprzewodników.

Alternatywą dla elementów elektroniki opartych na półprzewodnikach krzemowych są urządzenia bazujące na organicznych półprzewodnikach, takie jak tranzystory, diody LED czy komórki fotowoltaiczne<sup>127,128</sup>. W ostatnich latach badania nowymi organicznymi półprzewodnikami koncentrują się wokół heterocyklicznych układów  $\pi$ -nadmiarowych, głównie pochodnych tiofenu i selenofenu **141** i **142**.



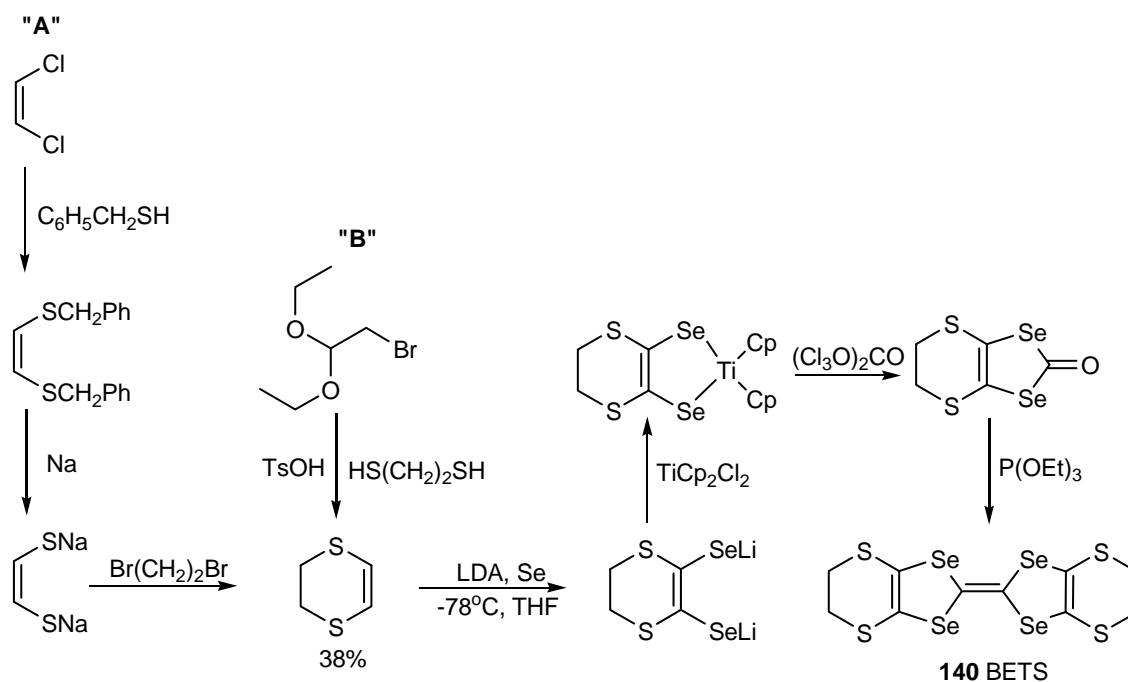
Rysunek 2.19. Wybrane struktury selenaheterocyklicznych półprzewodników

### 2.3.2. Wybrane metody syntezy.

Pomimo, że synteza BETS znana jest już od lat 80 ubiegłego wieku<sup>129</sup> to przez długi czas dokładne badania nad właściwościami kompleksów BETS w nie były rozwijane. Było to spowodowane m.in. brakiem niezawodnej procedury syntezy tych pochodnych.

Najdogodniejszą metodę otrzymywania BETS opracował Kato opierając się o wykorzystanie tytanocenu i elementarnego selenu jako odczynnika selenenyłującego<sup>130-132</sup>.

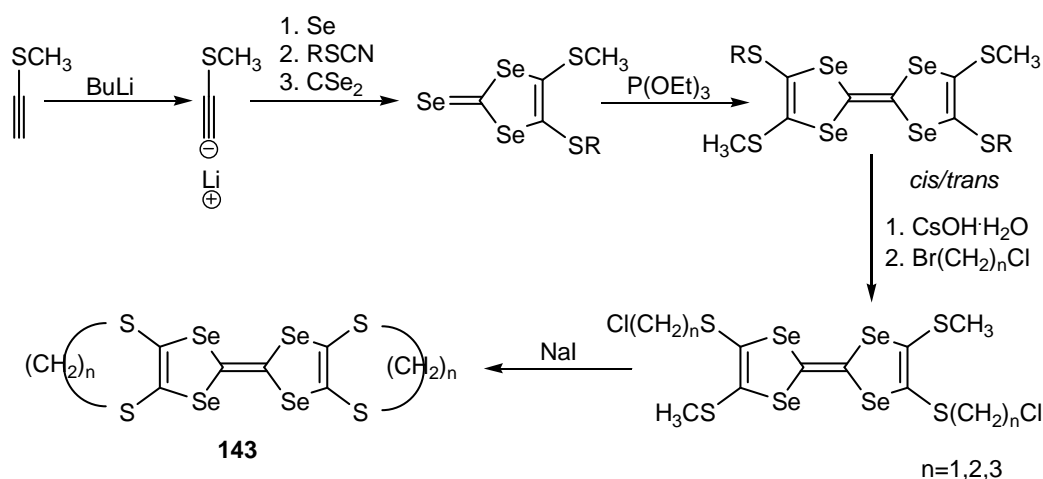
W celu uniknięcia stosowania benzylotolu, zredukowania liczby etapów i podniesienia wydajności zmodyfikowano procedurę postępując wg ścieżki „B” na schemacie 2.23<sup>133</sup>.



Schemat 2.23. Synteza BETS.

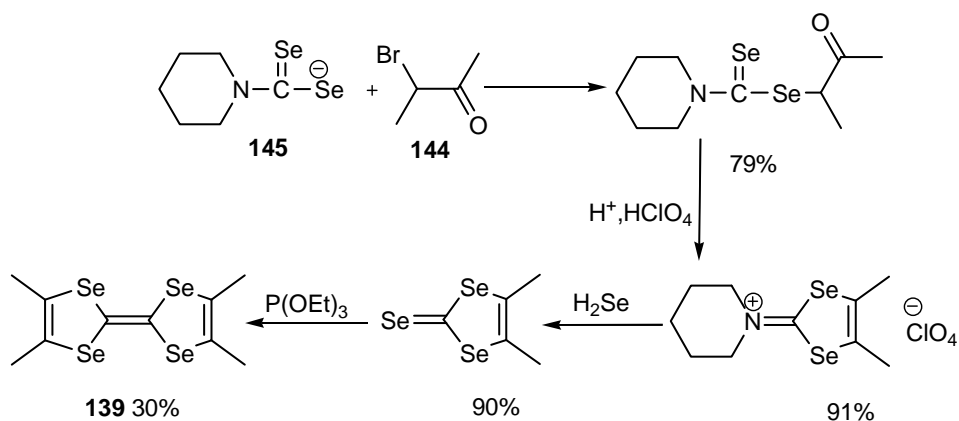
Takimiya i in. zaproponowali ogólną metodę syntezy alkilenoditio- i bis(alkilenoditio)tetraselenafulwalenów **143**, w tym także BETS. Wadą jej jest stosowanie  $CSe_2$ .<sup>134</sup>

Sole BETS z anionami typu  $MX_4^{n-}$  ( $M=Ga, Fe, In, Co, Ni, Mn$ ) otrzymano w postaci krystalicznej w wyniku utleniania elektrochemicznego BETS i odpowiednich soli tetraetyloamoniowych  $MX_4^{n-}$  w różnych rozpuszczalnikach<sup>135</sup>.



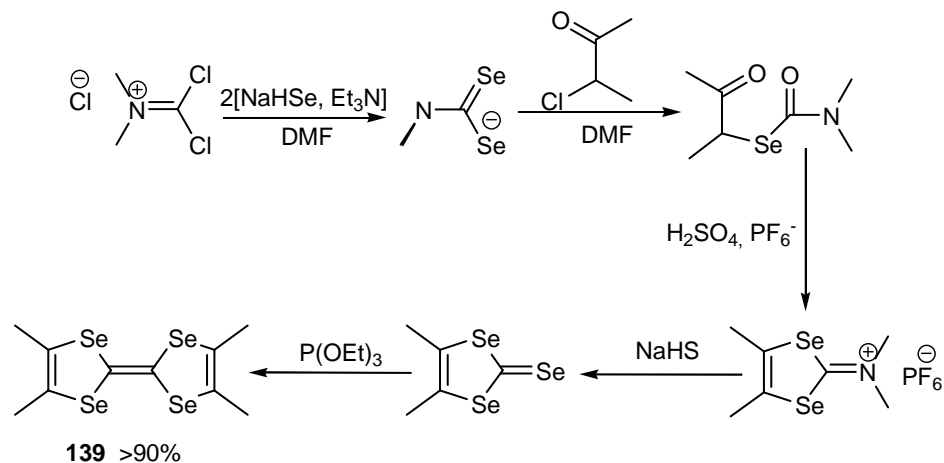
Schemat 2.24. Synteza BETS 143.

Początkowo TMTSF otrzymywany był wg procedury opracowanej przez Cowana i Blocha<sup>136</sup> z  $\alpha$ -bromoketonu **144** i diselenokarbaminianu **145**.



**Schemat 2.25. Synteza TMTSF.**

Znacznym udoskonaleniem tej metody było wyeliminowanie z użycia gazowego  $\text{H}_2\text{Se}$ , zastępując go wodoroselenkiem sodu, generowanym poprzez redukcję Se borowodorkiem sodu w obecności *t*-BuOH jako donora protonu<sup>137,138</sup>.

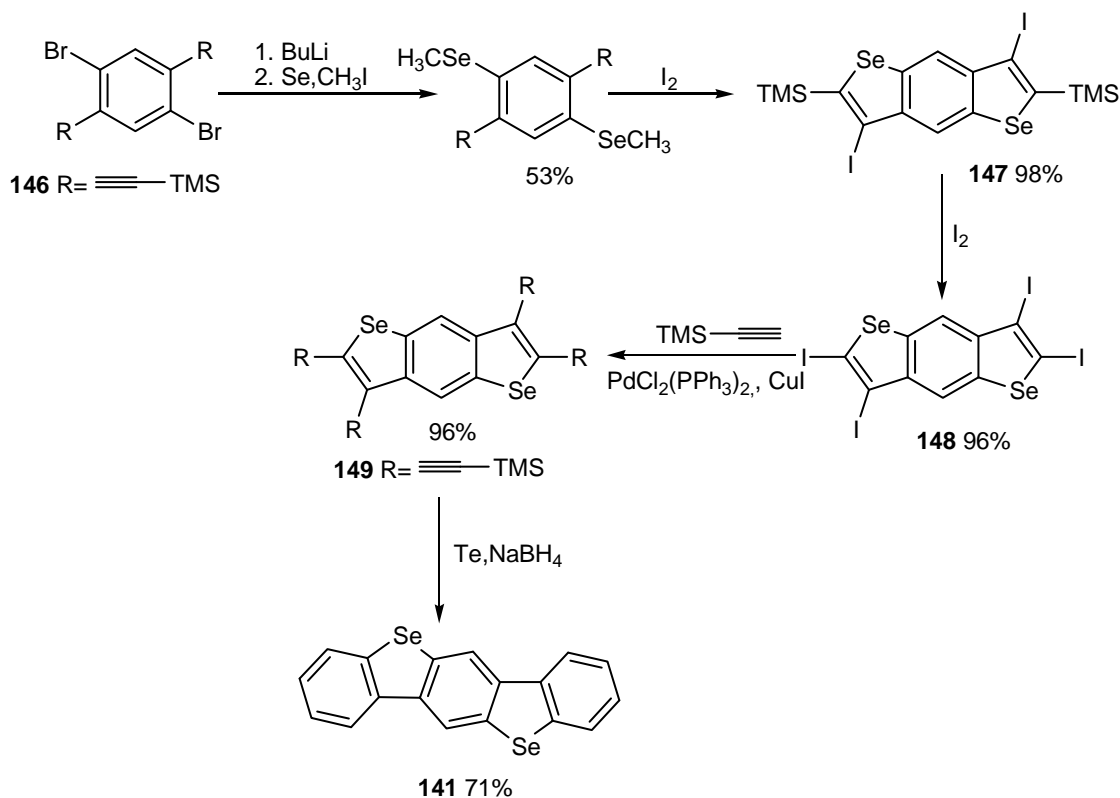


**Schemat 2.26. Zmodyfikowana ścieżka syntezy TMTSF.**

Do syntezy pochodnych selenofenu o skondensowanych pierścieniach aromatycznych takich jak np. benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]-bis[*b*]benzoselenofenu **141**, wykorzystuje się obecnie reakcję cykloaromatyzacji Bergmana, która pierwotnie była stosowana tylko do otrzymywania pierścieni homowęglowych<sup>139-140</sup>.

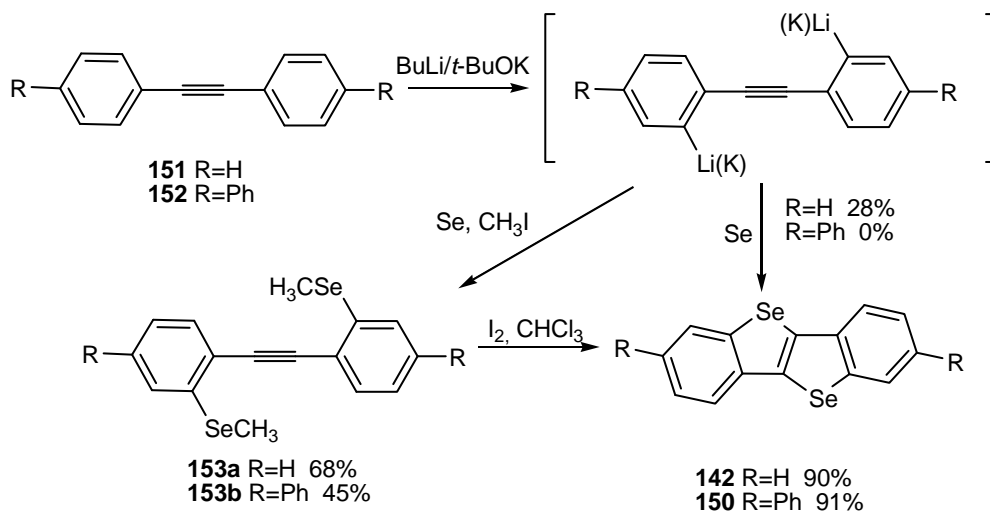
Substratem w tych reakcjach był łatwo dostępny 1,4-dibromo-2,5-bis(trimetylosililoetynylo)benzen **146**, który przekształcano w diselenofenową pochodną **147**, a następnie w terajodozwiązek **148**.

W wyniku reakcji sprzęgania Sonogashira uzyskano pochodną tetrakis(trimetylosililoetynyłową) **149** będącą substratem w reakcji cykloaromatyzacji Bergmana. Jako reagent użyty został generowany *in situ* tellurek sodowy<sup>142,143</sup>.



Schemat 2.27. Synteza benzo[1,2-b:4,5-b']-bis[b]benzoselenofenu.

[1]Benzoselenofeno[3,2-*b*][1]benzoselenofen **142** i jego 2,7-difenyłowa pochodną **150** otrzymano z difenyloacetylenów **151-152**, które traktowane superzasadą LICKOR (mieszanina BuLi/*t*-BuOK) ulegały metalowaniu w pozycjach 2 i 2'. Selenenyłowanie i semylowanie odbyło się w jednym etapie a *o-o'*-bis(metyloselena)-difenyloacetylen **153** cyklizowano w obecności jodu jako utleniacza.<sup>14</sup>



Schemat 2.28. Synteza [1]benzoselenofeno[3,2-*b*][1]benzoselenofenów.

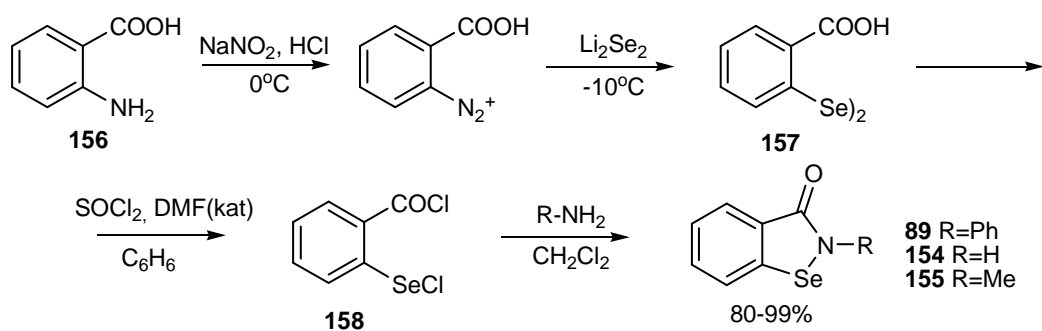
## 2.4. Synteza cyklicznych selenenamidów.

### 2.4.1. Wprowadzenie.

W poprzednich rozdziałach przedstawiłem najważniejsze zastosowania substratów selenoorganicznych w syntezie, do otrzymywania związków niezawierających selenu, a także w biologii, jako modyfikatory procesów komórkowych. Z tego krótkiego przeglądu wynika, że wśród różnych organicznych pochodnych selenu szczególne miejsce zajmują te zawierające wiązanie selenenamidowe Se-N. Selenenamidy, w których ten fragment jest częścią pierścienia heterocyklicznego charakteryzują się znacząco trwałością, podczas gdy wyprowadzenie wiązania selenenamidowego poza pierścień wpływa w większości przypadków na destabilizację cząsteczki. Poniżej zaprezentowano opracowane dotychczas metod syntezy układów selenaheterocyklicznych.

### 2.4.2. Synteza benzisoselenazol-3(2H)-onów.

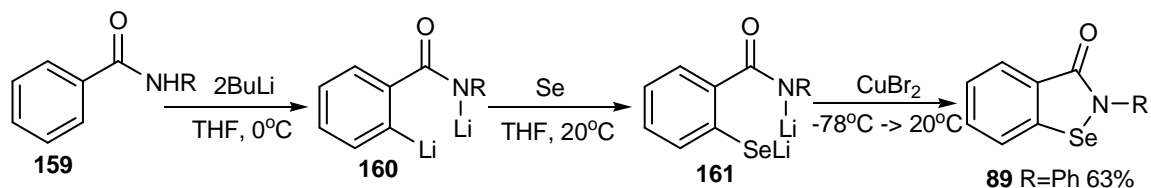
Pierwsze doniesienia o syntezie pierścienia izoselenazol-3(2H)-onowego skondensowanego z pierścieniem pochodzą z 1924 roku<sup>144</sup>. Lesser i Weiss w reakcji chlorku 2-(chloroseleno)benzoilu z amoniakiem, aniliną lub metyloaminą uzyskali odpowiednio benzisoselenazol-3(2H)-on **154**, 2-fenylbenzisoselenazol-3(2H)-on (ebselen) **89** i 2-metylobenzisoselenazol-3(2H)-on **155**. Metoda ta była następnie rozwinięta w zespole przez J. Młochowskiego i współpracowników i obecnie uznawana jest za najbardziej użyteczną spośród istniejących<sup>109,145,146</sup>. Substratem do otrzymania benzisoselenazol-3(2H)-onów jest kwas antranilowy **156**, który poddaje się diazowaniu, a następnie selenenyłowaniu soli diazoniowej diselenkiem dilitu (lub diselenkiem disodu, jednak w tym przypadku uzyskuje się gorsze wydajności). Otrzymany w ten sposób kwas 2,2'-diselenodibenzoesowy **157** przekształca się następnie w chlorek 2-(chloroseleno)benzoilu **158** przez ogrzewanie **157** z chlorkiem tionylu w obecności katalitycznej ilości DMF. Dichlorek jest reagentem do tandemowej reakcji selenenyłowania-acylowania pierwszorzędowych amin, w wyniku której powstają różne 2-podstawione benzisoselenazol-3(2H)-ony. Zastosowanie pochodnych kwasu antranilowego umożliwia otrzymanie benzisoselenazol-3(2H)-onów podstawionych w pozycji 5 lub/i 7.



Schemat 2.29. Synteza benzisoselenazol-3(2H)-onów z kwasu antranilowego.

Odkrycie interesujących właściwości ebselenu było bodźcem do poszukiwań alternatywnych metod syntezy benzisoselenazol-3(2H)-onów.

Engman opisał syntezę ebselenu, w której dwa główne etapy – selenenyłowanie i cyklizacja – zachodzą bez konieczności izolowania produktów pośrednich<sup>147</sup>. Benzamid **159** poddany działaniu 2 moli butylolitu w temperaturze 0°C ulega litowaniu w pozycji *orto* i na atomie azotu. Rolę odczynnika selenenyłującego pełni elementarny selen, który z łatwością ulega insercji do wiązania węgiel-lit.



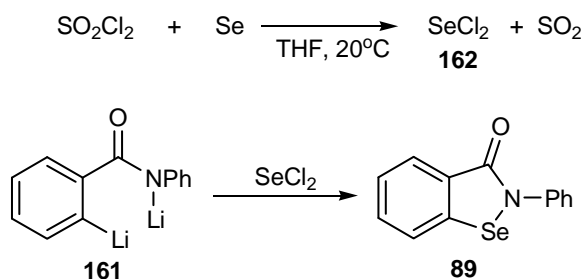
Schemat 2.30. Synteza benzisoselenazol-3(2H)-onów poprzez *o*-litowanie benzamidów.

Z kolei cyklizacja może zachodzić pod wpływem różnych czynników utleniających. Użycie stechiometrycznych ilości bromu lub jodu do cyklizacji dianionu **161** skutkowało uzyskaniem ebselenu z małą wydajnością (<20%). Trochę lepsze wyniki dało zastosowanie chlorku żelaza(III), jednakże najwyższą wydajność (63%) uzyskano traktując dianion bromkiem miedzi(II). W porównaniu z innymi metodami, synteza ebselenu wykorzystująca *ortho*-litowanie, insercję selenu i utleniającą cyklizację jest znaczącym udoskonaleniem, skracającym czas i ilość operacji do minimum. Główne ograniczenie tej metody wynika z niemożliwości zastosowania substratów posiadających grupy funkcyjne zdolne do reagowania w warunkach reakcji. Nadaje się za to znakomicie do otrzymywania prostych 2-alkilo lub 2-arylobenzisoselenazol-3(2H)-onów.

Metoda ta doczekała się modyfikacji polegającej na zmianie odczynnika selenenyłującego na chlorek selenu(II) otrzymywanego w reakcji selenu z chlorkiem siarczku<sup>148</sup>.

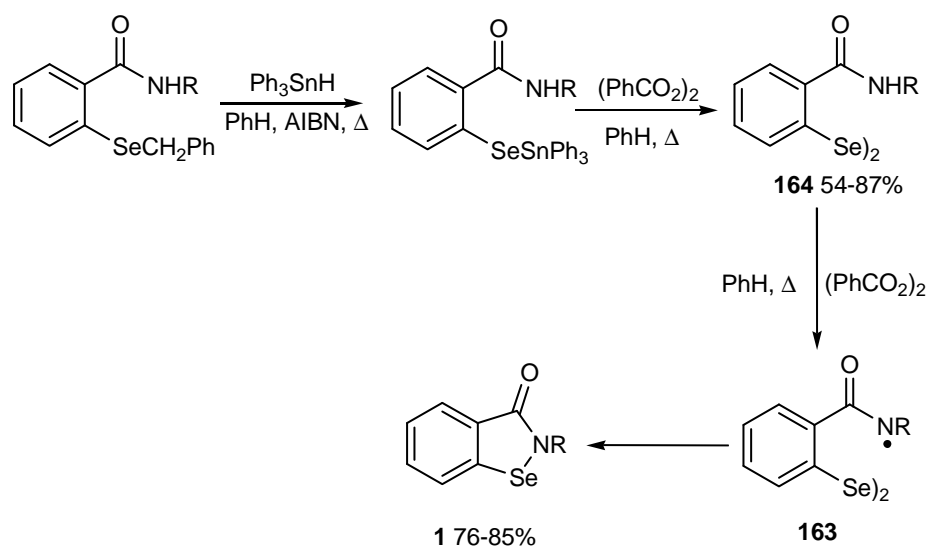


Zastosowanie chlorku selenu(II) **162** powoduje, że jednocześnie z selenenylacją zachodzi zamknięcie pierścienia. Niestety, procedura ta daje zadowalające wyniki tylko w przypadku syntezy 2-fenylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **89**. Próby uzyskania innych benzisoselenazol-3(2*H*)-onów wypadły negatywnie.



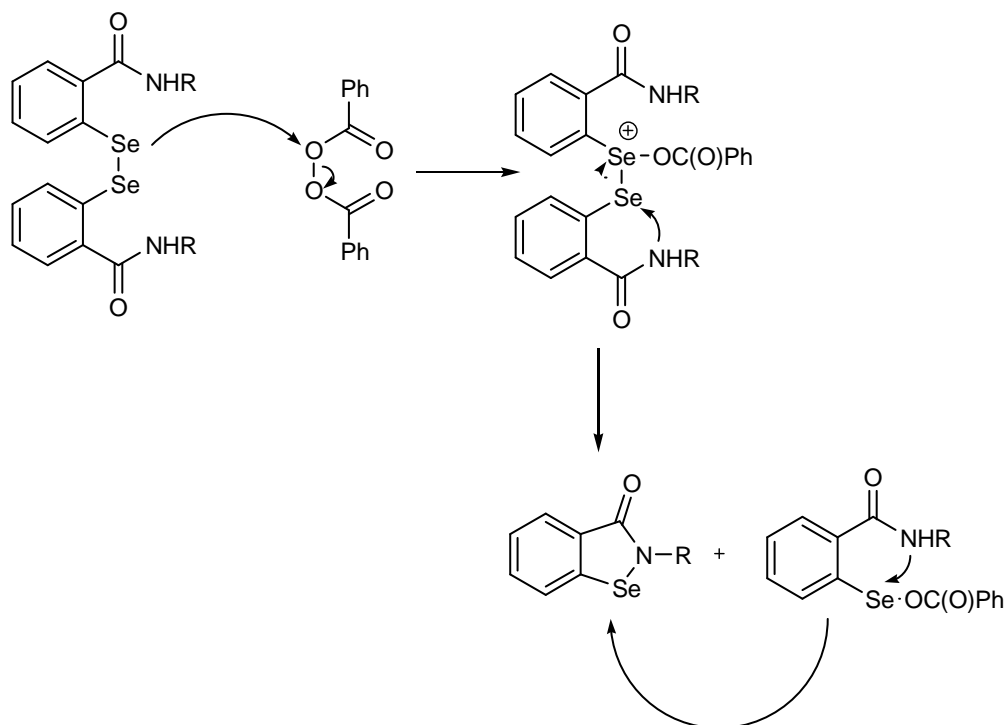
Schemat 2.31. Zastosowanie chlorku selenu(II) w syntezie benzisoselenazol-3(2*H*)-onów.

Tworzenie wiązania C-C w reakcjach przebiegających według mechanizmu wolnorodnikowego jest dość powszechnie stosowane<sup>149,150</sup>, natomiast zastosowanie reakcji wolnorodnikowych do formowania wiązania pomiędzy heteroatomami jest wykorzystywane znacznie rzadziej<sup>151-157</sup>. Podczas badań nad reakcjami wykorzystującymi rodnik amidylowy **163** odkryto, że może być on wyjściową strukturą do syntezy ebselenu<sup>158,159</sup>. Rodnik amidylowy **163** powstaje z amidu **164** pod wpływem nadtlenu. Jeżeli w pobliżu rodnika znajduje się atom selenu, następuje rodnikowe podstawienie przy tym atomie z jednoczesną eliminacją grupy przyłączonej wcześniej do atomu selenu. W zależności od rodzaju substratu homolitycznemu rozpadowi może ulec wiązanie seleno-selen lub selen-selen. Prawdopodobny mechanizm reakcji został przedstawiony na schemacie.



Schemat 2.32. Synteza benzisoselenazol-3(2*H*)-onów - cyklizacja rodnikowa.

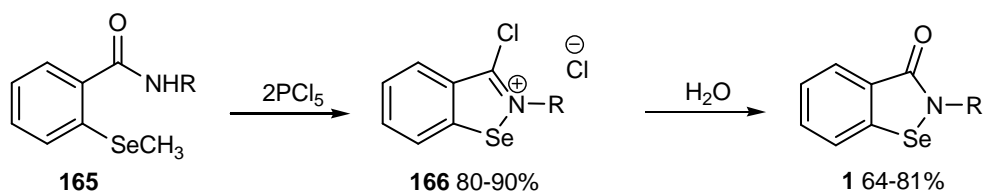
Autorzy proponują również alternatywę dla ostatniego etapu reakcji, która może zachodzić według mechanizmu jonowego:



Schemat 2.33. Cyklizacja diselenidów przebiegająca wg mechanizmu jonowego.

Ogrzewając *N*-podstawione 2-(metyloseleno)benzamidy **165** z pięciochlorkiem fosforu uzyskuje się chlorki o strukturze **166** które hydrolizując przechodzą w benzizoselenazol-3(2*H*)-ony<sup>160</sup>. Tym sposobem uzyskano pochodne posiadające na atomie azotu podstawniki alkilowe (metyl, etyl, butyl, benzyl) i aryłowe (fenył) z całkowitą wydajnością 64-81%.

Metoda syntezy benzizoselenazol-3(2*H*)-onów wykorzystująca *N*-podstawione 2-(metyloseleno)benzamidy ma obecnie niewielkie znaczenie praktyczne.

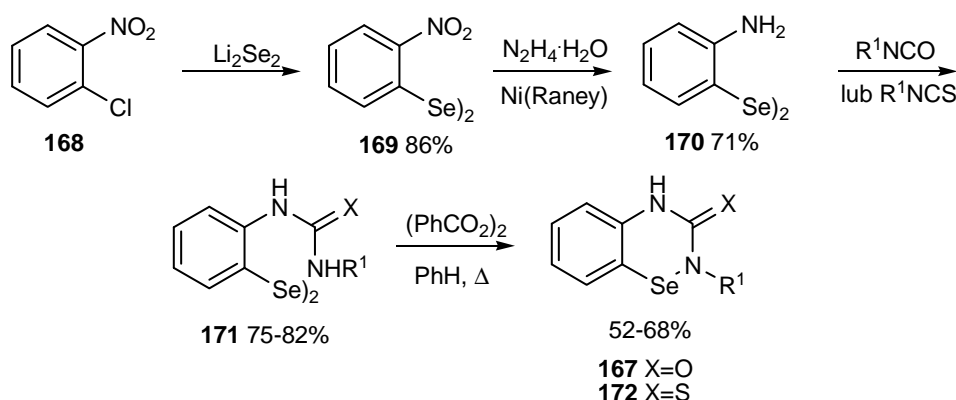


Schemat 2.34. Synteza benzizoselenazol-3(2*H*)-onów z selenidów aryłowo-metylowych.

### 2.4.3. Synteza 1,2,4-benzoselenadiazin-3(4H)-onów.

Wprowadzenie do pierścienia izoselenazol-3(2H)-onu dodatkowego członu w postaci grupy NH skutkuje powstaniem nowego, sześcioczłonowego układu heterocyklicznego posiadającego fragment selenenamidowy<sup>161</sup>. 2-podstawione 1,2,4-benzoselenadiazin-3(4H)-ony **167** otrzymuje się z 2-chloronitrobenzenu **168**. Selenenylowanie zachodzi pod działaniem diselenku dilitu. W wyniku aromatycznej substytucji nukleofilowej, ułatwionej dzięki wpływowi elektronoakceptorowej grupy nitrowej, powstał diselenid bis(2-nitrofenylowy) **169**. Do redukcji grupy nitrowej zastosowano hydrazynę w obecności niklu Raneya. Działając na diselenid bis(2-aminofenylowy) **170** izocyjanianami uzyskano odpowiednie pochodne aminokarbamoilowe **171**. Przekształcenia diselenidów **171** w cykliczne selenenamidy dokonano za pomocą rodnikowej cyklizacji, podobnej do tej omówionej w poprzednim rozdziale.

Użycie izotiocyanianu umożliwia syntezę 1,2,4-benzoselenadiazin-4(2H)-tionu **172**.

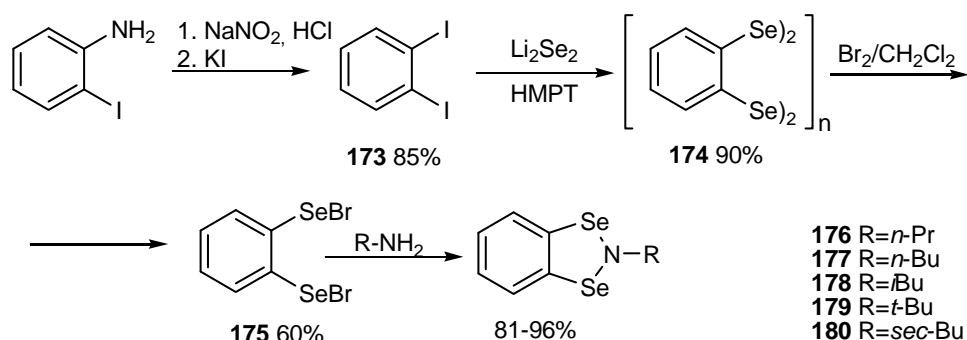


Schemat 2.35. Synteza 1,2,4-benzoselenadiazin-3(4H)-onów.

### 2.4.4. Synteza 1,3,2-benzodiselenazoli.

W wyniku wielogodzinnego ogrzewania *o*-dijodobenzenu **173** z diselenkiem dilitu w temp. 140-150°C tworzy się diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) **174**. Wykorzystując fakt łatwego rozszczepiania wiązania diselenidowego przez brom, polimeryczny diselenid przekształcany był w 1,2-di(bromoseleno)benzen **175** będący kluczowym substratem do syntezy 1,3,2-benzodiselenazoli. Dotychczas opracowano tylko jedną metodę pozwalającą otrzymać ten układ heterocykliczny<sup>161</sup>, która polegała na działaniu dibromkiem na aminy pierwszorzędowe. Dzięki niej udało się uzyskać pochodne, w których do atomu azotu

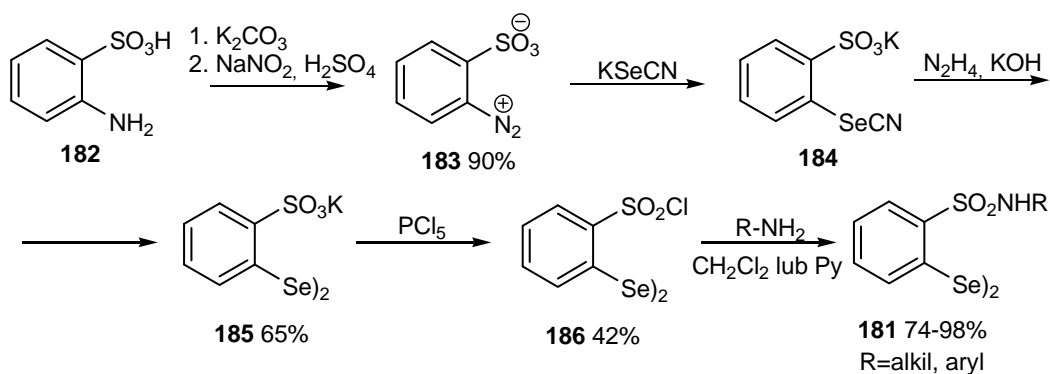
przyłączone były jedynie podstawniki alkilowe. Próby cyklizacji z użyciem dibromku i amin aromatycznych nie powiodły się.



Schemat 2.36. Synteza 1,3,2-benzodiselenazoli.

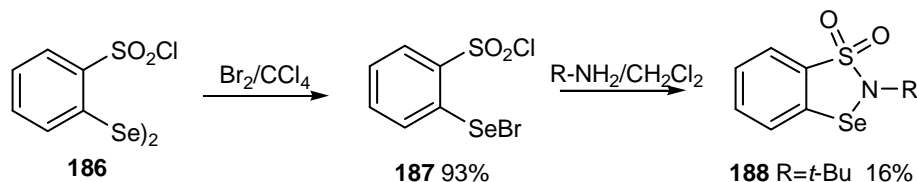
#### 2.4.5. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli.

Zastąpienie w benzisoselenazol-3(2*H*)-onach grupy amidowej przez grupę sulfonamidową miało na celu polepszenie ich właściwości biologicznych i katalitycznych. W celu otrzymania nowego układu heterocyklicznego, zawierającego w pierścieniu trzy heteroatomy: selen, azot i siarkę opracowano metodę bazującą na reakcjach diselenidu bis(2-benzenosulfonamidowego) **181**<sup>162</sup>. Związek ten otrzymano wychodząc z kwasu ortanilowego **182**, który diazowano przekształcając go w wewnętrzną sól diazoniową **183**. Do selenenylowania nie używano diselenków metali alkalicznych, lecz sól diazoniową poddano reakcji z selenocyjankiem potasu, w wyniku czego uzyskano selenocyjanek arylowy **184**. Redukcja hydrazyną w środowisku zasadowym prowadziła do soli potasowej diselenidu **185**, która w następnym etapie została poddana działaniu pięciochlorku fosforu tworząc chlorek sulfonylowy **186**. Był on substratem do syntezy odpowiednich sulfonamidów.



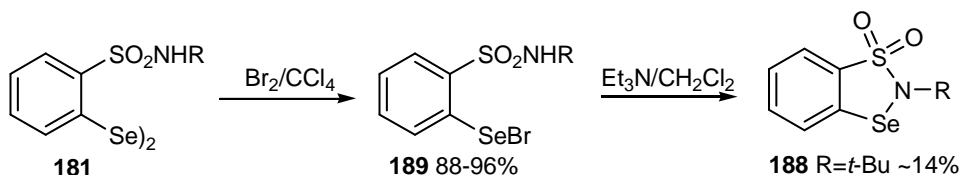
Schemat 2.37. Synteza diselenidów bis(2-benzenosulfonamidowych).

Znanych jest kilka wariantów reakcji prowadzących do 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli. W pierwszym z nich chlorek sulfonylowy **186** przekształcano w chlorobromek **187**, który następnie kondensowano z aminą pierwszorzędową i uzyskiwano produkt cykliczny **188**.<sup>162</sup>



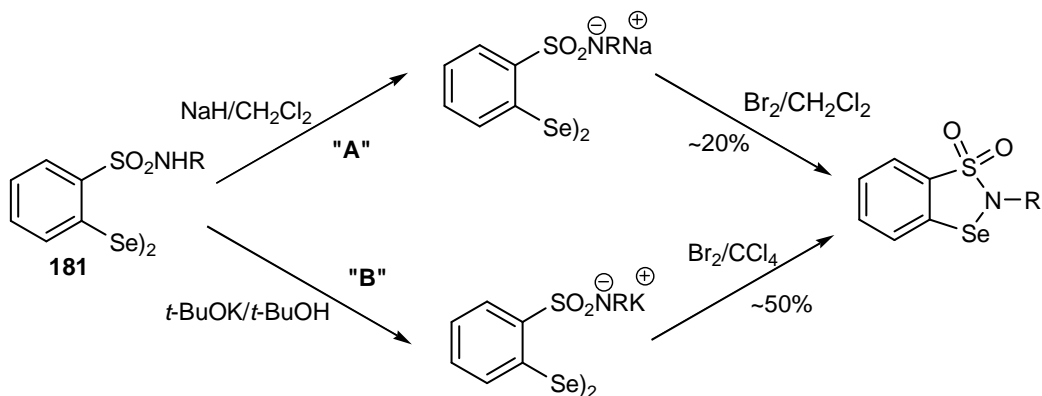
Schemat 2.38. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli. Reakcja chlorobromku **187** z aminami.

W pozostałych wariantach jako substrat wykorzystywano diselenid bis(2-benzenosulfonamidowy) **181**. Reakcja diselenidu **181** z bromem prowadziła do selenobromku **189**, który wskutek eliminacji bromowodoru pod wpływem zasady, cyklizował do benzotiaselenazolu (Schemat 2.39). Wydajność procesu była niska.<sup>162</sup>



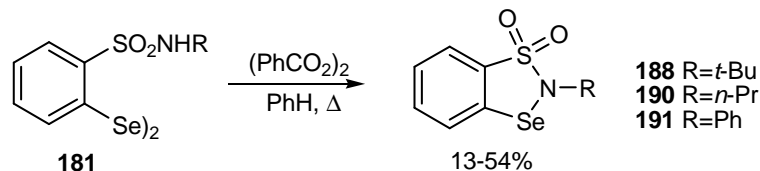
Schemat 2.39. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z 2-(bromoseleno)benzenosulfonamidów.

Utworzenie anionu na atomie azotu, a następnie utleniająca cyklizacja było główną ideą zastosowaną w ścieżkach A i B. Różnice polegały na rodzaju użytej zasady - wodoru sodu lub *t*-butoksylanu potasu. Rolę utleniacza w drugim etapie pełnił brom.<sup>162</sup>



Schemat 2.40. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z diselenidów bis(2-benzenosulfonamidowych).

Najlepsze wyniki w syntezie 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli uzyskano podczas bezpośredniej cyklizacji diselenidu **181** w obecności nadtlenu benzoilu. Ta metoda umożliwiała ponadto wprowadzenie podstawnika fenyłowego w pozycję 2., co nie było możliwe wcześniejszymi sposobami.<sup>162</sup>



Schemat 2.41. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli w obecności nadtlenu benzoilu.

## 2.5. Reaktywność pierścieni selenaheterocyklicznych.

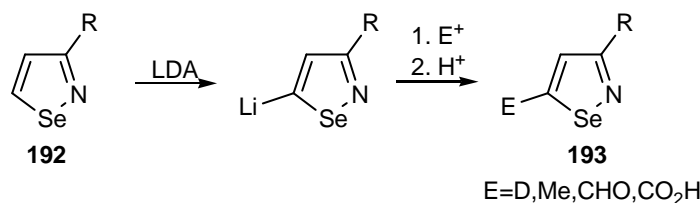
### 2.5.1. Wprowadzenie.

Wśród związków heterocyklicznych zawierających atom selenu największą grupę stanowią układy pięcioczłonowe i to one mają największe zastosowanie praktyczne. Z tego powodu omówienie reakcji, jakim ulegają pierścienie heterocykliczne, będzie dotyczyło cząsteczek posiadających w pierścieniu pięcioczłonowym fragment selenenamidowy.

Reakcje chemiczne przebiegające z udziałem pierścieni heterocyklicznych można podzielić na kilka grup opierając się o różne kryteria. Przegląd reakcji zgrupowałem w zależności od tego, czy przebiegają one z udziałem atomu węgla, czy heteroatomu. Ponadto omówiłem najważniejsze reakcje, do których zaangażowane zostały podstawniki pierścienia heterocyklicznego.

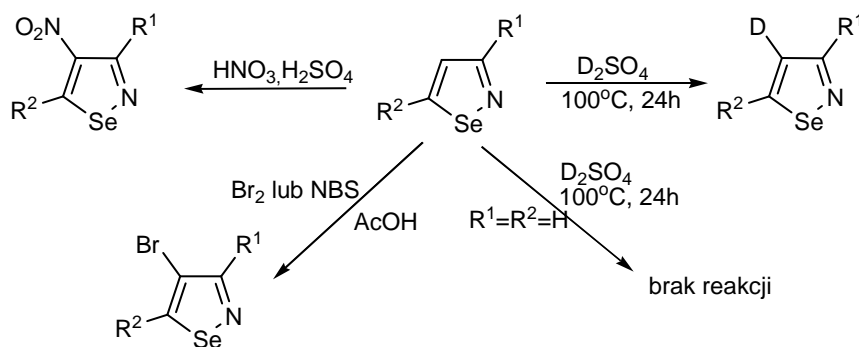
### 2.5.2. Reakcje przebiegające na atomie węgla.

Izoselenazole **192** w reakcji z nukleofilami, które nie są karboanionami, reagują w pozycji 5. Praktyczne wykorzystanie tego faktu ma miejsce podczas metalowania, w którym po wygenerowaniu anionu poddaje się go działaniu elektrofila uzyskując 5-podstawioną pochodną **193**.<sup>163,164</sup>



Schemat 2.42. Synteza pochodnych izoselenazolu.

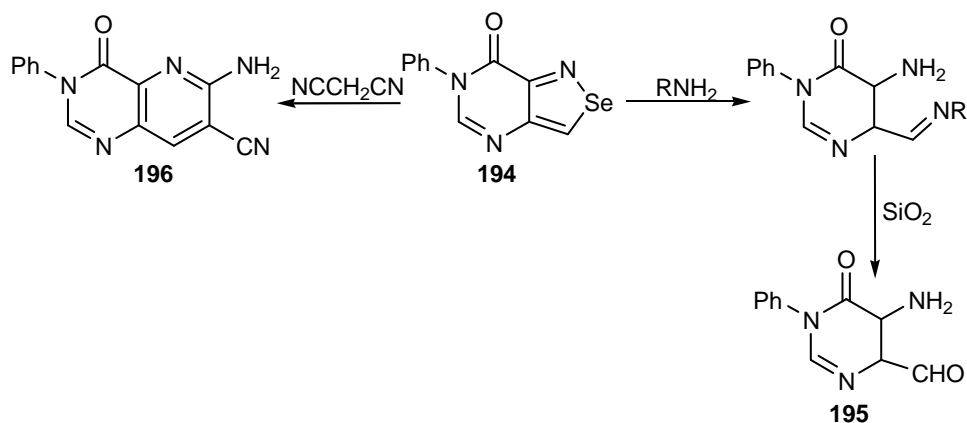
W przypadku, gdy pozycja 5. jest zajęta, elektrofile reagują z węglem C-4 pod warunkiem, że pierścień jest aktywowany przez znajdujące się przy nim podstawniki. W przeciwnym wypadku reakcja nie zachodzi.<sup>164</sup>



Schemat 2.43. Podstawienie elektrofilowe w pierścieniu izoselenazolu.

Grupa fenylova w 3-fenyloizoselenazolach wykazuje większe powinowactwo w stosunku do kationu nitroniowego niż pozycja 4. w pierścieniu heterocyklicznym, dlatego podstawnik fenylovy nitruje się łatwiej. Z kolei bromowanie zachodzi preferencyjnie w pozycji 4. selenazolu.<sup>164</sup>

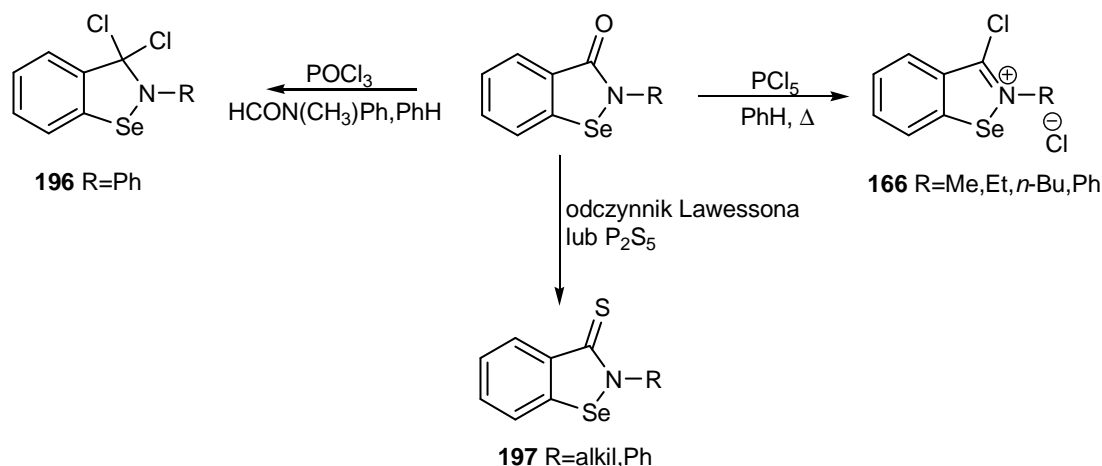
Znane są reakcje izoselenazoli, w których wskutek działania nukleofilu następuje otwarcie pierścienia i eliminacja selenu. Z dostępnych danych wynika, że aminy reagują z **194** tworząc pochodne pirymidin-4(3*H*)-onu **195**<sup>165</sup>. Aktywne związki metylenowe przekształcają pierścień izoselenazolu w układ pirydynowy **196**<sup>166</sup>.



Schemat 2.44. Reakcje izoselenazoli z nukleofilami.

Reakcje układów izoselenazolowych sprzężonych z pierścieniem benzenowym ograniczają się praktycznie do zbadania zachowania benzizoselenazol-3(2*H*)-onów wobec kilku odczynników.

Działając na ebselen **89** i 2-alkilobenzizoselenazol-3(2*H*)-ony pięciochlorkiem fosforu uzyskuje się sole 3-chlorobenzizoselenazolinowe **166**<sup>160</sup>.



Schemat 2.45. Reakcje grupy karbonylowej w benzizoselenazol-3(2*H*)-onach.

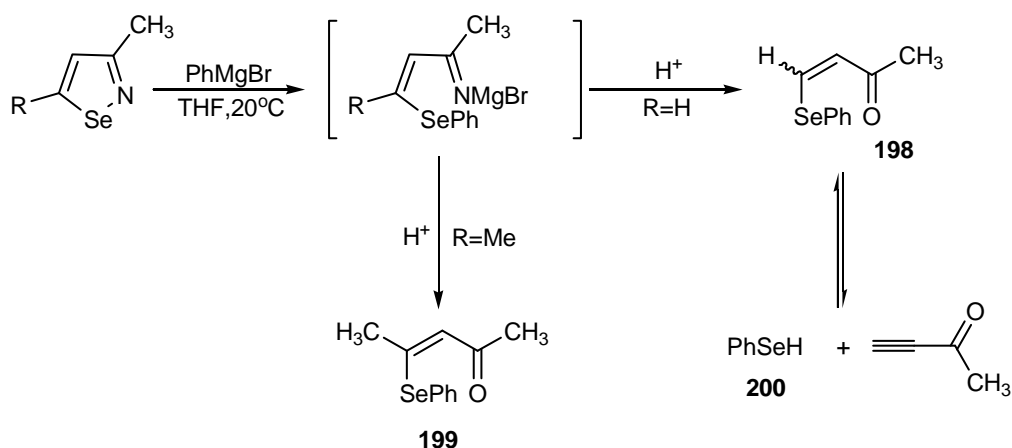
Tlenochlorek fosforu powoduje przekształcenie grupy karbonylowej fragmentu amidowego w geminalne dichloropochodne **196**<sup>167</sup>. W jednej z prac doniesiono, że odczynnik Lawesson'a lub  $\text{P}_2\text{S}_5$  służące do otrzymywania m.in. tioamidów w reakcji z benzizoselenazol-3(2*H*)-onami tworzą benzizoselenazol-3(2*H*)-tiony **197** bez podania wydajności<sup>168</sup>.

### 2.5.3. Reakcje przebiegające na heteroatomach.

Nukleofile węglowe atakują elektrofilowy atom selenu w izoselenazolach w wyniku czego następuje otwarcie pierścienia. W przypadku 3,5-dipodstawionych pochodnych na stosunek (*Z*):(*E*) powstających izomerów ma wpływ rodzaj podstawników i stabilność  $\beta$ -fenyloselenoenonu **198**<sup>165</sup>. Jeżeli  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  są grupami metylowymi, eliminacja fenyloselenolu nie zachodzi i powstaje czysty izomer (*Z*) **199** z wysoką wydajnością. 3-Metyloizoselenazol w tych samych warunkach tworzy mieszaninę izomerów, w której stosunek (*Z*):(*E*) = 3:1 jest wynikiem odwracalności reakcji eliminacji fenyloselenolu **200**.

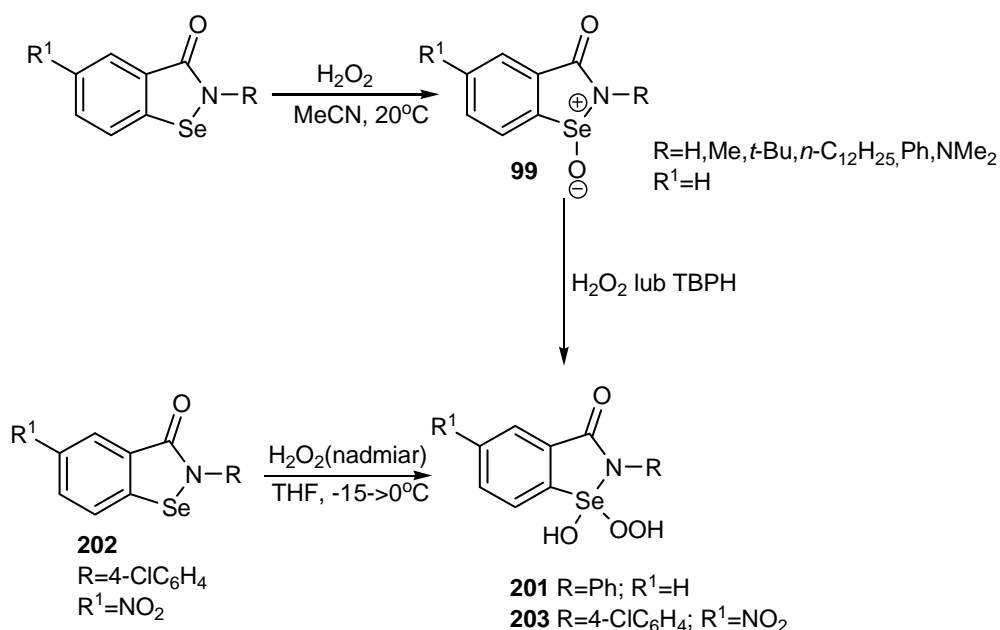
Niska wydajność alkenów związana jest z łatwym utlenianiem selenolu do diselenidu difenyloвого co sprzyja przesunięciu równowagi w stronę alkinu.





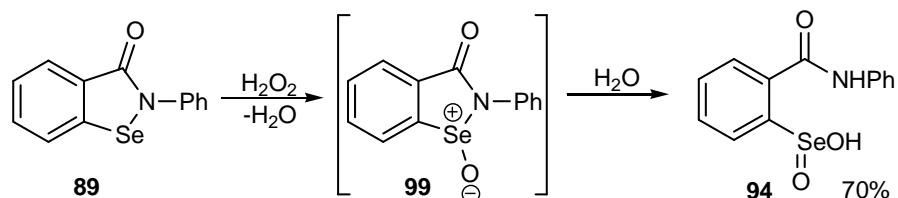
Schemat 2.46. Reakcje izoselenazoli z odczynnikami Grignarda.

Dużo uwagi poświęcono badaniom nad utlenianiem benzisoselenazol-3(2*H*)-onów do selenotlenków pod wpływem  $\text{H}_2\text{O}_2$ <sup>109,169</sup>. Uzyskane tlenki rozkładają się w trakcie przechowywania z wydzieleniem tlenu. Ebselen traktowany nadmiarem nadtlenku wodoru tworzy niestabilny hydroperoksoselenuran **201** rozkładający się bardzo szybko do selenotlenku, wody i tlenu atomowego. 5-nitrobenzisoselenazol-3(2*H*)-ony **202** w tych samych warunkach tworzyły stabilniejsze selenurany **203**, które są postulowanymi aktywnymi produktami przejściowymi w procesach utleniania z użyciem selenenamidów jako katalizatorów.<sup>25-27,60,71,109</sup>



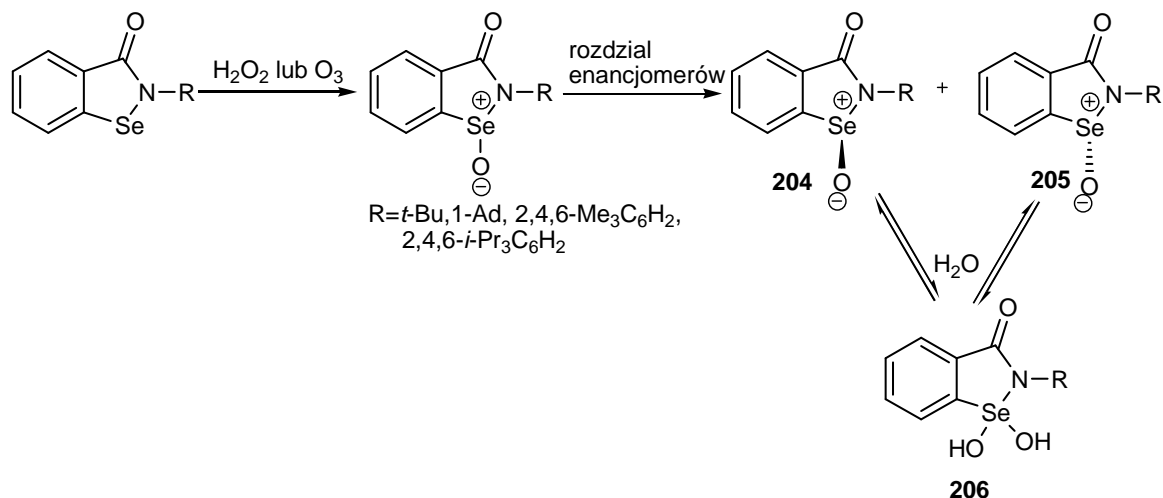
Schemat 2.47. Utlenianie benzisoselenazol-3(2*H*)-onów.

W innej pracy autorzy donoszą, że działając nadtlakiem wodoru na ebselen tworzy się co prawda Se-tlenek, lecz jest on niestabilny w warunkach reakcji i, pod wpływem wody, ulega hydrolizie do kwasu seleninowego **94**<sup>98</sup>.



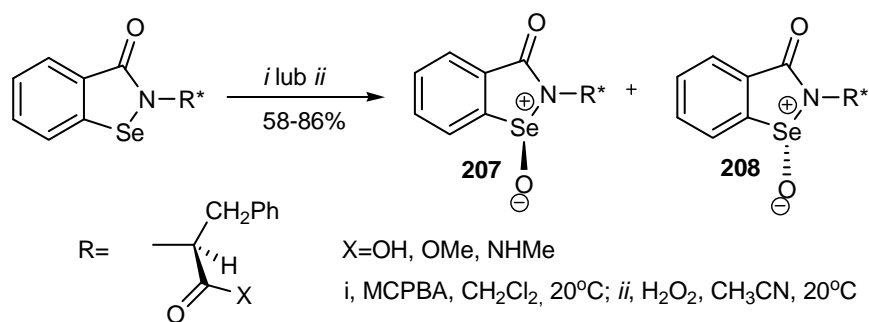
Schemat 2.48. Utlenianie ebselenu do kwasu seleninowego.

Optycznie czynne Se-tlenki benzisoselenazol-3(2*H*)-onów **204-205** były otrzymywane w reakcji utleniania pochodnych posiadających objętościowo duże podstawniki na atomie azotu za pomocą  $H_2O_2$  lub ozonu. Rozdziału produktów dokonano za pomocą chromatografii na chiralnych kolumnach. W roztworach wodnych czysty enancjomer R racemizuje prawdopodobnie dzięki tworzeniu się przejściowych hydratów **206**.<sup>171</sup>



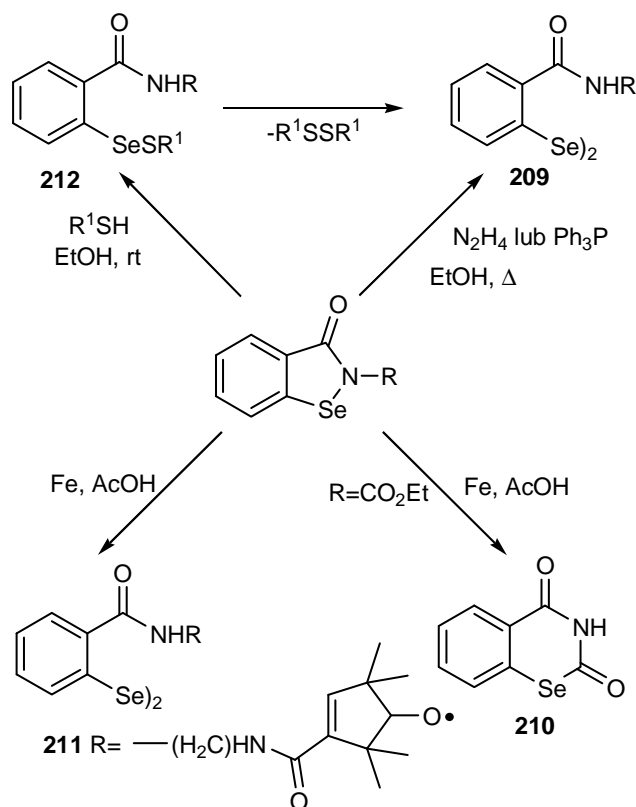
Schemat 2.49. Równowagi pomiędzy chiralnymi Se-tlenkami.

Utlenianie benzisoselenazol-3(2*H*)-onów podstawionych w pozycji 2. chiralnymi grupami będącymi pochodnymi L-fenylalaniny prowadzi do powstania mieszaniny diastereoizomerów **207** i **208**, które rozdzielono przez krystalizację<sup>76</sup>. Stereoizomery te były trwałe i nie ulegały racemizacji.



Schemat 2.50. Synteza trwałych, chiralnych Se-tlenków.

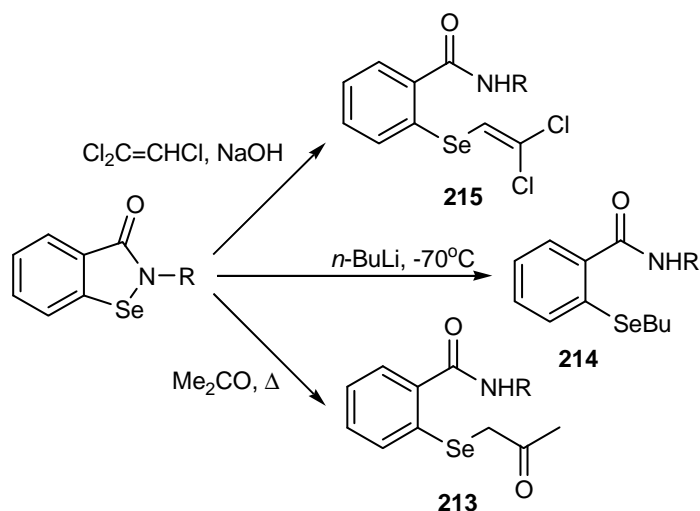
Benzisoselenazol-3(2*H*)-ony i ich tlenki poddane działaniu odczynników redukujących jak hydrazyna lub trifenylofosfina tworzą otwartołańcuchowe diselenidy bis(2-krabamoilo)fenylowe **209**<sup>109</sup>. Podobnie zachowują w warunkach redukcji żelazem w środowisku kwaśnym<sup>172</sup>, ale gdy podstawnikiem w pozycji 2 jest grupa etoksykarbonylowa, następuje ekspansja pierścienia i tworzy się 1,3-benzoselenazino-2,4-dion **210**<sup>169</sup>. Kilka publikacji poświęcono oddziaływaniu ebselenu z tiolami, które prowadziło do otrzymania selenosulfidów **212**<sup>64,167,173</sup>.



Schemat 2.52. Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z odczynnikami redukującymi.

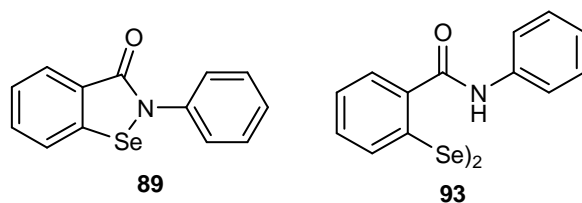
Jak dotąd niewiele miejsca poświęcono reakcjom cyklicznych selenenamidów z nukleofilami węglowymi. W literaturze znajdują się przykłady reakcji ebselenu z

acetonem, której produktem jest 2-[2-(oksopropyl)seleno]benzanilid **213**. Z kolei 2-(*n*-butyloseleno)-*N*-[(1,1-dimetoksy)etylo]benzamid **214** powstaje w reakcji 2-[(1,1-dimetoksy)etylo]benzisoselenazol-3(2*H*)-onu z *n*-butylolitem w temperaturze -70°C.<sup>167</sup>



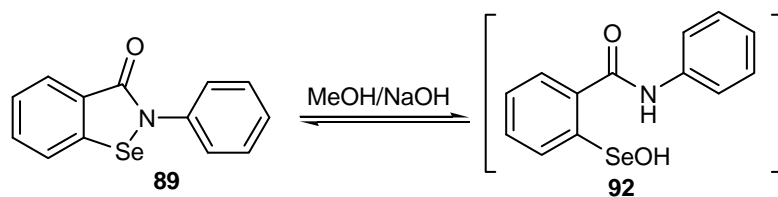
Schemat 2.52. Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z nukleofilami węglowymi.

W 1996 r. Kawai i Matsubayashi opublikowali pracę dotyczącą zachowania się ebselenu wobec alkaliów w roztworach wodno-alkoholowych. Badania te były bardzo istotne wobec planowanego wdrożenia ebselenu jako środka przeciwzapalnego i skupiały się wokół sprawdzenia zarówno jego stabilności, jak i określenia warunków degradacji.<sup>174</sup> Sugerowano, że wiązanie selenenamidowe jest rozszczepiane pod działaniem anionu wodorotlenkowego i tworzy się diselenid bis(2-*N*-fenylokarbamoliofenylowy) **93**.



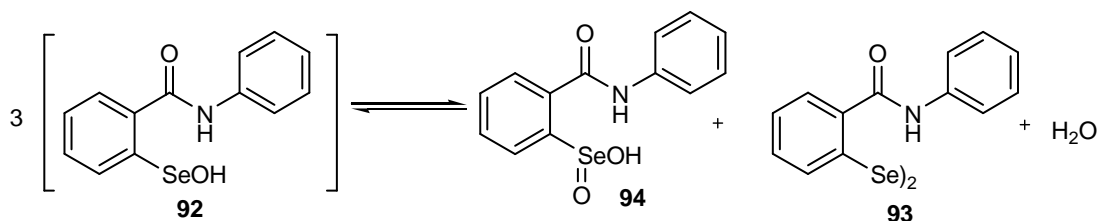
Rysunek 2.20. Ebselen i jego otwarto łańcuchowy analog.

W starszych doniesieniach literaturowych można znaleźć sugestię, że podczas hydrolizy ebselenu tworzy się kwas seleneninowy **92** jako produkt pośredni<sup>175</sup>.



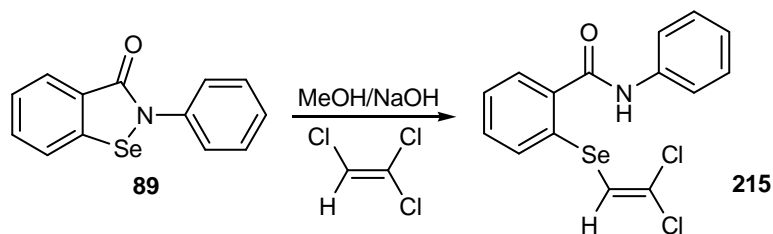
Schemat 2.53. Równowaga pomiędzy ebselenem i kwasem seleneninowym w środowisku zasadowym.

Według autorów, nietrwały kwas **92** ulega dysproporcjonacji z utworzeniem kwasu seleninowego **94**, diselenidu diarylowego **93** i cząsteczki wody. Wszystkie reagenty znajdują się w stanie równowagi.



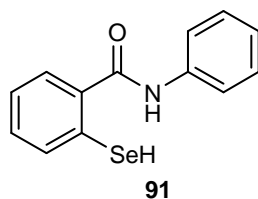
Schemat 2.54. Dysproporcjonacja kwasu seleninowego.

Wykorzystując fakt, że kwasy seleninowe (np. **92**) cechują się wysoką aktywnością i reagują łatwo z alkenami<sup>176</sup> przeprowadzono reakcję ebselenu w środowisku zasadowym w obecności metanolu i trichloroetyleny, z który pełnił rolę „pułapki” na tworzący się jako produkt pośredni kwas seleninowy. Zaobserwowano, że podczas reakcji nie tworzył się diselenid bis(2-*N*-fenylokarbamoliofenylowy) **93**, co wynikało z zatrzymania reakcji na jednym z etapów pośrednich, ale także nie powstawał produkt addycji kwasu seleninowego do olefiny. Związek **215** był ostatecznym produktem, którego powstanie nie mogło być tłumaczone addycją kwasu seleninowego do wiązania podwójnego ani też eliminacją HOCl.



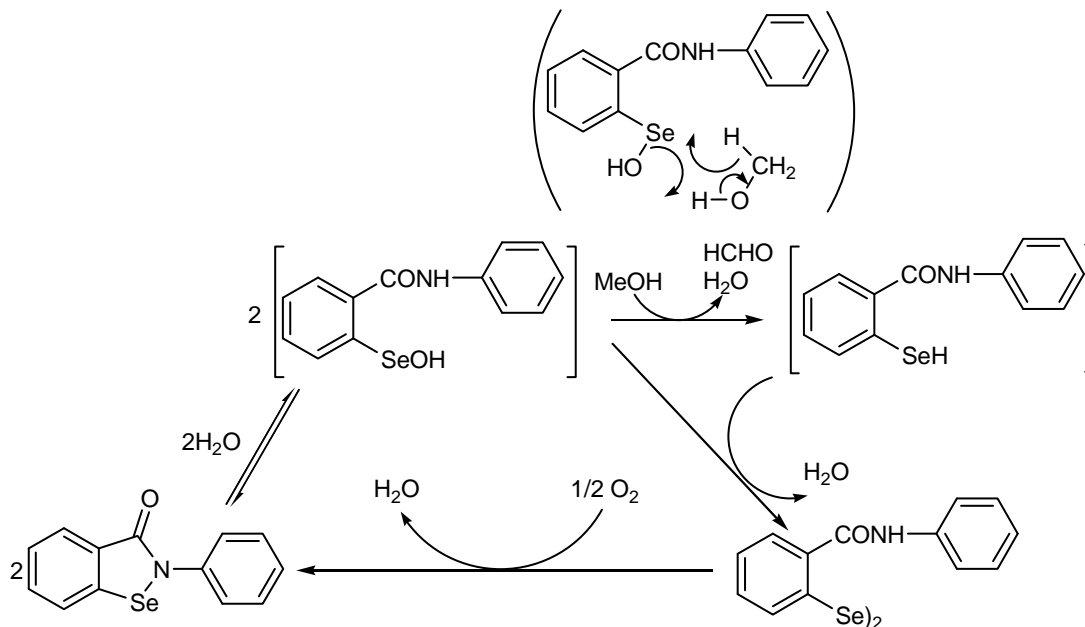
Schemat 2.55. Reakcja ebselenu z trichloroetylenem.

Stwierdzono, że za utworzenie produktu odpowiada pochodna zawierająca wiązanie Se-X. W takim przypadku w przeprowadzonej reakcji eliminowana byłaby cząsteczka XCl, przy czym X musiało być donorem elektronów. Autorzy zaproponowali, że pod X kryje się atom wodoru, a więc nieznaną pochodną – produktem przejściowym – byłby selenol **91**.



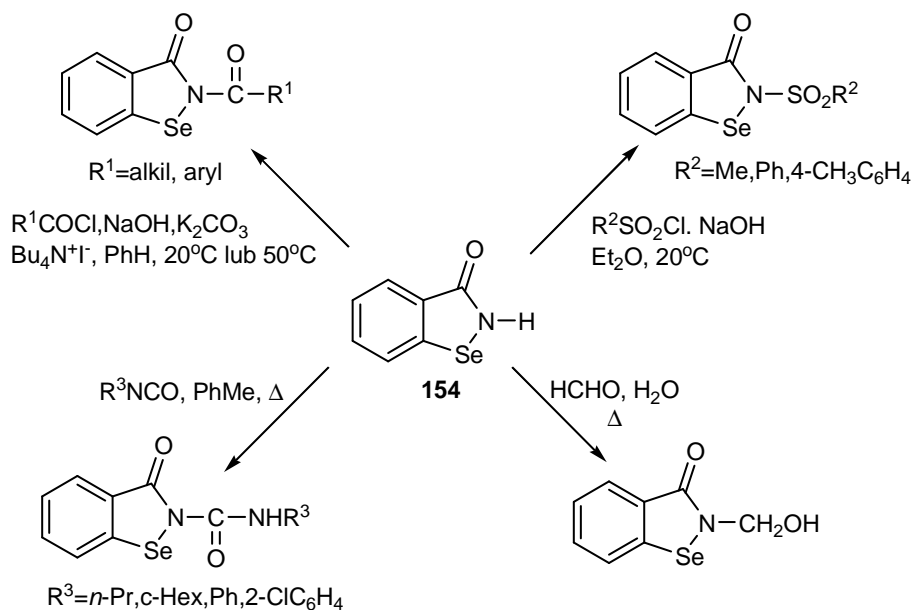
Rysunek 2.21. Selenol.

Mechanizm reakcji hydrolizy ebselenu w środowisku alkalicznym w roztworze wodno-alkoholowym z uwzględnieniem wszystkich produktów pośrednich, może wyglądać tak jak na Schemacie 2.56.<sup>174</sup> Niestety, autorzy ograniczyli się jedynie tylko do zbadania produktów hydrolizy ebselenu.



Schemat 2.56. Mechanizm hydrolizy ebselenu w środowisku zasadowym.

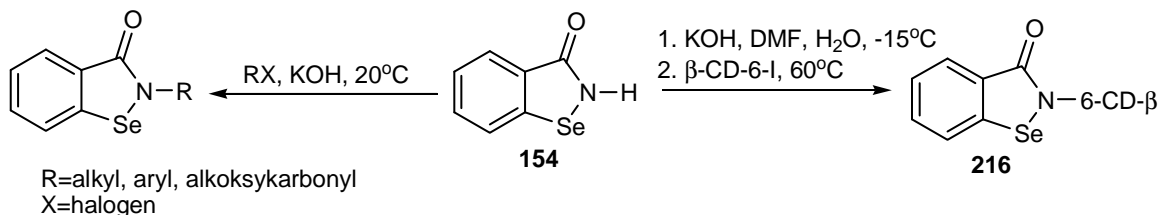
Oprócz reakcji zachodzących z udziałem atomu selenu znanych jest również kilka reakcji zachodzących na nukleofilowym atomie azotu w benzisoselenazol-3(2*H*)-onie **154**.



Schemat 2.57. Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154**.

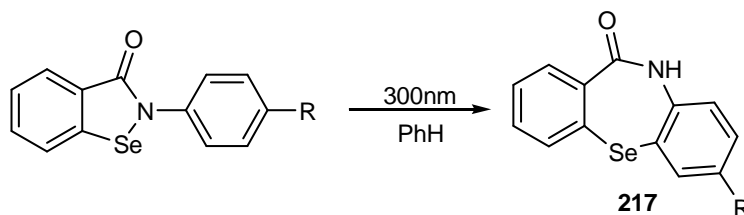
Służą one przede wszystkim wprowadzaniu nowych podstawników w pozycję 2. Może się to odbywać poprzez *N*-acylowanie, *N*-sulfonowanie<sup>177</sup> addycją formaldehydu lub izocyjanianów<sup>178</sup>.

*N*-alkilowanie benzisoselenazol-3(2*H*)-onu prowadzi się z użyciem halogenków alkilowych, allilowych lub chlorowcoestrów w obecności wodorotlenku potasu<sup>179</sup>. Metoda znalazła szerokie zastosowanie syntetyczne m.in. do syntezy benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z fragmentem β-cyklodekstrynowym **216**<sup>180</sup>.



Schemat 2.58. *N*-alkilowanie benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154**.

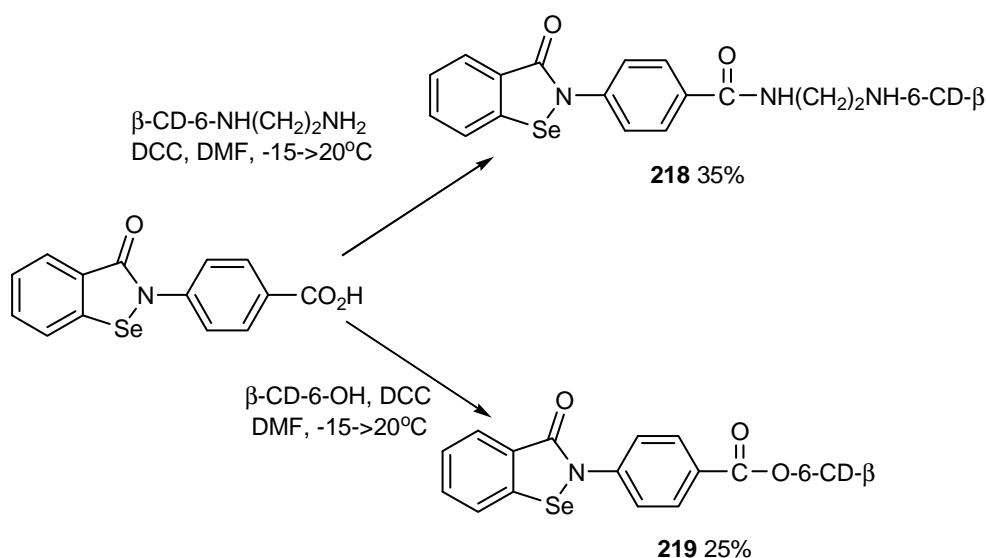
Warto wspomnieć o reakcji ekspansji pierścienia heterocyklicznego ebselenu i jego pochodnych, będącej wynikiem przegrupowania zachodzącego pod wpływem promieniowania UV<sup>181</sup>.



Schemat 2.59. Fotochemiczna synteza dibenzo[*b,f*][1,4]selenazepin-11(10*H*)-onu **217**.

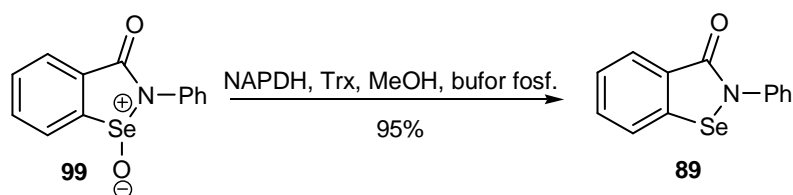
#### 2.5.4. Reaktywność podstawników pierścienia selenaheterocyklicznego.

Informacje pojawiające się w literaturze dotyczące modyfikacji podstawników odnoszą się głównie do benzisoselenazol-3(2*H*)-onów. 2-(4-Karboksyfenylo)benzisoselenazol-3(2*H*)-on był używany jako odczynnik acylujący w syntezie pochodnych β-cyklodekstryny **218** i **219**<sup>180</sup>.



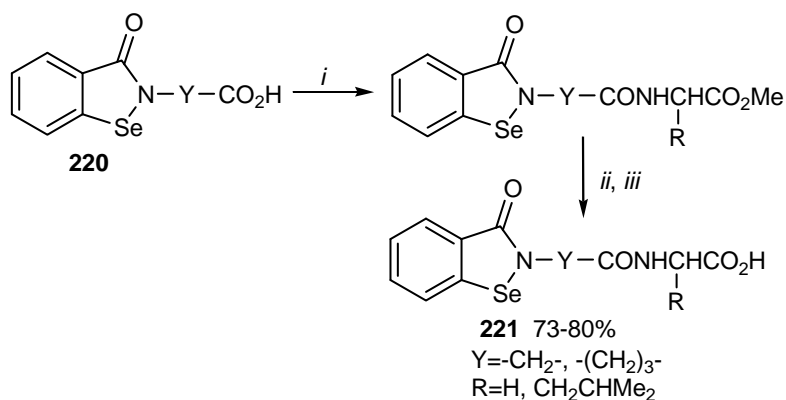
Schemat 2.60. Acylowanie pochodnych  $\beta$ -cyklodekstryny.

Se-tlenki benzisoselenazol-3(2H)-onów mogą być poddane redukcji do wyjściowych selenenamidów bez naruszenia pierścienia heterocyklicznego podczas reakcji z benzaldehydem<sup>182</sup> lub NADPH w obecności reduktaz<sup>183</sup>.



Schemat 2.61. Enzymatyczna redukcja Se-tlenków.

Łańcuch *N*-karboksyaldehydowy w **220** może ulegać przedłużaniu przez sprzęgnięcie go z estrami  $\alpha$ -aminokwasów w wyniku czego powstają benzisoselenazol-3(2H)-ony **221** z dobudowanym fragmentem dipeptydowym<sup>184</sup>.

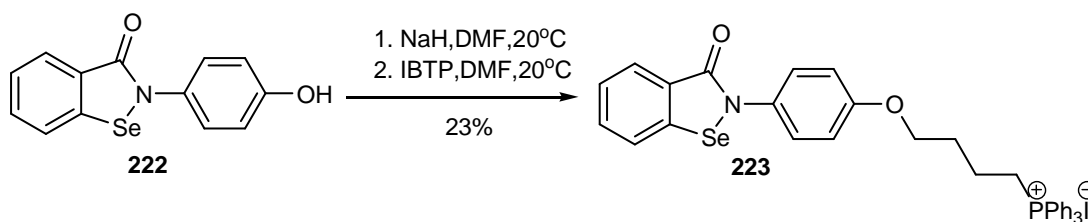


*i*,  $\text{H}_2\text{NC(R)HCO}_2\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ , 4-metylomorfolina, HOBt, DCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -15- $\rightarrow$ 20°C  
*ii*, LiOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, 20°C; *iii*, HCl,  $\text{H}_2\text{O}$ , 20°C

Schemat 2.62. Synteza benzisoselenazol-3(2H)-onów z fragmentem dipeptydowym.

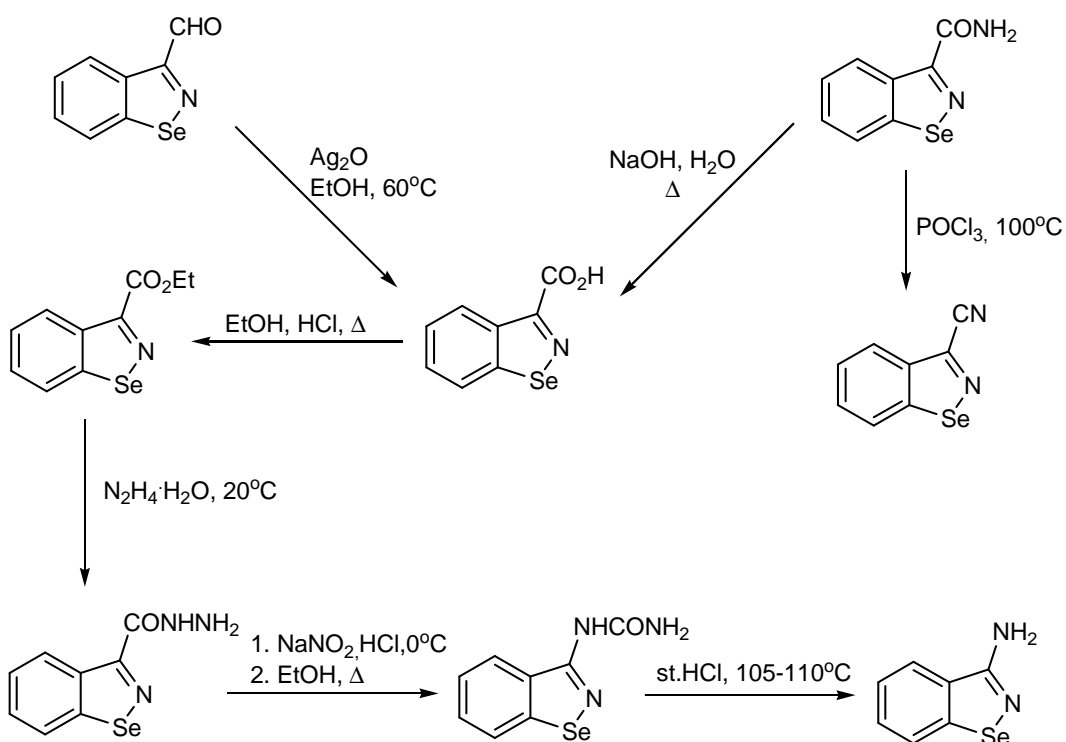


*O*-alkilowanie 2-(4-hydroksyfenylo)benzizoselenazol-3(2*H*)-onu **222** jodkiem 4-(jodobutylo)trifenylfosfoniowym (IBTP) prowadzi do uzyskania analogu ebselenu z resztą trifenylfosfoniową **223**<sup>185</sup>.

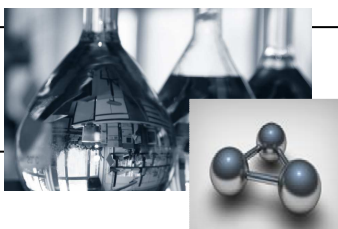


Schemat 2.63. Synteza ebselenu z resztą trifenylfosfoniową.

Cykl przemian różnych pochodnych 3-podstawionego benzo[*d*]izoselenazolu przedstawiony został na schemacie 2.64.<sup>186</sup>



Schemat 2.64. Reakcje 3-podstawionego benzo[*d*]izoselenazolu.



# BADANIA WŁASNE

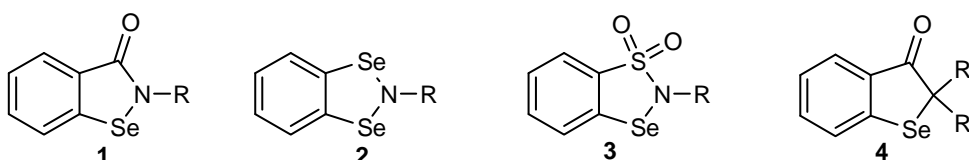
## 3. Badania własne.

### 3.1. Wprowadzenie.

Podstawowym układem będącym w centrum mojego zainteresowania był układ izoselenazol-3(2*H*)-onu skondensowany z pierścieniem benzenowym.

Jak wynika z przytoczonych w części literaturowej przykładów, wiązanie Se-N może być odpowiedzialne za właściwości biologiczne i katalityczne benzisoselenazol-3(2*H*)-onów. Wykorzystanie wysokiej reaktywności tego fragmentu cząsteczki w stosunku do różnych odczynników o charakterze nukleofilowym stanowiło podstawę podjętych przeze mnie badań. Skupiając się na reakcjach z udziałem atomu selenu pominąłem oddziaływania selenenamidów z elektrofilami, wobec których wiązanie selenenamidowe pozostaje bierne.

Studia nad reaktywnością serii benzisoselenazol-3(2*H*)-onów różniących się rodzajem podstawnika na atomie azotu poszerzyłem o przebadanie ich analogów zawierających w pierścieniu selenaheterocyklicznym także inne heteroatomy, takie jak siarkę czy drugi atom selenu. Ponadto zamieniając atom azotu na atom węgla uzyskałem strukturalne analogi benzisoselenazol-3(2*H*)-onów, w których wiązanie selenenamidowe Se-N zastąpiłem wiązaniem selenidowym Se-C. Spodziewałem się, że reakcje przebiegające pomiędzy elektrofilem reprezentowanym przez związek selenoorganiczny a różnymi nukleofilami doprowadzą do lepszego zrozumienia chemii tej klasy związków i staną się użyteczne w syntezie organicznych pochodnych selenu.



Rysunek 3.1.

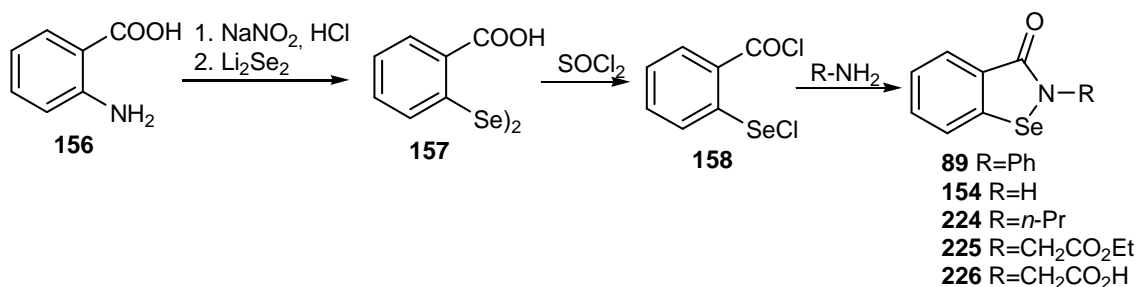
Moją pracę podzieliłem na następujące etapy:

1. synteza modelowych selenenamidów: benzisoselenazol-3(2*H*)-onów, 1,3,2-benzodiselenazoli i 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z wykorzystaniem zarówno znanych, jak i opracowanych nowych metod
2. synteza benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów
3. przeprowadzenie reakcji modelowych substratów z odczynnikami nukleofilowymi, zidentyfikowanie produktów reakcji oraz próba wyjaśnienia ich mechanizmów.

## 3.2. Synteza związków modelowych.

### 3.2.1. Synteza benzisoselenazol-3(2*H*)-onów.

Spośród trzech wybranych pierścieni heterocyklicznych zawierających wiązanie selenenamidowe, benzisoselenazol-3(2*H*)-ony stanowią grupę związków, których synteza została dopracowana w takim stopniu, że umożliwiła uzyskanie wielu pochodnych różniących się podstawnikiem na atomie azotu (Schemat 3.1).



Schemat 3.1. Synteza benzisoselenazol-3(2*H*)-onów.

Diazowanie kwasu antranilowego azotynem sodu w środowisku kwaśnym w temp. 0°C prowadzi do otrzymania soli diazoniowej, którą wkrapla się do diselenku dylitu rozpuszczonego w wodnym roztworze NaOH w warunkach beztlenowych. Diselenek dylitu uzyskałem według procedury opracowanej w naszym zespole<sup>187</sup>.

W literaturze znana jest reakcja syntezy diselenku dylitu z wykorzystaniem difenylaoacetylenu jako katalizatora reakcji rodnikowej<sup>188</sup>. W przeciwieństwie do niej, w nowej metodzie używałem innego katalizatora niż pierwotnie podała literatura, a mianowicie 4,4'-di-*tert*-butylobifenylu. Wykorzystanie ponadto łaźni ultradźwiękowej spowodowało skrócenie czasu reakcji z 24 do 4 godzin.

W pierwszym etapie do bezwodnego tetrahydrofuranu dodawałem drobno pokrojone kawałki litu i katalizator. Wybór rozpuszczalnika nie był przypadkowy, gdyż

THF dobrze kompleksuje jony Li<sup>+</sup>. Mieszaninę poddawałem działaniu ultradźwięków w celu wytworzenia wolnych rodników Li• (od których pochodzi ciemnozielone zabarwienie). Kolejnym etapem było dodanie metalicznego selenu. Po 4 godzinach reakcji wspomaganej ultradźwiękami związek był gotowy do użycia w następnych etapach syntezy.

Selenenylowanie prowadziłem w temperaturze ok. -15°C, wkraplając roztwór zdiazowanego kwasu antranilowego do alkalicznego roztworu diselenku dilitu. W wyniku reakcji powstała sól sodowa kwasu 2,2'-diselenodibenzooesowego **157**. Wolny kwas 2,2'-diselenodibenzooesowy otrzymałem po zakwaszeniu roztworu soli sodowej kwasem solnym. Wydajność produktu po krystalizacji z dioksanu wyniosła 70%.

Kwas 2,2'-diselenodibenzooesowy miał tt. 309-310°C (lit. 300-303°C<sup>146</sup>, 297°C<sup>183</sup>), widma <sup>1</sup>H NMR i IR były zgodne z danymi literaturowymi<sup>109</sup>.

Następnym krokiem była synteza chlorku 2-(chloroseleno)benzoilu **158**. Polegała ona na ogrzewaniu kwasu 2,2'-diselenodibenzooesowego z chlorkiem tionylu (użyтым w nadmiarze) w benzenie w obecności DMF jako katalizatora. Wydajność syntezy czystego chlorku 2-(chloroseleno)benzoilu wahała się w granicach 67-74%.

Odpowiednie *N*-podstawione benzisoselenazol-3(2*H*)-ony otrzymywałem działając aminami na chlorek 2-(chloroseleno)benzoilu: aniliną gdy R=Ph (**89**), amoniakiem gdy R=H (**154**), *n*-propyloaminą gdy R=Pr (**224**), aminooctanem etylu gdy R=CH<sub>2</sub>COOEt (**225**), kwasem aminooctowym gdy R=CH<sub>2</sub>COOH (**226**). W przypadku syntezy związku **89,154,224-226** i **229-232** do roztworu aminy lub amoniaku w dichlorometanie (lub w THF, w przypadku **226**) wkraplałem roztwór chlorku 2-(chloroseleno)benzoilu w tym samym rozpuszczalniku. Reakcje przeprowadziłem w temperaturze pokojowej. W omawianych przykładach stosowałem 3-krotny nadmiar aminy w celu związania wytwarzanego w reakcji chlorowodoru. Powstałą w ten sposób sól amoniową łatwo oddzieliłem od benzisoselenazol-3(2*H*)-onu poprzez dokładne wymycie soli wodą, w której produkt główny nie jest rozpuszczalny.

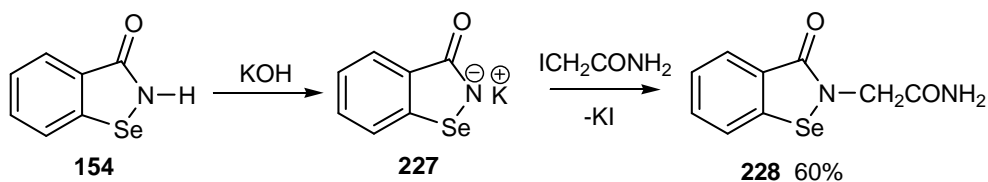
Benzisoselenazol-3(2*H*)-ony otrzymane tymi metodami oczyszczałem na drodze krystalizacji uzyskując związki z wydajnością 70-95% (Tabela 3.1).

**Tabela 3.1.**

| Benzisoselenazol-3(2H)-on | R                                  | Wydajność [%] <sup>a</sup> |
|---------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| <b>89</b>                 | Ph                                 | 80                         |
| <b>154</b>                | H                                  | 96                         |
| <b>224</b>                | Pr                                 | 79                         |
| <b>226</b>                | CH <sub>2</sub> COOH               | 68                         |
| <b>225</b>                | CH <sub>2</sub> COOEt              | 93                         |
| <b>229</b>                | 2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 89                         |
| <b>230</b>                | 2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 78                         |
| <b>231</b>                | 2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 80                         |
| <b>232</b>                | 2-I-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 69                         |

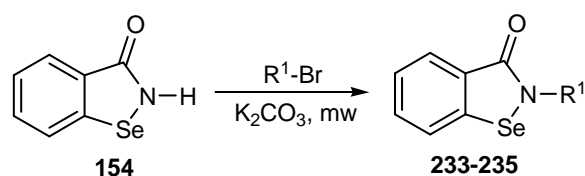
<sup>a</sup> wydajność etapu selenenyłowania-acylowania

Do syntezy pochodnej **228** (R=CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>) wykorzystałem zmodyfikowaną metodę Gabriela używając zamiast ftalimidku potasu sól potasową benzisoselenazol-3(2H)-onu **227**. Reakcję z jodoacetamidem prowadziłem ogrzewając substraty we wrzącym etanolu (Schemat 3.2). Po zakończeniu reakcji i odsączeniu jodku potasu produkt wydzieliłem odparowując rozpuszczalnik.



**Schemat 3.2. Synteza 2-acetamidobenzisoselenazol-3(2H)-onu.**

Reakcja przedstawiona na Schemacie 3.2 pokazuje możliwość zastosowania gotowego układu selenaheterocyklicznego do otrzymywania pochodnych różniących się podstawnikiem na atomie azotu. W celu maksymalnego zredukowania ilości etapów zmodyfikowałem syntezę w taki sposób, aby ominąć tworzenie i wyodrębnianie soli potasowej benzisoselenazol-3(2H)-onu, a także wyeliminować obecność rozpuszczalnika. W tym celu zhomogenizowaną mieszaninę benzisoselenazol-3(2H)-onu **154**, węgla potasu i odpowiedniego halogenku alkilowego poddawałem działaniu mikrofal w ciągu kilku minut (Schemat 3.3). Wyniki przedstawiono w Tabeli 3.2.



Schemat 3.3. Synteza benzisosenazol-3(2H)-onów wspomagana mikrofalami.

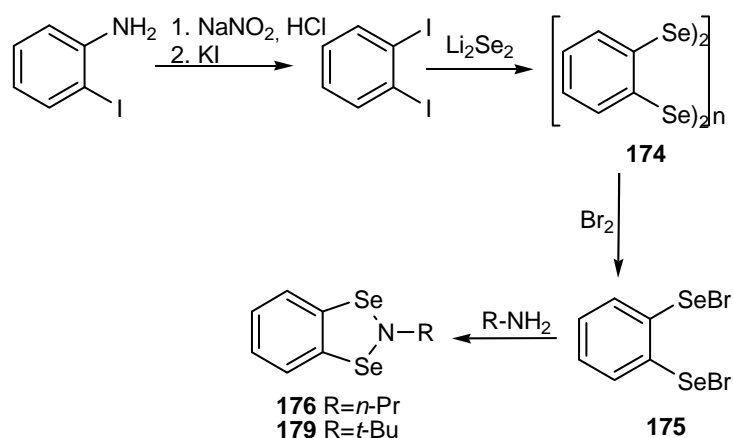
Tabela 3.2.

| Benzisosenazol-3(2H)-on | R <sup>1</sup>                    | Wydajność [%] |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------|
| 233                     | c-Hex                             | 46            |
| 234                     | n-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> | 85            |
| 235                     | Hex                               | 60            |

Czystość otrzymanych w każdym etapie produktów określałem metodą chromatografii cienkowarstwowej. Struktury produktów potwierdziłem wykonując analizy <sup>1</sup>H i <sup>77</sup>Se NMR i IR.

### 3.2.2. Synteza 1,3,2-benzodiselenazoli.

1,3,2-benzodiselenazole **2** zostały otrzymane także według znanej procedury, która umożliwiała wprowadzanie podstawników na atom azotu jedynie w postaci grup alkilowych<sup>161,236</sup>.



Schemat 3.4. Synteza 1,3,2-benzodiselenazoli.

**Tabela 3.3.**

| 1,3,2-benzodiselenazol | R            | Wydajność [%] <sup>a</sup> |
|------------------------|--------------|----------------------------|
| 176                    | <i>n</i> -Pr | 70                         |
| 179                    | <i>t</i> -Bu | 77                         |

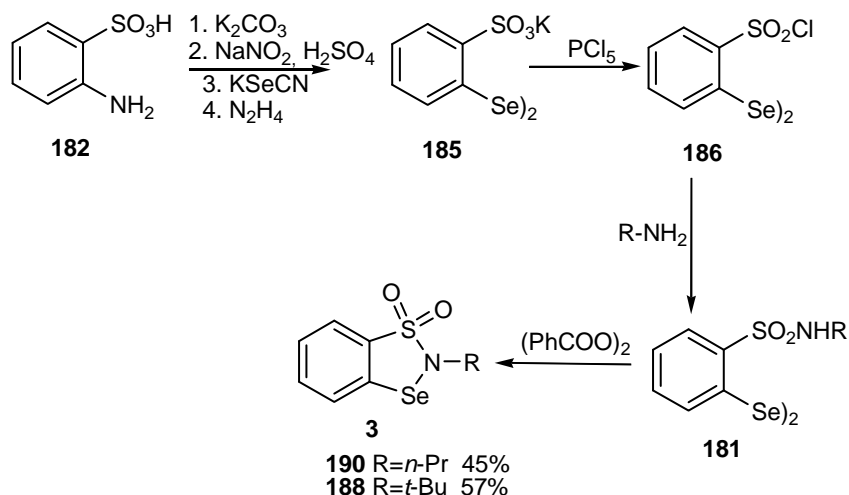
<sup>a</sup>Wydajność ostatniego etapu

Związkiem wyjściowym do syntezy 2-alkilo-1,3,2-benzodiselenazoli był *o*-dijodobenzen **173**, który uzyskałem z *o*-jodoaniliny w reakcji Sandmayera. Wielogodzinne ogrzewanie *o*-dijodobenzenu z diselenkiem dilitu (uzyskanym w taki sam sposób jak opisano w rozdziale dotyczącym syntezy benzizoselenazol-3(2*H*)-onów) w temp. 130-150°C w roztworze HMPT prowadziło do polimerycznego diselenidu poli(bis-1,2-fenyleneowego) **174**. W zależności od czasu trwania reakcji i sposobu izolacji, uzyskany polimer miał tt. mieszczącą się w granicach 70-120°C. Związek ten nie rozpuszczał się w większości rozpuszczalników z wyjątkiem niektórych chlorowcopochodnych. Za najwygodniejszy sposób wyodrębniania wybrałem strącenie diselenidu poli(bis-1,2-fenyleneowego) rozpuszczonego w bromoformie za pomocą metanolu.

Zdolność rozszczepienie wiązania diselenidowego przez brom została wykorzystana przeze mnie do przekształcenia diselenidu w 1,2-bis(bromoseleno)benzen **175**. Proces przebiegał w temperaturze 0°C, jako rozpuszczalnik stosowałem dichlorometan. Produkt reakcji – w przeciwieństwie do substratu – był rozpuszczalny w tym rozpuszczalniku, co ułatwiało zaobserwowanie końca reakcji. Cyklokondensację z odpowiednią aminą (wziętą w 3-krotnym nadmiarze w celu związania bromowodoru) przeprowadziłem w roztworze suchego dichlorometanu wkraplając dibromek do roztworu aminy. Reakcja prowadziła do związku heterocyklicznego **176** (R=*n*-Pr) i **179** (R=*t*-Bu). Związki otrzymałem w postaci oleju. Zaobserwowałem, że można je przechowywać bez rozkładu przez dłuższy czas tylko w obniżonej temperaturze. Podobnie jak poprzednio, produkty scharakteryzowałem metodami spektroskopowymi.

### 3.2.3. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli.

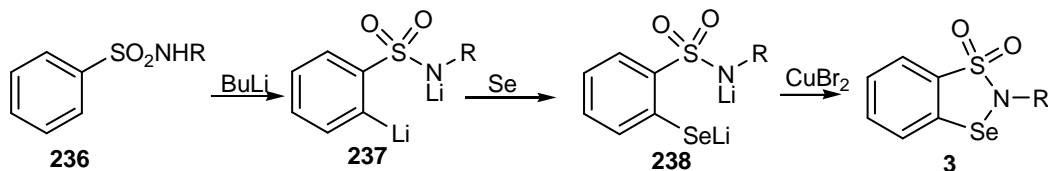
Najtrudniejszym zadaniem w tej części pracy okazała się synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli. Znana jest metoda ich syntezy jednak obejmuje ona aż 7 etapów a jedną z jej wad jest niska wydajność pochodnych 2-alkilowych i 2-fenylowej (do 25% biorąc pod uwagę tylko ostatni etap)<sup>162</sup>.



Schemat 3.5. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z kwasu ortanilowego.

W pierwszym etapie kwas *o*-sulfanilowy przekształcałem w sól potasową kwasu 2,2'-diselenodibenzenosulfonowego **185**, a tą pod działaniem  $\text{PCl}_5$  w odpowiedni chlorek kwasowy **186**. Tworzenie sulfonamidów **181** odbywało się w reakcji chlorku 2,2'-diselenodibenzosulfonylowego z aminami pierwszorzędowymi w obecności pirydyny. 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli **188** i **190** powstawały poprzez utleniającą cyklizację uzyskanych sulfonamidów z użyciem nadtlenu benzoilu. Otrzymane związki **190** (R=*n*-Pr) i **188** (R=*t*-Bu) oczyszczałem stosując chromatografię kolumnową i krystalizowałem z  $\text{CCl}_4$ .

Jak wspomniałem, synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli była mało wydajna i wiązała się z dużym nakładem pracy. W związku z tym w ramach badań opracowałem nową, wydajniejszą metodę syntezy wykorzystującą jako substraty łatwo dostępne *N*-alkilbenzenosulfonamidy **236**. Pomysł opierał się na wykorzystaniu reakcji *orto*-litowania w celu aktywacji pozycji *orto* benzenosulfonamidów umożliwiającą selenenylowanie elementarnym selenem.



Schemat 3.6. Produkty pośrednie syntezy 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli.

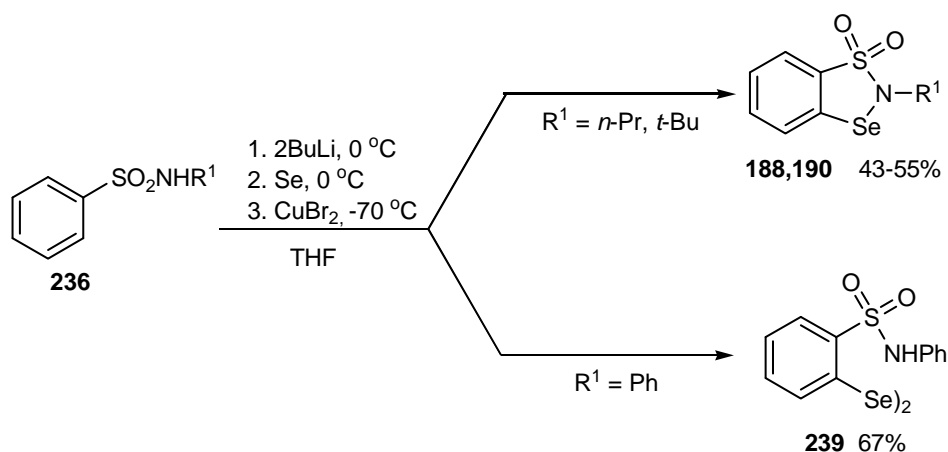
Jednocześnie z *orto*-litowaniem zachodzi deprotonowanie azotu amidowego. Ostatnim etapem jest utleniająca cyklizacja z użyciem bromku miedzi(II) jako utleniacza.



Cały proces prowadziłem w jednym naczyniu, bez konieczności izolacji produktów przejściowych.

Na roztwór odpowiedniego *N*-alkilobenzenosulfonamidu **236** (otrzymanego np. w reakcji benzenosulfonylowania amin metodą Schotten-Baumanna) w suchym THF działałem dwoma równoważnikami *n*-butylolitu w temp. 0°C w atmosferze azotu. Do utworzonej w ten sposób soli litowej **237** dodałem w jednej porcji selen, a po zakończeniu selenenylowania oziębiłem mieszaninę do -70°C i prowadziłem reakcję cyklizacji za pomocą bezwodnego CuBr<sub>2</sub>. Produkt oczyszczałem w taki sam sposób jak w starszej metodzie. Opracowana metoda pozwala na otrzymanie 1,1-ditlenków 2-alkilo-1,3,2-benzotiaselenazoli z wydajnościami 40-50%, co w porównaniu z poprzednią procedurą jest wynikiem zadowalającym.

Próba uzyskania tym sposobem 1,1-ditlenku 2-fenyl-1,3,2-benzotiaselenazolu zakończyła się niepowodzeniem ponieważ jedynym produktem jaki powstał był 2,2'-diselenobis(*N*-fenylobenzenosulfonamid) **239**.



Schemat 3.7. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli *via o*-litowanie.

Tabela 3.4.

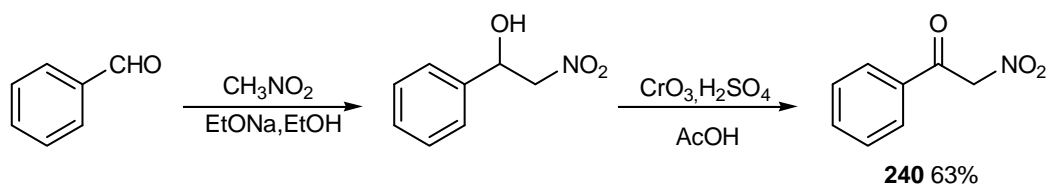
| 1,1-ditlenek 1,3,2-benzotiaselenazolu | R <sup>1</sup> | Wydajność [%] |
|---------------------------------------|----------------|---------------|
| 190                                   | <i>n</i> -Pr   | 43            |
| 188                                   | <i>t</i> -Bu   | 55            |

### 3.2.4. Synteza benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów.

Benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-ony są strukturalnymi analogami benzizoselenazol-3(2*H*)-onów, w których wiązanie selenenamidowe zostało zastąpione wiązaniem selenidowym. Związki te postanowiłem wykorzystać w późniejszych badaniach

polegających na określeniu różnic w reaktywności tych dwóch grup układów selenaheterocyklicznych.

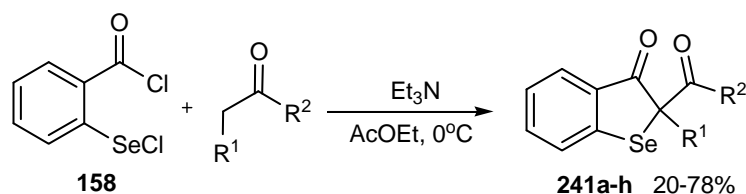
Do syntezy benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów wykorzystałem znaną metodę cyklizacji opierającą się na tandemowej reakcji selenenyłowania-acylowania aktywnych związków metylenowych za pomocą chlorku 2-(chloroseleno)benzoilu **158**<sup>189</sup>. Niezbędny do syntezy dichlorek **158** otrzymałem z kwasu antranilowego w taki sam sposób jak w rozdziale 3.2.1. Natomiast jako reagenty posiadające aktywną grupę metylenową zostały użyte: benzoiloacetonitryl,  $\alpha$ -nitroacetofenon, benzoilooctan etylu, dibenzoilometan, 1-fenilo-1,3-butanodion, 2,4-pentanodion, (2-okso-2-feniloetylo)fosfonian dietylu i (2-oksopropylo)fosfonian dietylu. Wszystkie wymienione CH kwasy były dostępne handlowo, jedynie  $\alpha$ -nitroacetofenon **240** otrzymałem w syntezie, której pierwszy etap polegał na kondensacji nitroaldolowej (Henry'ego) zachodzącej między benzaldehydem i nitrometanem pod wpływem etoksylanu sodu a drugi na utlenieniu powstałego alkoholu do ketonu (Schemat 3.8)<sup>190</sup>.



Schemat 3.8. Synteza  $\alpha$ -nitroacetofenonu.

Utworzony w pierwszym etapie związek  $\beta$ -hydroksynitrowy nie był dodatkowo oczyszczany przed utlenieniem. Utlenianie prowadziłem w roztworze kwasu octowego stosując odczynnik Jonesa (mieszaninę  $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4\text{-H}_2\text{O}$ )<sup>191</sup> jako utleniacz stechiometryczny, uzyskując po krystalizacji z chloroformu  $\alpha$ -nitroacetofenon w postaci bezbarwnych igieł o tt. 104-106°C (lit. 105°C<sup>190</sup>) z całkowitą wydajnością 63%.

Benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-ony **241** otrzymałem wkraplając roztwór chlorku 2-(chloroseleno)benzoilu **158** w suchym octanie etylu<sup>192</sup> do chłodzonego w łaźni lodowej roztworu CH kwasu i nadmiaru trietyloaminy w tym samym rozpuszczalniku (Schemat 3.9).



Schemat 3.9. Synteza 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów.

Po trwającej 24h reakcji odsączyłem wydzielony osad chlorowodoru trietyloaminy i usunąłem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczałem przez krystalizację z etanolu lub za pomocą chromatografii kolumnowej. Uzyskane wyniki przedstawiłem w Tabeli 3.5.

**Tabela 3.5.**

| Benzo[ <i>b</i> ]selenofen-3(2 <i>H</i> )-on 241 | R <sup>1</sup>                  | R <sup>2</sup> | Wydajność [%] | tt. [°C]             |
|--|---------------------------------|----------------|---------------|----------------------|
| <b>a</b>   | CN                              | Ph             | 70            | 138-139 <sup>a</sup> |
| <b>b</b>   | COOEt                           | Ph             | 75            | 110-112              |
| <b>c</b>   | COPh                            | Ph             | 78            | 143-145              |
| <b>d</b>   | COMe                            | Ph             | 49            | 158-162 <sup>b</sup> |
| <b>e</b>   | NO <sub>2</sub>                 | Ph             | 72            | 174-176              |
| <b>f</b>   | PO <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> | Ph             | 70            | -                    |
| <b>g</b>   | PO <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> | Me             | 68            | -                    |
| <b>h</b>   | COMe                            | Me             | 20            | 106-110 <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> lit. 140-142°C<sup>189</sup>

<sup>b</sup> lit. olej<sup>189</sup>

<sup>c</sup> lit. 109-111°C<sup>193</sup>

Pochodne: nitrowa **241e**, fosfonowe **241f** i **241g** i dibenzoilowa **241c** nie były dotąd opisane w literaturze.

### 3.3 Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z *S*-nukleofilami.

#### 3.3.1. Wprowadzenie.

Reakcje tiolizy układów benzisoselenazol-3(2*H*)-onowych badałem w trzech głównych kierunkach. Na początku skupiłem się na reakcjach związków **89**, **154** i **226** z różnymi tiolami w celu określenia, czy rzeczywiście istnieje zróżnicowanie w powstawaniu produktów reakcji spowodowane obecnością różnych podstawników w ebselenie i jego analogach. Posiadając już informacje o rodzajach tworzących się produktów tiolizy postanowiłem zbadać wpływ zastosowanego rozpuszczalnika na ich powstawanie.

Przejście ze środowiska niepolarnego do polarnego mogło mieć znaczenie zwłaszcza dla tych reakcji, w których obserwowano tworzenie się mieszaniny różnych produktów. Aczkolwiek niewykluczona była także zmiana kierunku przebiegu reakcji.

Interesujący był również wpływ wartości pH na przebieg tiolizy. Dotychczasowe doniesienia literaturowe nie informowały o tego rodzaju badaniach, w związku z czym uzyskane wyniki mogłyby poszerzyć wiedzę na temat chemii benzisoselenazol-3(2*H*)-onów. Ostatnim badanym zagadnieniem było opracowanie zależności między rodzajem zastosowanego tiolu a składem mieszaniny poreakcyjnej.

Oczywiście oprócz wymienionych głównych kierunków pracy wykonałem również kilka innych eksperymentów mających potwierdzić lub zaprzeczyć doniesieniom o np. równowadze istniejącej pomiędzy selenosulfidem a odpowiednim diselenidem i disulfidem, czy też o różnych produktach powstających w związku z zastosowaniem niestechiometrycznych ilości substratów.

Fischer i Dereu przeprowadzili reakcję pomiędzy ebselenem **89** a benzylotiolem stosując stechiometryczne ilości substratów i dichlorometan jako rozpuszczalnik dla reakcji tiolizy<sup>194</sup>. Przemiana ta była prowadzona w temperaturze pokojowej w czasie 1 godziny. Następnie rozpuszczalnik był odparowywany a surowy produkt oczyszczany metodą chromatografii kolumnowej.

W swoich badaniach zastosowałem powyższą procedurę jako standardową ponieważ pozwalało mi to na porównywanie otrzymanych wyników zarówno między sobą, jak i z danymi uzyskanymi przez autorów cytowanej publikacji. W przypadkach gdy pomimo upływu przewidzianego czasu nie stwierdzałem ubytku substratów, reakcję przedłużałem o kolejną godzinę lub pozostawiałem do dnia następnego. Z reguły jednak tioliza zachodziła całkowicie już w czasie pierwszej godziny reakcji.

Proces tiolizy kontrolowałem metodą chromatografii cienkowsarstwowej. Jako adsorbent zastosowałem żel krzemionkowy z dodatkiem czynnika fluoryzującego. W zależności od rodzaju substratu używałem różnych eluentów: w przypadku przemian ebselenu był to dichlorometan, benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154** - octan etylu a 2-karboksymetylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **226** - octan etylu-metanol (2:1).

Produkty izolowałem według standardowej procedury. Z uwagi na możliwość rozkładu produktów tiolizy w podwyższonej temperaturze rozpuszczalnik odparowywałem starając się nie ogrzewać mieszaniny (w większości przypadków ogrzewanie nie było konieczne). Pozostałość po usunięciu rozpuszczalnika oczyszczałem metodami chromatograficznymi (chromatografia kolumnowa lub preparatywna TLC).

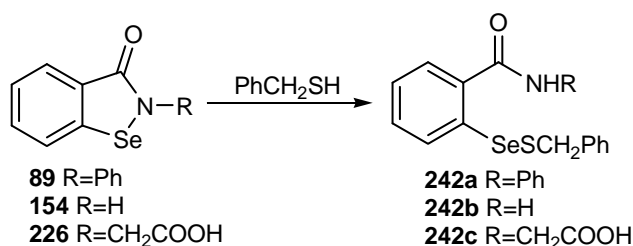
W uzasadnionych przypadkach stosowałem krystalizację. Miało to miejsce tylko wtedy, gdy po przeprowadzeniu próby krystalizacji małej ilości związku nie zaobserwowałem rozkładu oczyszczanej próbki.

W sytuacji, gdy produktem reakcji okazywała się mieszanina związków (nie będących substratami) stałą pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika przemywałem

starannie świeżą jego porcją. Identyfikacja produktu odbywała się na podstawie widma  $^1\text{H}$  NMR mieszaniny poreakcyjnej. Z integracji sygnałów określałem ilościowy skład mieszaniny. W tym procesie bardzo pomocne okazywały się zarejestrowane wcześniej widma czystych diselenidów **93**, **245** i **246**, dzięki którym mogłem w łatwy sposób przyporządkować sygnały na widmach poszczególnym związkom.

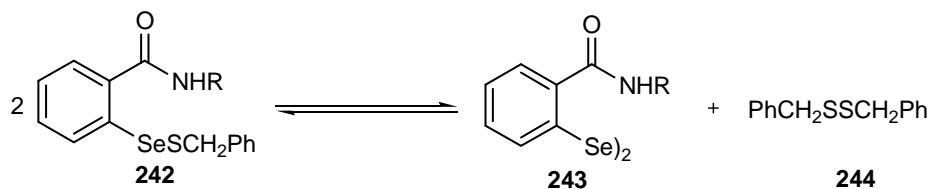
### 3.3.2. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2H)-onów z benzyltiolem.

Opierając się na spostrzeżeniach Fischera i Dereu'a<sup>194</sup> spodziewałem się następującego przebiegu reakcji:



Schemat 3.10. Tioliza z użyciem benzyltiołu.

Oczekiwanym produktem miał być selenosulfid **242**. Jednak inne doniesienia<sup>195-198</sup> mówiące o skłonnościach tej grupy związków do rozpadu sugerowały, że możliwa będzie także poniższa przemiana:



Schemat 3.11. Produkty rozpadu selenosulfidu **242**.

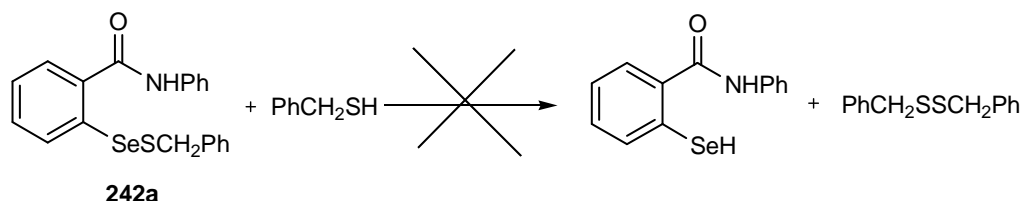
Biorąc pod uwagę te dwie informacje przeprowadziłem reakcję benzisoselenazol-3(2H)-onów **89**, **154** i **226** z benzyltiolem w takich samych warunkach jak podali Fischer i Dereu. Do roztworów tych związków w dichlorometanie (związek **154** nie rozpuszcza się całkowicie w tym rozpuszczalniku) wkropliłem stechiometryczną ilość benzyltiołu. Reakcje przebiegały bez dających się zauważyć efektów energetycznych, a w przypadku związku **154** nastąpiło jego całkowite rozpuszczenie w chwilę po dodaniu tiolu. W czasie trwania reakcji kontrolowałem przebieg tiolizy za pomocą TLC. W każdym z przypadków

już po około 30 minutach stwierdzałem nieobecność substratów. Po upływie godziny rozpuszczalnik odparowałem pod zmniejszonym ciśnieniem.

2-[(Tiobenzyl)seleno]benzanilid **242a** oczyściłem stosując kolumnę chromatograficzną wypełnioną SiO<sub>2</sub> i dichlorometan jako eluent. Otrzymałem produkt o tt. 134-135°C z wydajnością 69%. Przesunięcie chemiczne selenu na widmie <sup>77</sup>Se NMR wynosiło 604 ppm, a więc sygnał jest przesunięty w kierunku niższych pól w porównaniu diselenidami. Dla porównania selenosulfid opisany w artykule<sup>194</sup> posiadał tt. 133-134°C, a wydajność wynosiła 62,8%. Widma <sup>1</sup>H NMR obu związków były identyczne.

Pozostając przy reakcji ebselenu z benzylotiolem zbadałem wpływ ilości użytego tiolu na powstający produkt. Zastosowałem ebselen i benzylotiol w stosunku molowym 10:1 i chlorek metylenu jako rozpuszczalnik. Po godzinie, a więc po upływie standardowego czasu reakcji, wykonałem analizę TLC i nie stwierdziłem żadnego postępu reakcji. Dlatego postanowiłem przedłużyć czas reakcji do 24 godzin. Po tym czasie usunąłem rozpuszczalnik, a pozostałość przekryształizowałem z mieszaniny MeOH-woda.

Analizy TLC i NMR wskazały, że otrzymanym produktem był czysty selenosulfid **242a**. Wynik tego eksperymentu pokazał, że rodzaj produktu jest niezależny od stężenia tego tiolu. W warunkach doświadczenie niemożliwa jest zatem reakcja:

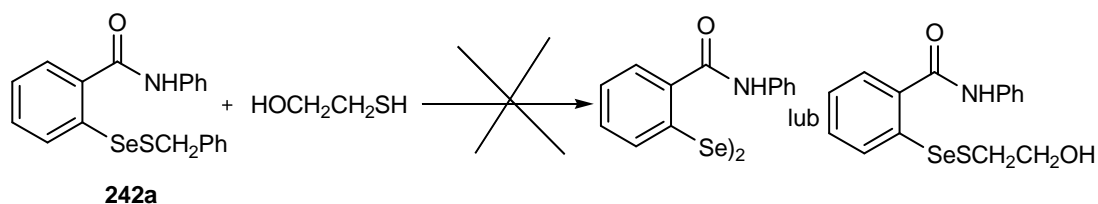


**Schemat 3.12. Redukcja selenosulfidu za pomocą tiolu.**

Była ona sugerowana w jednym z artykułów<sup>65</sup>. Oczywiście nie można jej wykluczyć w warunkach enzymatycznych *in vivo* i *in vitro*.

Wobec takiego wyniku należało się zastanowić i sprawdzić czy tiol o większej sile redukcyjnej niż benzylotiol może przekształcić 2-[(tiobenzyl)seleno]benzanilid **242a** w diselenid bis{2-[(*N*-fenylo)karbamoilo]fenylo} **93** lub selenosulfid zgodnie ze Schematem 3.13.

Do wyjaśnienia tego problemu użyłem związku **242a** i 2-merkaptoetanolu – odczynnika często używanego jako reduktor w testach biologicznych<sup>199</sup>. Obu reagentów użyłem w stosunku molowym 1:1 i zastosowałem chlorek metylenu jako rozpuszczalnik. Z uwagi na to, że po godzinie reakcji nie stwierdziłem powstawania jakichkolwiek produktów, podobnie jak poprzednim razem przedłużyłem czas reakcji do 1 doby, jednak i w tych warunkach reakcja nie zaszła.



**Schemat 3.13. Reakcja selenosulfidu z 2-merkaptioetanolom.**

Produkt addycji benzyliolu do benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154** oczyściłem przez krystalizację z mieszaniny etanol-woda i uzyskałem czysty 2-[[tiobenzyl)seleno]benzamid **242b** o tt. 125-126°C (wydajność 40%). W czasie przechowywania zaobserwowałem powolny rozkład **242b** do diselenidu bis[2-(karbamoiło)fenylowego] **245**, co doskonale było widoczne na widmie <sup>77</sup>Se NMR. Sygnał pochodzący od selenosulfidu znajdował się przy 601 ppm a diselenidu przy 456 ppm.

Wykorzystując zjawisko łatwego dysproporcjonowania tego związku postanowiłem wyizolować i zidentyfikować drugi obok diselenidu produkt rozkładu. Jak dotąd doniesienia literaturowe informowały, że tym produktem jest odpowiedni disulfid (tu: disulfid dibenzylowy). Jednak nie natrafiłem na wzmiankę o jego wydzieleniu z mieszaniny poreakcyjnej i zidentyfikowaniu.

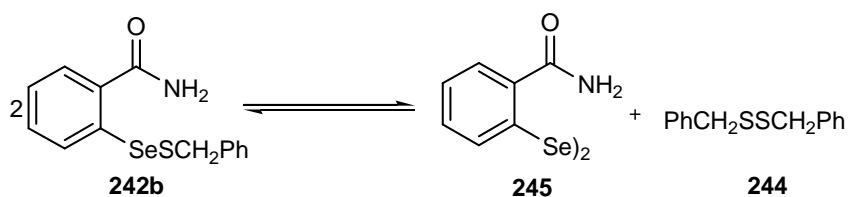
Przeprowadziłem zatem reakcję pomiędzy związkiem **154** a benzyliolem. Wiedząc, że dysproporcjonowaniu selenosulfidów sprzyja podwyższona temperatura, utrzymywałem tym razem mieszaninę w stanie wrzenia, aby przyspieszyć rozkład produktu.

Wykonana po 36 godzinach ogrzewania kontrolna analiza TLC wykazała obecność trzech związków. Dwa z nich zidentyfikowano jako diselenid bis[2-(karbamoiło)fenylowego] **245** i selenosulfid **242b**. Trzecim produktem był prawdopodobnie disulfid dibenzylowy. W celu wyizolowania tego związku do pozostałości po odparowaniu dichlorometanu dodałem mieszaniny CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i heksanu (2:0,8) i żelu krzemionkowego. Po odsączeniu żelu z zaadsorbowanymi diselenidem i selenosulfidem, przesącz odparowałem, a oleistą pozostałość przekrystalizowałem z etanolu. Otrzymałem bezbarwne kryształy o tt. 65-67°C.

Analiza <sup>1</sup>H NMR wskazała rzeczywiście na disulfid dibenzylowy jako produkt reakcji dysproporcjonowania 2-[[tiobenzyl)seleno]benzamid (literaturowa tt. tego disulfidu wynosi 68-71°C<sup>200</sup>).

Pozostałe produkty zaadsorbowane na żelu wymyłem gorącym metanolem. Skład ilościowy uzyskanej mieszaniny określiłem na podstawie integracji sygnałów na widmie protonowego jądrowego rezonansu magnetycznego.

Obliczyłem, że w reakcji:



Schemat 3.14. Dysproporcjonacja selenosulfidu **242b**.

przereagowało 25% selenosulfidu (stosunek ilości selenosulfidu do diselenidu wynosił 4:1), co zgadzało się z masą wyizolowanego disulfidu dibenzylowego. Tym sposobem potwierdziłem doświadczalnie, że drugim produktem dysproporcjonowania selenosulfidów jest rzeczywiście disulfid **244**.

Kolejny eksperyment nawiązywał do powyższych spostrzeżeń i miał na celu uzasadnienie słuszności umieszczenia znaku równowagi pomiędzy produktami a substratami reakcji przedstawionej na schemacie 3.14. Równowaga istniejąca w układzie selenosulfid-diselenid-disulfid miałaby ważne znaczenie z punktu widzenia mechanizmu działania benzisoselenazonów jako mimetyków GPx. (Schemat 2.18 i 2.19, rozdział 2.2.2). Moim zadaniem było sprawdzenie, czy z diselenidu bis[2-(karbamoilo)fenylowego] **245** i disulfidu dibenzylowego **244** możliwe jest w warunkach doświadczenia uzyskanie odpowiedniego selenosulfidu.

Reakcję pomiędzy diselenidem bis[2-(karbamoilo)fenylowym] **245** a disulfidem dibenzylowym **244** prowadziłem w 1,4-dioksanie, reagenty użyłem w ilościach równomolowych. Wybór rozpuszczalnika nie był przypadkowy. Chodziło o możliwość zastosowania wyższej temperatury, w razie gdyby reakcja nie chciała zajść w temperaturze pokojowej. Dichlorometan ze względu na niską temperaturę wrzenia nie mógł być użyty. Rzeczywiście po 2 godzinach trwania reakcji w warunkach standardowych analiza TLC (eluent octan etylu) wykazała obecność jedynie substratów, dlatego dalsza część eksperymentu przebiegała już w temperaturze wrzenia. Po kolejnych 2 godzinach ogrzewania wykryłem pojawienie się produktu. Po porównaniu wartości  $R_f$  ze wzorcem okazało się, że jest to oczekiwany 2-[(tobenzyl)seleno]benzamid **242b**. Na tym etapie przerwałem reakcję przez odparowanie rozpuszczalnika a pozostałość rozdzieliłem na frakcje stosując preparatywną chromatografię cienkowarstwową. Jedną z frakcji odpowiadającą selenosulfidowi **242b** zanalizowałem wykonując widmo  $^1\text{H}$  NMR, które potwierdziło, że produktem reakcji pomiędzy diselenidem bis[2-(karbamoilo)fenylowym] **245** a disulfidem dibenzylowym **244** w podwyższonej temperaturze jest selenosulfid **242b**. Tym samym potwierdziłem istnienie równowagi pomiędzy tymi trzema związkami.



Warunki, w jakich przeprowadziłem powyższe badania nie mają odzwierciedlenia w badaniach *in vivo* i *in vitro* z uwagi na stosowaną wysoką temperaturę. Jeżeli taka reakcja powstawania selenosulfidów ma miejsce w organellach komórkowych na pewno jest to reakcja enzymatyczna.

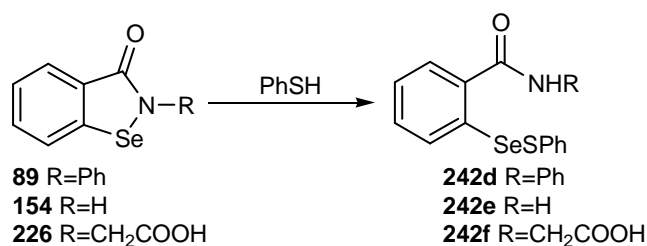
Postępując wciąż według procedury opisanej przez Fischera prowadziłem tiolizę 2-karboksymetylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu **226** z użyciem benzylotiolu. Po trwającej godzinę reakcji odparowałem dichlorometan, a produkt oczyściłem przez krystalizację z MeOH-H<sub>2</sub>O. Uzyskałem związek o tt. 167-168°C z wydajnością 61%, którym był 2-[(tiobenzyl)seleno]-*N*-karboksymetylobenzanilid **242c** ( $\delta_{\text{se}} = 608$  ppm). Związek ten podobnie jak selenosulfid **242a** charakteryzował się stosunkowo dużą trwałością i nie ulegał dysproporcjonowaniu tak łatwo jak **242b**.

#### **Podsumowując pierwsze eksperymenty można stwierdzić, że:**

- tioliza benzizoselenazol-3(2*H*)-onów **89**, **154** i **226** z użyciem C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>SH prowadzi do odpowiednich selenosulfidów, przy czym ich względna trwałość maleje w szeregu: **242a** < **242c** < **242b**;
- w czasie dysproporcjonowania selenosulfidu tworzy się odpowiedni diselenid i disulfid; ten ostatni produkt w przypadku rozkładu selenosulfidu **242b** został wyizolowany i scharakteryzowany;
- pomiędzy produktami rozpadu selenosulfidów istnieje równowaga, którą udowodniłem otrzymując selenosulfid **242b** z diselenidu bis[2-(karbamilo)fenylowego] i disulfidu dibenzylowego (bez użycia katalizatora);
- w warunkach doświadczenia nie było możliwe zredukowanie selenosulfidu **242a** 2-merkptoetanołem, będącym silniejszym reduktorem od benzylotiolu;
- nadmiar tiolu nie wpływa na rodzaj powstającego produktu ale nie można tego wykluczyć w badaniach biologicznych (albo w przypadku użycia innych tioli).

#### **3.3.3. Reakcje wybranych benzizoselenazol-3(2*H*)-onów z tiofenolem.**

Badanie reakcji tiolizy związków **89**, **154** i **226** kontynuowałem z użyciem tiofenolu. Postępując według ogólnej procedury uzyskałem wyniki podobne jak w przypadku, gdy używałem benzylotiolu.



Schemat 3.15. Tioliza z użyciem tiofenolu.

Reakcja ebselenu **89** prowadziła do otrzymania 2-[(tiofenylo)seleno]benzanilidu **242d**, który oczyściłem przez krystalizację z mieszaniny metanol-woda uzyskując związek o tt. 271-272°C z wydajnością 60%.

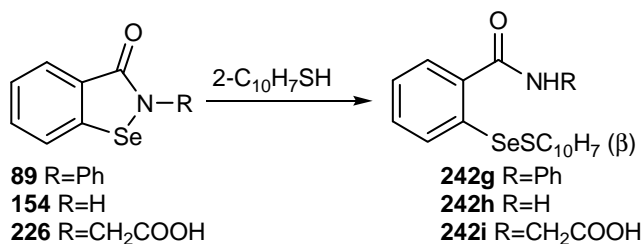
Także selenosulfid **242f** był produktem tiolizy 2-karboksymetylobenziselenazol-3(2*H*)-onu. 2-[(tiofenylo)seleno]-*N*-karboksymetylobenzamid **242f** oczyszczałem podobnie jak w przypadku **242d** i uzyskałem związek o tt. 129-130°C (wydajność 42%).

Mało trwałe okazał się produkt addycji tiofenolu do związku **226**. Po krystalizacji z DMF i wody, 2-[(tiofenylo)seleno]benzamid **242e** o tt. 270-271°C szybko ulegał rozkładowi w czasie przechowywania. To jest kolejny przykład świadczący o niestabilności produktów tiolizy tego analogu ebselenu.

### 3.3.4. Reakcje wybranych benziselenazol-3(2*H*)-onów z 2-naftyliolem.

Wyniki tiolizy z użyciem aromatycznych tioli postanowiłem uzupełnić o reakcje ebselenu i jego analogów ze stosunkowo dużą cząsteczką 2-naftyliolu. Aby umożliwić porównanie wyników różnych eksperymentów, tiolizę przeprowadzałem w takich samych warunkach, stosując równomolowe ilości substratów i chlorek metylenu jako środowisko reakcji.

Ebselen **89** przereagował z 2-naftyliolem już po 20 minutach tworząc słabo rozpuszczalny w CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2-{{tio-(2-naftylo)}seleno}benzanilid **242g**. Produkt po odsączeniu oczyściłem przez krystalizację z układu DMF-woda uzyskując związek o tt. 210-218°C z wydajnością 66%. Nie zaobserwowałem rozkładu tego związku podczas przechowywania.



Schemat 3.16. Reakcje benziselenazol-3(2*H*)-onów z 2-naftyliolem.

Analog ebselenu **154** reagował wolniej z 2-naftyloliem, ponieważ oba substraty nie rozpuszczały się dobrze w stosowanym rozpuszczalniku. Z tych względów czas reakcji przedłużyłem o kolejną godzinę. Zaobserwowaną charakterystyczną cechą tej przemiany było klarowanie się mieszaniny w miarę przebiegu reakcji, po czym następowało wytrącanie się osadu. Uzyskany tą drogą 2-[[tio-(2-naftylo)]seleno]benzamid **242h** oczyściłem przez krystalizację z DMF i wody. Temperatura topnienia wynosiła 171-172°C. Zgodnie z przewidywaniami selenosulfid ten uległ rozkładowi już w kilka dni po otrzymaniu, pomimo przechowywania w niskiej temperaturze.

Reakcja 2-karboksymetylobenzisosenazol-3(2*H*)-onu **226** z 2-naftyloliem przebiegała łatwo z utworzeniem produktu addycji tiolu. Otrzymany 2-[[tio-(2-naftylo)]seleno]-*N*-karboksymetylobenzamid **242i** oczyszczony przez krystalizację z metanolu i wody posiadał *tt.* 157-158°C (wydajność 69%). Analiza produktu metodą <sup>1</sup>H NMR potwierdziła, że uzyskanym związkiem był selenosulfid **242i**.

Na widmach <sup>77</sup>Se NMR uzyskanych selenosulfidów obserwowałem sygnały, które zawarte były w granicach 603-612 ppm.

Reakcje z naftyloliem kończyły serię badań z użyciem aromatycznych merkaptanów. W każdym z przypadków, niezależnie od wykorzystywanego benzisosenazolonu i tiolu otrzymałem selenosulfid (Tabela 3.6). Różnice zaczęły pojawiać się dopiero w trwałości uzyskanych produktów. Podstawniki przy atomie azotu w pierścieniu izosenazolonowym wpływały na szybkość dysproporcjonowania. Jaki jest charakter tego wpływu starałem się określić wykonując doświadczenia z kwasem 2-merkaptooctowym, 2-merkaptoetanolem i 1,2-etanoditiem.

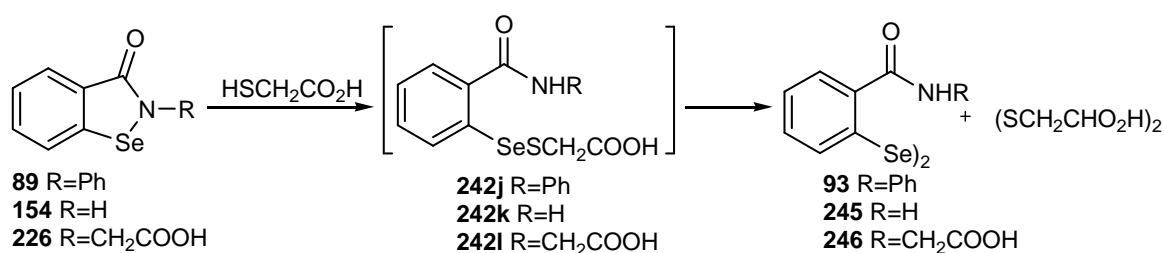
**Tabela 3.6. Właściwości selenosulfidów 242.**

| Selenosulfid 242 | R                    | R'                             | Wydajność | <i>tt.</i> [°C] | Uwagi*    |
|------------------|----------------------|--------------------------------|-----------|-----------------|-----------|
| <b>a</b>         | Ph                   | PhCH <sub>2</sub>              | 69%       | 134-135         | Trwały    |
| <b>b</b>         | H                    | PhCH <sub>2</sub>              | 40%       | 125-126         | Nietrwały |
| <b>c</b>         | CH <sub>2</sub> COOH | PhCH <sub>2</sub>              | 61%       | 167-168         | Trwały    |
| <b>d</b>         | Ph                   | Ph                             | 60%       | 271-272         | Trwały    |
| <b>e</b>         | H                    | Ph                             | 42%       | 129-130         | Nietrwały |
| <b>f</b>         | CH <sub>2</sub> COOH | Ph                             | 68%       | 270-271         | Trwały    |
| <b>g</b>         | Ph                   | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> | 66%       | 210-218         | Trwały    |
| <b>h</b>         | H                    | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> | 71%       | 171-172         | Nietrwały |
| <b>i</b>         | CH <sub>2</sub> COOH | C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> | 69%       | 157-158         | Nietrwały |

\* trwałość związków określałem metodą TLC analizując czystość związków **242** w czasie przechowywania lub/i krystalizacji

### 3.3.5. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z kwasem 2-merkaptooctowym.

Procedura przeprowadzania tiolizy ebselenu i jego analogów przy użyciu tioli alifatycznych nie uległa zmianie. W przeciwieństwie do poprzedniej serii badań w tym przypadku jako produkty reakcji otrzymywałem obok selenosulfidów także diselenidy.



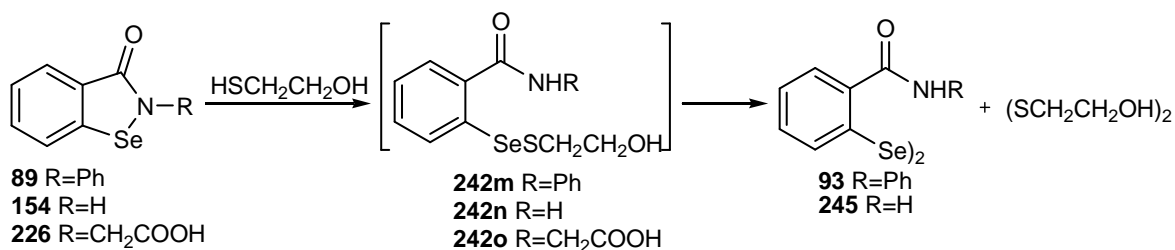
Schemat 3.17. Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z kwasem merkaptooctowym.

W wyniku reakcji ebselenu **89** i 2-karboksymetylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **226** z kwasem 2-merkaptooctowym uzyskałem odpowiednie diselenidy: bis[2-(*N*-fenylokarbamoilo)fenylowy] **93** (tt. 269-271°C), a także bis[2-(*N*-karboksymetylokarbamoilo)fenylowy] **246** (tt. 244-245°C). Literaturowe wartości to odpowiednio 272-274 i 247-249°C<sup>109</sup>. Warto podkreślić, że były to produkty wyizolowane po godzinie trwania tiolizy. Analiza TLC mieszaniny wykonana po 10 minutach od wkroplenia tiolu nie wykazywała obecności żadnego z diselenidów. Widoczna była natomiast plamka pochodząca prawdopodobnie od selenosulfidu, który przypuszczalnie uległ rozkładowi już w chwilę po powstaniu.

Reakcja związku **154** z kwasem 2-merkaptooctowym zakończyła się powstaniem mieszaniny produktów, którą zanalizowałem na podstawie widma <sup>1</sup>H NMR bez wcześniejszego rozdziału. Uzyskałem mieszaninę 2-[[tiokarboksymetylo]seleno]benzamidu **242k** i diselenidu bis[2-(karbamoilo)fenylowego] **245**. Powstały w reakcji disulfid został usunięty z mieszaniny przez przemywanie produktów dichlorometanem. Po przyporządkowaniu sygnałów poszczególnym związkom obliczyłem (z integracji), że proporcje molowe selenosulfidu **242k** do diselenidu **245** wynosił 5:7. Wynik ten był zaskakujący, ponieważ zwykle to produkty tiolizy związku **154** najszybciej ulegały rozkładowi.

### 3.3.6. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2H)-onów z 2-merkaptoetanolem.

Zamiana polarnej cząsteczki kwasu 2-merkaptooctowego na mniej polarną, ale wykazującą silniejsze właściwości redukujące, cząsteczkę 2-merkaptoetanolu spowodowała, że między uzyskanymi wynikami różnice zaczęły być jeszcze bardziej widoczne.



Schemat 3.18. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z merkaptoetanolem.

Ebselen **89** w reakcji z 2-merkaptoetanolem tworzył w pierwszym stadium selenosulfid **242m**, który podobnie jak w przypadku tiolizy z użyciem kwasu 2-merkaptooctowego, ulegał dysproporcjonowaniu już w pierwszej godzinie trwania procesu. Tak więc po upływie ustalonego czasu w mieszaninie poreakcyjnej obecny był tylko diselenid bis[2-(*N*-fenylokarbamio)fenylowy] **93** i odpowiedni disulfid. Wydzieliłem diselenid i po przekrystalizowaniu z DMF i wody otrzymałem czysty związek o tt. 270-272°C. Analiza widma <sup>1</sup>H NMR potwierdziła uzyskanie związku **93**.

Podobny był wynik tiolizy benzisoselenazol-3(2H)-onu **154** w obecności 2-merkaptoetanolu. Podczas tej przemiany rozkład selenosulfidu przebiegał tak szybko, że nawet wykonana zaraz po wkropleniu tiolu analiza TLC nie wykazała tworzenia się innego produktu oprócz diselenidu. Istnieje duże prawdopodobieństwo, że w tym przypadku reakcja nie biegnie przez stadium selenosulfidu, a układ benzisoselenazol-3(2H)-onowy - z uwagi na moc redukującą merkaptoetanolu - jest bezpośrednio redukowany do diselenidu (jak podczas reakcji z hydrazyną gdzie też powstaje diselenid bis(2-karbamoliofenylowy)**245**<sup>109</sup>).

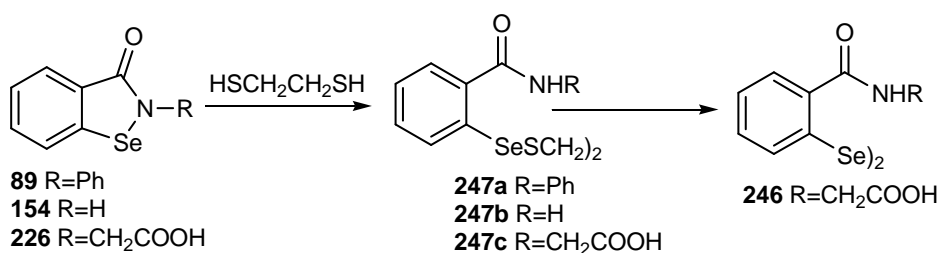
Powtarzając reakcję z użyciem 2-karboksymetylowej pochodnej ebselenu **226** spodziewałem się uzyskać również diselenid. Jednak po wyizolowaniu produktu okazało się, że otrzymałem 2-[[tio-(2-hydroksyetylo)]seleno]-*N*-karboksymetylobenzamid **242o** z wydajnością 80% (po przekrystalizowaniu z metanolu, tt. 144-145°C). W porównaniu z danymi spektroskopowymi wcześniej otrzymanych selenosulfidów, sygnał na widmie <sup>77</sup>Se NMR 2-[[tio-(2-hydroksyetylo)]seleno]-*N*-karboksymetylobenzamidu był przesunięty w

kierunku wyższych pól i wynosił 566 ppm. Związek ten charakteryzował się znaczną trwałością i nie rozkładał się podczas ogrzewania.

Pozostając przy reakcjach z 2-merkptoetanołem postanowiłem zbadać jego reakcje z diselenidami tzn. dowiedzieć się czy możliwa jest tioliza wiązania Se-Se. Niektórzy badacze donoszą, że podstawą działania diselenidów jako otwartołańcuchowych analogów benzisoselenazol-3(2H)-onów w testach *in vivo* i *in vitro* jest ich reakcja z tiolami<sup>201,202</sup>. Do badań postanowiłem użyć diselenidu bis[2-(*N*-fenylokarbamoilo)fenylowego] **93** i 2-merkptoetanolu. Tiolizę prowadziłem wg takich samych procedur jakie zastosowałem w przypadku reakcji z benzisoselenazol-3(2H)-onami. Ze względu na to, że w godzinę po dodaniu merkptoetanolu do zawiesiny diselenidu **93** w dichlorometanie nie odnotowałem postępu reakcji, tiolizę przedłużyłem o następną godzinę, aż w końcu zostawiłem mieszaninę reakcyjną do następnego dnia. Wykonując analizę TLC nie stwierdziłem powstania nowego produktu. Opierając się na tym spostrzeżeniu można przypuszczać, że działanie diselenidów w testach biologicznych nie opiera się wprost na ataku nukleofilowym tiolu na wiązanie Se-Se, ale może przebiegać według innego mechanizmu.

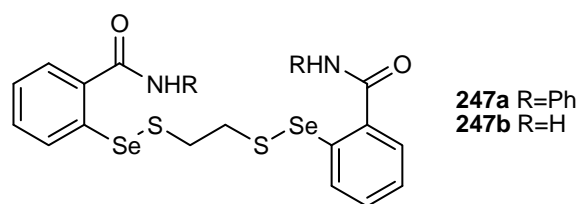
### 3.3.7. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2H)-onów z 1,2-etanoditiolem.

Interesujące wyniki uzyskałem zamieniając grupę hydroksylową w 2-merkptoetanolu na grupę -SH. 1,2-etanoditiol użyty był w ilości 0,5 mola na 1 mol benzisoselenazol-3(2H)-onu.



Schemat 3.19. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z 1,2-etanoditiolem.

W wyniku reakcji z ebselenem **89** otrzymałem zawiesinę produktu w dichlorometanie. Po odsączeniu osadu i dokładnym przemyciu świeżą porcją rozpuszczalnika wykonałem analizę TLC, która wskazała na obecność tylko jednego związku, niebędącym diselenidem. Analiza widma <sup>1</sup>H i <sup>77</sup>Se NMR odczytałem, że otrzymałem selenosulfid **247a** o następującej strukturze:



**Rysunek 3.2. Produkty reakcji benzisoselenazol-3(2H)-onów z 1,2-etanoditiem.**

Przesunięcie chemiczne selenu na widmach NMR wynosiło 552 ppm dla **247a** i 560 ppm dla **247b**, znajdowało więc w typowym zakresie dla selenosulfidów aryloalkilowych. Ważnym spostrzeżeniem jest fakt, że podczas przeprowadzania próby, w której użyłem 2- i 3-krotnego nadmiaru ditiolu, wyizolowanym produktem okazał się być również bis{[2-(tiometyleno)seleno]benzanilid} **247a** (tt. 224-225°C).

Bis{[2-(tiometyleno)seleno]benzamid} **247b** był z kolei produktem tiolizy benzisoselenazol-3(2H)-onu **154**. Związek ten otrzymałem z wydajnością 73% i oczyściłem go na drodze krystalizacji z DMF i wody. Nie mogłem określić temperatury topnienia tej substancji, ponieważ podczas ogrzewania ulega ona rozkładowi.

W przeciwieństwie do wyników dwóch ostatnich reakcji, tioliza analogu ebselenu **226** wykonana przy użyciu 1,2-etanoditiolu zakończyła się utworzeniem diselenidu bis[2-(*N*-karboksymetylokarbamoilo)fenyłowego] **246**.

Podsumowanie tej części badań znajduje się w Tabeli 3.7 (własności selenosulfidów) i Tabeli 3.8 (rzeczywiste produkty reakcji). Warto zwrócić uwagę na tworzące się produkty. Po przeprowadzeniu testów z użyciem alifatycznych merkaptanów głównymi uzyskiwanymi produktami były diselenidy. Również natura tiolu miała poważny wpływ na produkt końcowy, czego nie było można zaobserwować podczas reakcji z tioalkoholami aromatycznymi. Są powody, aby sugerować, że w niektórych przypadkach właściwości redukujące tiolu mogą przeważać nad zdolnością do tworzenia selenosulfidu.

**Tabela 3.7. Własności selenosulfidów pochodnych tioli alifatycznych.**

| Związek<br>242 | R                    | R'                                 | Wydajność | tt [°C] | Uwagi                   |
|----------------|----------------------|------------------------------------|-----------|---------|-------------------------|
| <b>j</b>       | Ph                   | CH <sub>2</sub> COOH               | -         | -       | Rozpad podczas tiolizy  |
| <b>k</b>       | H                    | CH <sub>2</sub> COOH               | -         | -       | Rozpad podczas tiolizy  |
| <b>l</b>       | CH <sub>2</sub> COOH | CH <sub>2</sub> COOH               | -         | -       | Rozpad podczas tiolizy  |
| <b>m</b>       | Ph                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | -         | -       | Rozpad podczas tiolizy  |
| <b>n</b>       | H                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | -         | -       | Rozpad podczas tiolizy* |
| <b>o</b>       | CH <sub>2</sub> COOH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH | 80%       | 144-145 | Trwały                  |
| <b>r</b>       | Ph                   | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH | -         | -       | Nie tworzy się **       |
| <b>s</b>       | H                    | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH | -         | -       | Nie tworzy się **       |
| <b>t</b>       | CH <sub>2</sub> COOH | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SH | -         | -       | Nie tworzy się          |

\* prawdopodobnie w ogóle nie tworzy się

\*\* powstają związki o strukturze **247**

**Tabela 3.8. Produkty reakcji selenenamidów 89, 154 i 226 z tiolami alifatycznymi.**

| Benzisoselena<br>zol-3(2H)-on | Tiol                  | Produkt reakcji          | tt [°C] | Uwagi   |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|---|
| <b>89</b>                     | Kwas 2-merkaptooctowy | Diselenid <b>93</b>      | 269-271 | Selenosulfid <b>242k</b><br>+diselenid <b>245</b> |
| <b>89</b>                     | 2-Merkaptoetanol      | Diselenid <b>93</b>      | 270-272 |   |
| <b>89</b>                     | 1,2-Etanoditiol       | Selenosulfid <b>247a</b> | 224-225 |   |
| <b>154</b>                    | Kwas 2-merkaptooctowy | Mieszanina               | -       |   |
| <b>154</b>                    | 2-Merkaptoetanol      | Diselenid <b>245</b>     | 271-273 |   |
| <b>154</b>                    | 1,2-Etanoditiol       | Selenosulfid <b>247b</b> | rozkład |   |
| <b>226</b>                    | Kwas 2-merkaptooctowy | Diselenid <b>246</b>     | 248-250 |   |
| <b>226</b>                    | 2-Merkaptoetanol      | Selenosulfid <b>242o</b> | 144-145 |   |
| <b>226</b>                    | 1,2-Etanoditiol       | Diselenid <b>246</b>     | 246-248 |   |

### 3.3.8. Reakcje wybranych benzisoselenazol-3(2H)-onów z siarkowodorem.

Badania nad tiolizą byłyby niepełne, gdyby nie rozszerzyć ich na reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z siarkowodorem. Związek ten jest co prawda znanym reduktorem i z jednej strony spodziewałem się, że ta cecha będzie przeważać nad jego nukleofilowością, co z kolei znajdzie odzwierciedlenie w tworzeniu diselenidów poprzez redukcję pierścienia selenaheterocyklicznego. Z drugiej strony możliwe było utworzenie



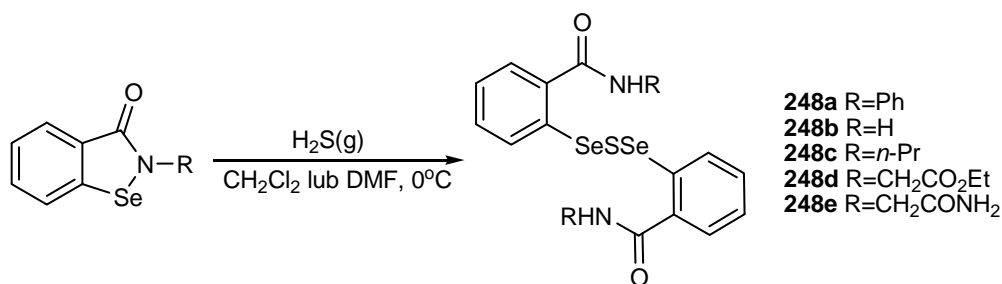
wiązania Se-S gdy na pierścień izoselenazol-3(2*H*)-onowy działałem innym nukleofilem posiadającym własności redukujące – 2-merkaptoetanołem, zatem nie mogłem wykluczyć powstania selenosulfidów i w tym przypadku.

Tiolizę z użyciem siarkowodoru prowadziłem przepuszczając osuszony, gazowy siarkowodór (generowany z siarczku żelaza(II) i kwasu solnego) przez chłodzony w łaźni lodowej roztwór benzisoselenazol-3(2*H*)-onu w suchym dichlorometanie (**89**, **224**, **225**) lub DMF (**154**, **226**, **228**). Czas reakcji wynosił około 5 min., co zostało określone metodą TLC.

Przez porównanie wartości  $R_f$  wzorców substratów i odpowiednich diselenidów stwierdziłem, że całkowite przereagowanie selenamidów następuje już w pierwszych dwóch minutach reakcji, a powstające związki nie są produktami redukcji benzisoselenazol-3(2*H*)-onów do diselenidów.

W przypadku reakcji prowadzonych w dichlorometanie, produkt wytrącał się w postaci osadu. W pozostałych przypadkach mieszaninę poreakcyjną wylewałem do wody, a produkt ekstrahowałem chloroformem. W trakcie prób oczyszczania okazało się, że powstałe związki są wrażliwe na podwyższoną temperaturę, więc niemożliwe było zastosowanie krystalizacji do ich oczyszczania. Związki w postaci czystej, nadającej się do analizy uzyskałem przez przesączenie ich roztworu w chloroformie przez krótką kolumnę z żelazem krzemionkowym, a przesącz pozostawiłem w temp. pokojowej w celu odparowania rozpuszczalnika.

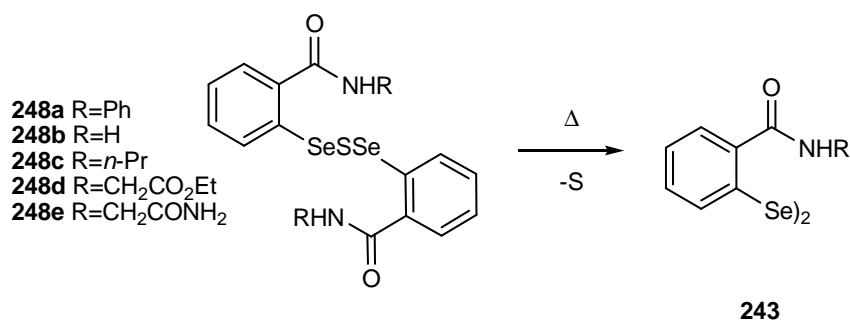
Wyniki analiz  $^1\text{H}$  i  $^{77}\text{Se}$  NMR a także IR potwierdziły, że produktami tiolizy z użyciem siarkowodoru były selenosulfidy o strukturze pokazanej na Schemacie 3.20.



Schemat 3.20. Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z siarkowodorem

Wydajność produktów po oczyszczeniu wahała się w granicach 70-90%. Przesunięcie chemiczne selenu znajdowało się w granicach 691 - 696 ppm, były zatem inne niż dla diselenidów (ok. 450 ppm), a porównywalne z selenosulfidami **242**.

Selenosulfidy **248** wykazują stabilność tylko w temperaturze pokojowej, w trakcie ogrzewania ulegają rozkładowi do odpowiednich diselenidów **243** i wolnej siarki (Schemat 3.21).

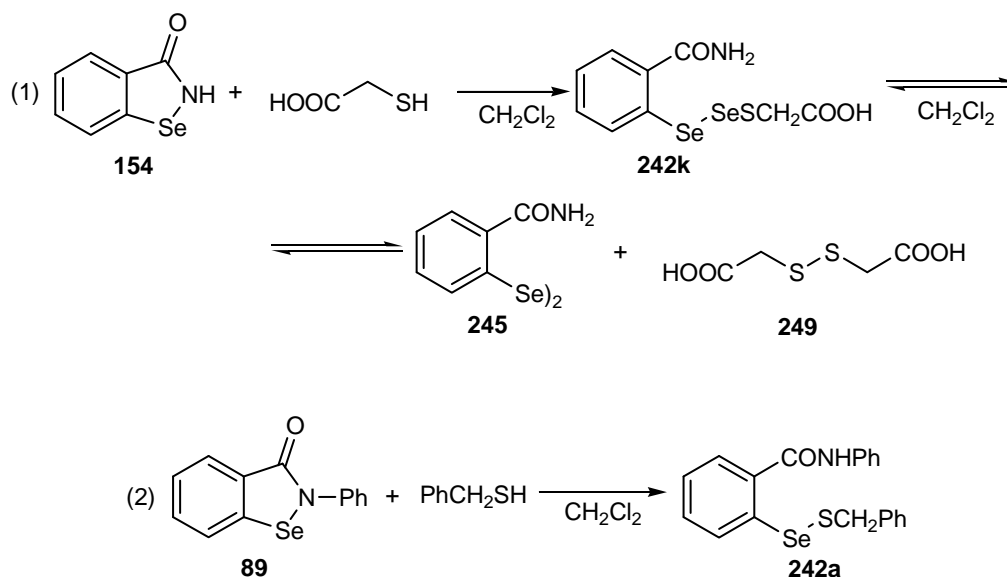


Schemat 3.21. Rozpad selenosulfidów **248**.

### 3.3.9. Badanie wpływu rozpuszczalnika i pH na produkt reakcji tiolizy.

Tworzenie się mieszaniny produktów w reakcji benzizoselenazol-3(2*H*)-onu **154** z kwasem 2-merkaptooctowym skłoniło mnie do zbadania wpływu rozpuszczalnika i wartości pH na przebieg reakcji w kierunku tworzenia się tylko jednego produktu. Do tych badań wybrałem oprócz wymienionej reakcji także tiolizę ebselenu w obecności benzyliotolu.

Poniższe reakcje (Schemat 3.22) przedstawiają produkty procesów prowadzonych pierwotnie w dichlorometanie, w temperaturze pokojowej. Zastanawiający jest problem, czy polarność środowiska może być czynnikiem determinującym powstawanie określonych produktów tiolizy. Różnice w wybranych reakcjach nie ograniczają się tylko do użycia różnych benzizoselenazol-3(2*H*)-onów i tioli. To tworzenie się mieszaniny związków pozostających ze sobą w równowadze w reakcji (1) oraz stabilnego produktu w reakcji (2) jest powodem wybrania przez mnie właśnie tych dwóch przypadków do zbadania wpływu rozpuszczalnika. Obydwie reakcje zostały przeprowadzone w 1,4-dioksanie i w wodzie. Zarówno 2-fenylobenzizoselenazol-3(2*H*)-on **89**, jak i benzizoselenazol-3(2*H*)-on **154** są w wodzie nierozpuszczalne, za to bardzo dobrze rozpuszczają się w 1,4-dioksanie. We wszystkich próbach użyłem substratów w ilościach równopolowych, a reakcje prowadziłem przez okres 1 godziny w temperaturze pokojowej.



Schemat 3.22. Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z tiolami – badanie równowagi reakcji.

W przypadku tiolizy ebselenu **89** (zawiesina w wodzie) z użyciem benzylotiolu uzyskałem produkt nierozpuszczalny w wodzie, który odsączyłem i krystalizowałem z etanolu i wody. Wydajność produktu o tt. 133-135°C wynosiła 78% a na podstawie analiz TLC (eluent dichlorometan) i  $^1\text{H}$  NMR określiłem, że tym związkiem jest 2-[[[(tiobenzyl)seleno]benzanilid **242a**.

Taki sam był efekt tej reakcji przeprowadzonej w 1,4-dioksanie, przy czym w celu wyizolowania produktu odparowałem rozpuszczalnik (selenosulfid **242a** rozpuszcza się łatwo w dioksanie,) a surowy związek oczyszczałem na drodze krystalizacji z EtOH i wody. Uzyskałem selenosulfid z wydajnością 69%.

Eksperymenty z użyciem benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154** i kwasu 2-merkaptooctowego przyniosły zupełnie inne rezultaty. Zastosowanie wody jako rozpuszczalnika spowodowało, że reakcja tiolizy nie zaszła. Pomimo, że przedłużyłem czas reakcji z 1h do 24h, związkiem który wyizolowałem z mieszaniny poreakcyjnej był benzisoselenazol-3(2*H*)-on **154** w praktycznie takiej ilości, jaką użyłem do reakcji.

Natomiast po przeprowadzeniu reakcji między związkiem **154** a kwasem 2-merkaptooctowym w dioksanie już po godzinie uzyskałem produkt, który po oczyszczeniu przez krystalizację z DMF i wody posiadał tt. 268-271°C. Reakcja w dioksanie doprowadziła do powstania diselenidu bis[2-(karbamoylo)fenylowego] **245**, podczas gdy w dichlorometanie uzyskałem mieszaninę diselenidu i selenosulfidu.

Przypuszczalnie w środowisku polarnym mogą tworzyć się produkty charakteryzujące się największą trwałością. Wobec braku postępu reakcji pomiędzy benzisoselenazol-3(2*H*)-onem **154** a kwasem 2-merkaptooctowym (w roztworze wodnym) postanowiłem zbadać tę reakcję przy różnych wartościach pH. Oczekiwałem jej

pozytywnego wyniku zwłaszcza w środowisku zasadowym, gdyż generowane są wtedy aniony tiolanowe będące silniejszymi nukleofilami niż tiole. Także w środowisku kwaśnym i zasadowym wykonałem reakcje tiolizy ebselenu **89** w obecności benzylotiolu.

Zastosowane procedury były analogiczne do przedstawionych powyżej z tą różnicą, że substraty były dodawane do wodnego roztworu kwasu solnego lub wodorotlenku sodu. Kwas i zasada użyte były w ilości 2 moli na 1 mol benzizoselenazol-3(2*H*)-onu (lub tiolu).

Zgodnie z przypuszczeniem, w środowisku zasadowym z analogu ebselenu **154** i kwasu 2-merkaptooctowego powstał po godzinie reakcji produkt, który nie rozpuszczał się w roztworze NaOH. Po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu wykonałem analizy TLC oraz <sup>1</sup>H NMR osadu, które wskazały na tworzenie się diselenidu bis[2-(karbamoilo)fenyloвого] **245** (wydajność 89%). Drugi z produktów (prawdopodobnie sól sodowa disulfidu bis(karboksymetyloвого)) nie został wyizolowany i pozostał w przesączu.

Reakcja prowadzona w roztworze wodnym kwasu solnego nie zachodziła pomimo przedłużenia jej do 24 godzin. Dopiero po tygodniu zauważyłem powstawanie małych ilości diselenidu bis(2-karbamoilofenyloвого) **245**, który wykryłem na podstawie analizy TLC.

Przeprowadzenie reakcji tiolizy ebselenu **89** z użyciem benzylotiolu zarówno w środowisku zasadowym, jak i kwaśnym prowadziło do tego samego produktu końcowego, którym był 2-[(tiobenzyl)seleń]benzanilid **242a**.

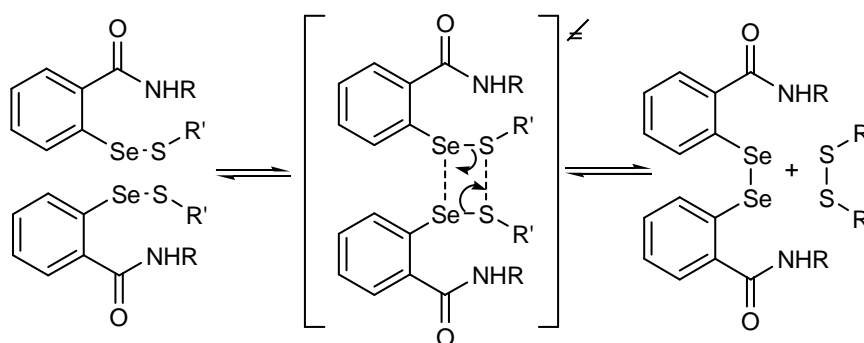
Podsumowując tę część badań można stwierdzić, że wartość pH ma istotne znaczenie w przypadku tiolizy benzizoselenazol-3(2*H*)-onów. W środowisku o odczynie zasadowym reakcje będą łatwiej, co może być spowodowane obecnością jonów tiolanowych, które z uwagi na swoje właściwości są silniejszymi czynnikami nukleofilowymi od odpowiadającym im tioalkoholi. W środowisku kwaśnym natomiast mogą być obecne protonowane formy tioli, które hamują oddziaływanie tiol-benzizoselenazol-3(2*H*)-on. Warunki, w jakich przebiegały powyższe procesy nie mają odzwierciedlenia w testach *in vivo* i *in vitro* z uwagi na występujące znaczne stężenia jonów hydroniowych i hydroksyloowych w warunkach enzymatycznych.

### **3.3.10. Analiza wpływu struktury benzizoselenazol-3(2*H*)-onów na wynik tiolizy wiązania selenenamidowego.**

Tioliza wiązania selenenamidowego Se-N prowadziła praktycznie w każdym przypadku do utworzenia związków zawierających wiązanie Se-S, których

charakterystyczną cechą była skłonność do dysproporcjonowania. Niektóre z nich odznaczały się znaczną trwałością, podczas gdy inne rozkładały się już w czasie trwania tiolizy.

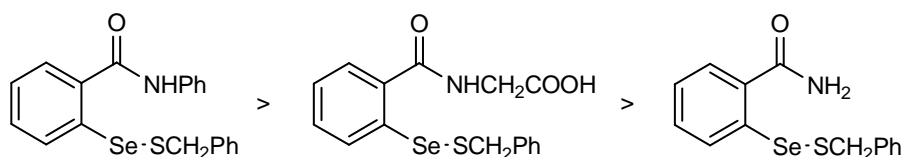
Z uwagi na to, że mechanizm dysproporcjonowania selenosulfidów pozostawał nieznany zaproponowałem model, w którym reakcja ta jest dwucząsteczkowa i przebiega z utworzeniem czterocentrowego produktu przejściowego (kompleksu aktywnego). W wyniku zbliżenia się cząsteczek zostaje zerwane wiązanie selen-siarka a tworzą się wiązania Se-Se i S-S (Schemat 3.23).



Schemat 3.23. Postulowany stan przejściowy reakcji tiolizy

Uzyskane wyniki wykazały, że selenosulfidy **242**, w których R=Ph, CH<sub>2</sub>COOH i R'=Ar (gdzie Ar=PhCH<sub>2</sub>, Ph, C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>) odznaczały się największą trwałością (niektóre, np. **242a** nie rozkładały się nawet podczas ogrzewania), a w przypadku związków gdzie R=H i R'=Ar obserwowaliśmy początki rozkładu już w dobę po wyizolowaniu. Całkowicie nietrwałe były produkty reakcji ebselenu **89** i benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154** z tiolami alifatycznymi (z wyjątkiem 1,2-etanoditiolu). Dysproporcjonowały one już w czasie trwania tiolizy. Podobnie zachowywały się selenosulfidy powstałe z 2-karboksymetylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **226**.

Z obserwacji poczynionych już w pierwszej fazie badań wynikało, że trwałość selenosulfidów, w których R'=PhCH<sub>2</sub> malała w szeregu:



Rysunek 3.3.

Wynika z tego, że o stabilności selenosulfidu decydował podstawnik na atomie azotu w benzisoselenazolach. Podobną zależność obserwowałem w przypadku produktów tiolizy z użyciem tiofenolu i 2-naftylotiolu.

Zatem o trwałości selenosulfidów prawdopodobnie decydują względy steryczne. Zgodnie z poczynionym założeniem dysproporcjonowanie może nastąpić, gdy dwie cząsteczki znajdują się dostatecznie blisko siebie, tak aby mogły utworzyć kompleks aktywny. Przeszkody steryczne w postaci odpychających się dużych podstawników ( $R=Ph$ ,  $R^1=Ar$ ) prawdopodobnie znacznie utrudniają to zbliżenie.

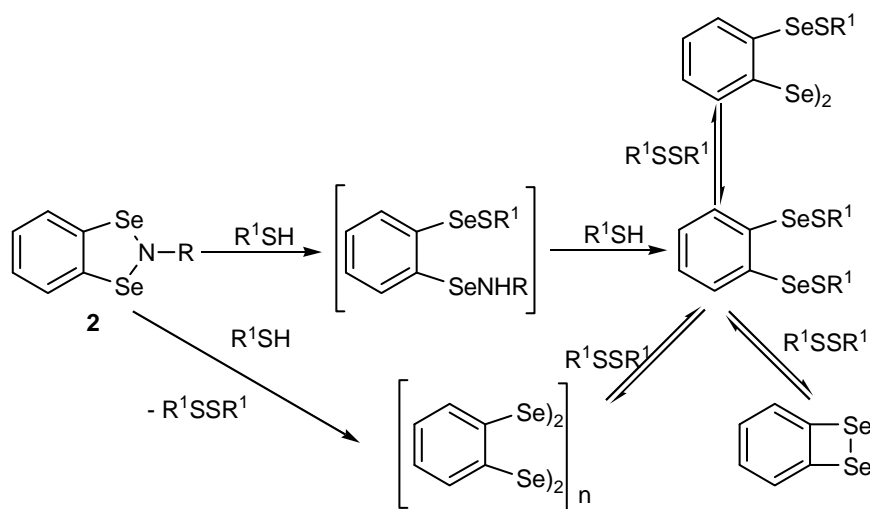
Potwierdzeniem moich przypuszczeń mogłyby być wyniki reakcji pomiędzy benzisoselenazol-3(2*H*)-onem posiadającym objętościowo duży podstawnik na atomie azotu (np. adamantyl) i wybranymi tiolami. Jednak eksperymentów takich nie wykonałem ze względu na ograniczony czas realizacji niniejszej pracy.

### 3.4. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z *S*-nukleofilami.

#### 3.4.1. Wprowadzenie.

Analizując oddziaływanie tioli z benzisoselenazol-3(2*H*)-onami skutkujące powstaniem różnych produktów w zależności od struktury reagentów, spodziewałem się uzyskać równie interesujące wyniki. W przeciwieństwie do tiolizy benzisoselenazol-3(2*H*)-onów, które były przedmiotem zainteresowania kilku ośrodków badawczych, nikt dotąd nie badał podatności na działanie *S*-nukleofili układów zawierających dwa wiązania selenenamidowe w pierścieniu heterocyklicznym.

Przed przystąpieniem do badań, analizowałem kilka możliwych ścieżek reakcji, które mogłyby zajść podczas działania tioli na 1,3,2-benzodiselenazole (Schemat 3.24).



Schemat 3.24. Przewidywane produkty tiolizy 1,3,2-benzodiselenazoli.

Rozważania oparłem na własnościach produktów tiolizy, które wynikały z poprzednich obserwacji.

Tiolizę 1,3,2-benzodiselenazoli przeprowadzałem w takich samych warunkach w jakich przebiegała tioliza benzisoselenazol-3(2*H*)-onów, z użyciem tych samych tioalkoholi.

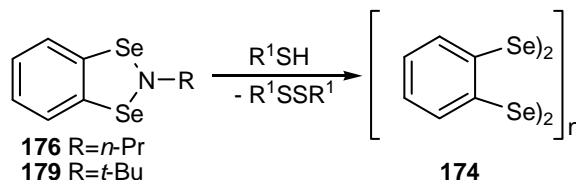
### 3.4.2. Reakcje wybranych 1,3,2-benzodiselenazoli z tiolami.

Do badań użyłem 2-*n*-propylo-1,3,2-benzodiselenazolu **176** i 2-*t*-butylo-1,3,2-benzodiselenazolu **179**. Związki te, rozpuszczone w dichlorometanie, poddawałem działaniu tioli (2 mole na 1 mol selenenamidu) w temperaturze pokojowej. Czas reakcji wynosił 60 min.

Jako pierwsze zostały użyte tioalkohole, które z benzisoselenazol-3(2*H*)-onami tworzyły najtrwalsze selenosulfidy, tj. benzylotiol, tiofenol i 2-naftylotiol. W każdym przypadku, niezależnie od grupy obecnej przy atomie azotu i rodzaju tiolu, prawie natychmiast po dodaniu odczynnika nukleofilowego następowało wytrącenie brązowego, bezpostaciowego osadu, który nie posiadał ściśle określonej temperatury topnienia (zakres przypadał na ok. 75-98°C). Ponadto nie rozpuszczał się w żadnym rozpuszczalniku, z wyjątkiem bromoformu.

Na widmie w podczerwieni obecne były sygnały przy  $\nu=3093$  i  $2956\text{ cm}^{-1}$ , charakterystyczne dla drgań walencyjnych C-H układów aromatycznych i  $\nu=689$  i  $642\text{ cm}^{-1}$  odpowiadającym drganiom C-Se.

Z powyższych faktów wywnioskowałem, że głównym produktem tiolizy jest diselenid poli(bis-1,2-fenyleneowy) **174**. W związku z tym, że nie udało mi się zaobserwować, a tym bardziej wydzielić i zidentyfikować żadnych produktów pośrednich zawierających w cząsteczce atom selenu, przypuszczam, że w przypadku 1,3,2-benzodiselenazoli nie następuje tworzenie się selenosulfidów, zachodzi jedynie reduktywne otwarcie pierścienia heterocyklicznego pod wpływem tioli.



Schemat 3.25. Tioliza 1,3,2-benzodiselenazoli.

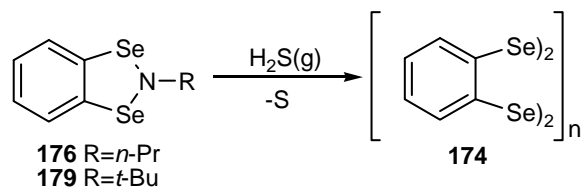
Tioliza przeprowadzona z użyciem 2-merkптоetanolu, kwasu 2-merkптоoctowego i 1,2-etanoditiolu prowadziła do tego samego produktu. Za każdym

razem diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) **174** tworzył się z wydajnością ilościową. Obok polimerycznego diselenidu w reakcjach powstawały odpowiednie disulfidy i amina pierwszorzędowa.

### 3.4.3. Reakcje wybranych 1,3,2-benzodiselenazoli z siarkowodorem.

Wyniki tiolizy pozwalały przypuszczać, że oddziaływanie siarkowodoru – odczynnika posiadającego właściwości redukujące – z układem 1,3,2-benzodiselenazoli również będzie skutkowało otwarciem pierścienia i powstaniem diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) **174**.

W celu udowodnienia tej tezy, przez schłodzony w łaźni lodowej roztwór **176** lub **179** w dichlorometanie przepuszczałem przez 5 min. suchy, gazowy siarkowódór. W rezultacie reakcji uzyskałem niejednorodny osad, który po odsączeniu i wysuszeniu przemyłem disiarczkiem węgla. Po odparowaniu CS<sub>2</sub> uzyskałem lekko żółty osad będący elementarną siarką. Osadem na sączku był polimeryczny diselenid **174** (Schemat 3.26), który został zidentyfikowany na podstawie widma IR oraz temp. topnienia.



Schemat 3.26. Reakcja 1,3,2-benzodiselenazoli z siarkowodorem.

## 3.5 Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z S-nukleofilami.

### 3.5.1. Wprowadzenie.

Synteza selenosulfidów poprzez wykorzystanie reaktywności wiązania selenenamidowego wobec tioli wydaje się być bardzo interesująca ze względu na łatwość jej wykonania. Udowodniłem, że benzisoselenazol-3(2H)-ony tworzą selenosulfidy z tiolami aromatycznymi i niektórymi alifatycznymi. Inną kwestią pozostaje trwałość uzyskanych połączeń. Z drugiej strony nie wszystkie selenenamidy są w stanie reagować w kierunku tworzenia związków zawierających fragment Se-S, czego przykładem są 1,3,2-benzodiselenazole. Zróżnicowanie w zachowaniu się benzisoselenazol-3(2H)-onów i 1,3,2-

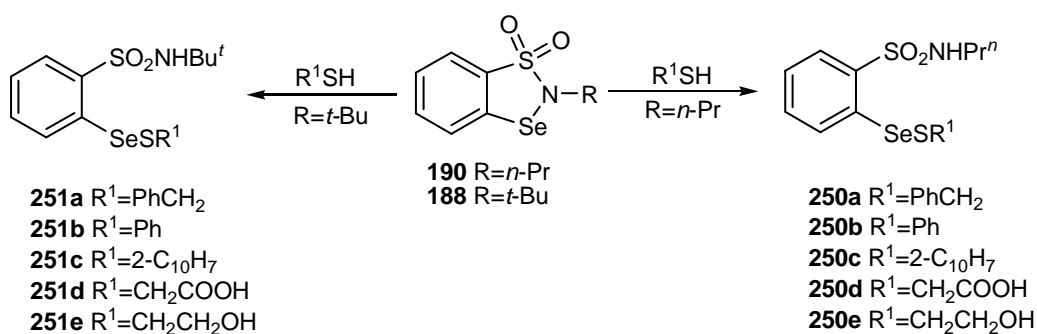


benzodiselenazoli wobec tioli i siarkowodoru pozostaje w relacji z wynikami tiolizy 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli.

### 3.5.2. Reakcje wybranych 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z tiolami.

Wymiana grupy karbonylowej w pierścieniu izoselenazol-3(2*H*)-owym na fragment sulfonowy sprawiła, że nowy układ heterocykliczny był w mniejszym stopniu podatny na działanie odczynników redukujących takich jak tiole, co przełożyło się na wyniki tiolizy.

Reakcje 1,1-ditlenku 2-*n*-propylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **190** i 1,1-ditlenku 2-*t*-butylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **188** z tioalkoholami przeprowadzałem w roztworze dichlorometanu używając stechiometrycznych ilości substratów. Czas reakcji wynosił standardowo 60 min. Produkty reakcji izolowałem stosując chromatografię kolumnową.



Schemat 3.27. Tioliza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli.

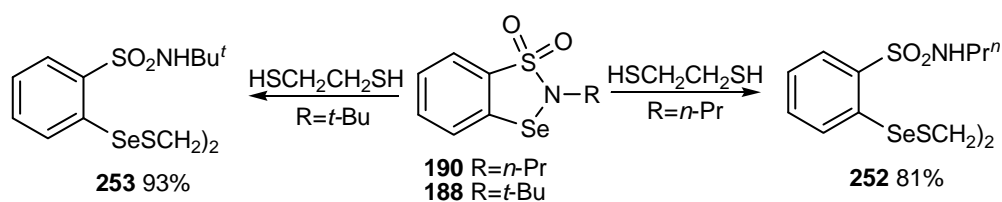
Zarówno **190**, jak i **188** reagował z benzylotiolem tworząc odpowiedni selenosulfid **250** i **251** z wydajnością 65-99%. Na widmie <sup>1</sup>H NMR obserwowałem singlet pochodzący od protonów grupy metylenowej PhCH<sub>2</sub>- dających sygnał przy ok. 4 ppm, z kolei przesunięcie chemiczne selenu na widmie <sup>77</sup>Se NMR wynosiło 400 ppm dla **250a** i 414 ppm dla **251a**, co potwierdzało, że uzyskanymi związkami nie są diselenidy, dla których przesunięcie to ma wartość ok. 440 ppm.

Podobne wyniki uzyskałem dla tiofenolu, przy czym wydajności selenosulfidów **250b** i **251b** oscylowały w okolicach 90%. Przesunięcia chemiczne obserwowane dla atomu selenu w selenosulfidach znajdowały się w obszarze niższych pól niż miało to miejsce dla **250a** i **251a** i wynosiły odpowiednio 562 i 560 ppm.

Pod wpływem 2-naftyliolu wiązanie selenenamidowe w **188** i **190** ulegało rozerwaniu, a produktem były również selenosulfidy, których wydajności były niższe niż w poprzednich przypadkach i wynosiły 62-67%.

Reakcje z tiolami alifatycznymi również prowadziły do otrzymania względnie stabilnych selenosulfidów bez względu na rodzaj tiolu, co wyróżnia 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli spośród przebadanych przez mnie układów selenaheterocyklicznych. Względna stabilność pozwalała na wyizolowanie, oczyszczenie i oznaczenie produktu zanim zaobserwowałem rozkład do diselenidu, który następował zwykle już po kilku tygodniach przechowywania. 2-merkaptoetanol tworzył z **190** i **188** selenosulfidy z wydajnością 40-60%. Przesunięcia chemiczne selenu wynosiły 500 (dla **250e**) i 515 ppm (dla **251e**). Wydajności selenosulfidów **250d** i **251d** powstałych z kwasu 2-merkaptooctowego wahały się w tych samych granicach. Obecność kwaśnej grupy prawdopodobnie sprawiła, że trwałość tych związków była najmniejsza wśród selenosulfidów będących pochodnymi alifatycznych tiolalkoholi.

Interesujący był wynik działania 1,2-etanoditiolu na **190** i **188**. Bez względu na stechiometrię użytych reagentów, obserwowałem tworzenie się „podwójnych” selenosulfidów o strukturach analogicznych do **36**. W każdym przypadku powstawał związek **252** lub **253** z wysoką wydajnością (81-93%) nieposiadający wolnej grupy sulfhydrylowej.



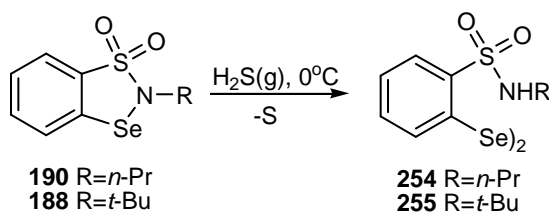
Schemat 3.28. Reakcja **188** i **190** z 1,2-etanoditiolem.

Podatność wiązania selenenamidowego w 1,1-ditlenkach 1,3,2-benzotiaselenazoli na działanie tioli oraz stabilność powstających selenosulfidów może zostać powiązana z wysoką aktywnością przeciwwirusową tych związków w porównaniu do pozostałych układów heterocyklicznych posiadających endocykliczne wiązanie Se-N<sup>203</sup>. Może to świadczyć o kowalencyjnym oddziaływaniu selenenamidów **188** i **190** (jak też i pozostałych) z grupami tiolowymi molekuł komórkowych powodujących ich dezaktywację. Prawdopodobnie o skuteczności działania związku świadczy trwałość tworzących się cząsteczek posiadających fragment selenosulfidowy.

### 3.5.3. Reakcje wybranych 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z siarkowodorem.

Opracowana przeze mnie reakcja benzizoselenazol-3(2*H*)-onów z siarkowodorem prowadząca do otrzymania związków posiadających fragment Se-S-Se skłoniła mnie do przeprowadzenia analogicznych badań, tym razem na układzie 1,1-ditlenku 1,3,2-benzotiaselenazolu.

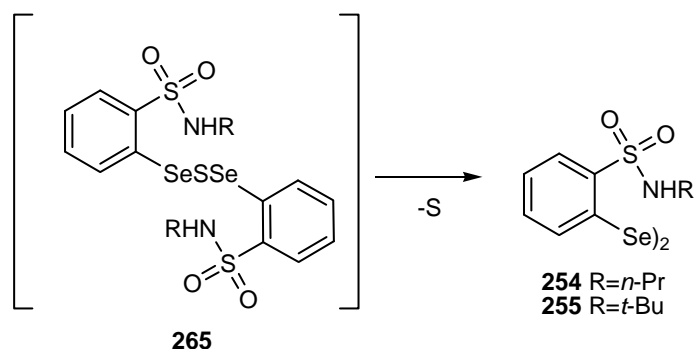
Reakcję tiolizy 1,1-ditlenku 2-*n*-propylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **190** i 1,1-ditlenku 2-*t*-butylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **188** prowadziłem w temperaturze 0°C, przepuszczając suchy, gazowy siarkowodór przez eterowy roztwór selenenamidu. Po stwierdzeniu, że w mieszaninie reakcyjnej nie ma już substratu (TLC) pozwoliłem roztworowi osiągnąć temperaturę pokojową. W każdym przypadku uzyskałem trudną do rozdzielania zawieszinę siarki, co wskazywało na utlenienie siarkowodoru kosztem redukcji wiązania selenenamidowego.



Schemat 3.29. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotioselenazoli z siarkowodorem.

Po odparowaniu eteru surowe produkty oczyściłem na kolumnie chromatograficznej uzyskując związki, których przesunięcia chemiczne na widmie <sup>77</sup>Se NMR wynosiły 453 lub 459 ppm, co wskazywało na obecność wiązania diselenidowego. Ostatecznie produktami tiolizy **190** i **188** były odpowiednio diselenidy: bis[2-(*N*-*n*-propylo)benzenosulfonamidowy] **254** o tt. 129-130°C i bis[2-(*N*-*t*-butylo)benzenosulfonamidowy] **255** o tt. 202-204°C. Wydajności produktów były praktycznie ilościowe.

W porównaniu z tiolizą za pomocą tioalkoholi, w wyniku której tworzyły się stabilne w temperaturze pokojowej selenosulfidy **250-251**, siarkowodór zachował się jak typowy reduktor przekształcając 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli w odpowiednie diselenidy. Nie mogę wykluczyć, że reakcja przebiega przez stadium nietrwałego selenosulfidu **256**, który ulega dysproporcjonowaniu już w chwili powstania.



Schemat 3.30. Rozpad selenosulfidu 265.

### 3.6. Reakcje cyklicznych selenenamidów z *O*-nukleofilami.

#### 3.6.1. Wprowadzenie.

W rozdziale 2.5.3 wspomniałem o przemianie ebselenu do diselenidu bis[2-(*N*-fenylokarbamolio)fenylowego] zachodzącej w środowisku alkalicznym w obecności metanolu. Jeżeli teza o dysproporcjonowaniu produktu pośredniego, jakim jest kwas seleneninowy, byłaby słuszna, obok diselenidu powinien tworzyć się odpowiedni kwas seleninowy. Inne badania wskazywały na tworzenie się diselenidu jako jedyne produktu hydrolizy ebselenu<sup>174</sup>.

Jak widać, dotychczas w pełni nie ustalono, w jaki sposób zachodzi hydroliza selenenamidów, zwłaszcza, że badaniom poddano jedynie ebselen. Postanowiłem zatem rozszerzyć grupę badanych selenenamidów o benzisoselenazol-3(2*H*)-ony zawierające różne podstawniki na atomie azotu oraz sprawdzić jak zachowują się pozostałe układy, tj. 1,3,2-benzodiselenazole i 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli w warunkach hydrolizy zasadowej.

Wiadomo ponadto, że ebselen charakteryzuje się stabilnością w środowisku kwaśnym<sup>174</sup>, co z jednej strony może wynikać z odporności wiązania selenenamidowego na hydrolizę kwasową. Z drugiej strony cząsteczka ebselenu posiada trzeciorzędową grupę amidową, która jak powszechnie wiadomo, jest szczególnie niewrażliwa na hydrolizę kwasową, nawet w środowisku stężonego kwasu siarkowego. Do dziś nie ustalono, czy tę właściwość posiadają inne cykliczne selenenamidy. Dotyczy to zwłaszcza benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154**, który można traktować jak amid drugorzędowy, a jak wiadomo amidy drugorzędowe można znacznie łatwiej zhydrolizować niż trzeciorzędowe.

2-Pirolidon można rozpatrywać jako jednopierścieniowy analog benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154**, w którym atom selenu został zastąpiony grupą metylenową. Możliwa jest

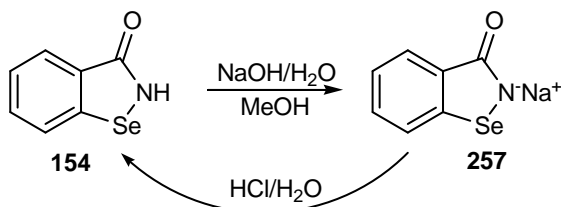
reakcja hydrolizy 2-pirolidonu do kwasu 4-aminomasłowego w gorącym, stężonym kwasie solnym<sup>204</sup>, zatem istnieją uzasadnione przesłanki do zbadania zachowania się selenenamidów podczas ogrzewania z kwasem solnym.

### 3.6.2. Hydroliza zasadowa cyklicznych selenenamidów.

Reakcję hydrolizy benzisoselenazol-3(2*H*)-onów i 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli prowadziłem w 10% wodno-metanolowym (4:6 v/v) roztworze NaOH w temperaturze pokojowej przez 24h. Po tym czasie neutralizowałem roztwór rozcieńczonym kwasem solnym do pH=7, a następnie produkt ekstrahowałem dichlorometanem. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskane związki oczyszczałem na kolumnie chromatograficznej.

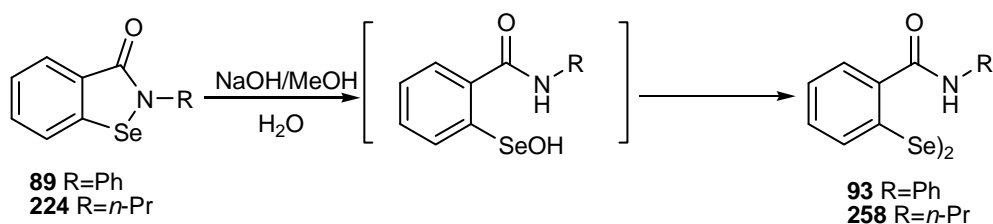
Hydroliza zasadowa 2-fenylbenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **89** prowadziła do tylko jednego produktu o tt. 272-274°C, który w widmie <sup>77</sup>Se NMR dawał jeden sygnał przy 455 ppm, co odpowiada symetrycznemu diselenidowi diarylowemu. Ponadto na widmie <sup>1</sup>H NMR obecny był charakterystyczny sygnał przy 8,27 ppm pochodzący od atomu wodoru grupy amidowej. Z tych danych wynika, że produktem hydrolizy ebselenu jest diselenid bis[2-(*N*-fenylokarbamio)fenylowy] **93**. Nie zaobserwowałem przy tym powstania żadnego innego produktu, co oznacza, że jeżeli zgodnie z mechanizmem podanym na Schemacie 2.56 tworzy się kwas seleneninowy, to nie ulega on dysproporcjonacji, tylko całkowicie przekształca się w diselenid.

W przypadku niepodstawionego benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154** nie następowało otwarcie pierścienia heterocyklicznego ponieważ tworzyła się sól sodowa **257** tego selenenamidu. Po zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej wytrącał się osad wyjściowego związku **154**.



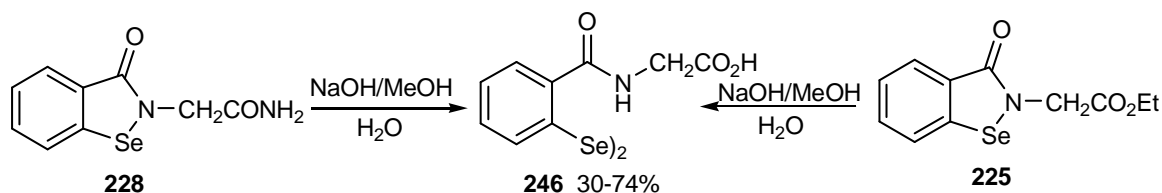
Schemat 3.31. Działanie NaOH na benzisoselenazol-3(2*H*)-on **154**.

W przypadku 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **224** reakcja hydrolizy prowadziła do diselenidu bis[2-(*N*-*n*-propylokarbamio)fenylowego] **258**.



Schemat 3.32. Hydroliza zasadowa benziselenazol-3(2*H*)-onów **89** i **224**.

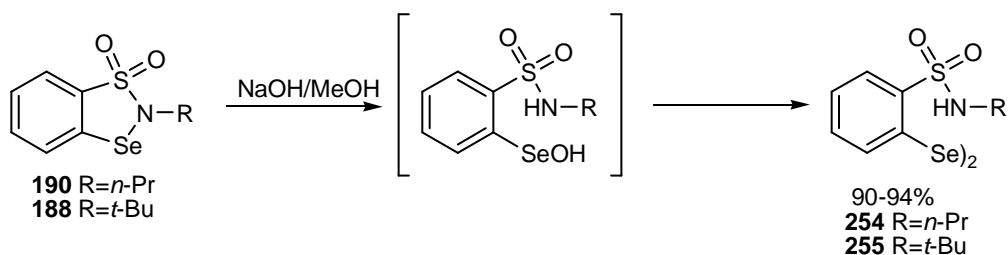
Jeżeli w łańcuchu bocznym znajdowała się grupa podatna na hydrolizę, ulegała ona również transformacji jak miało to miejsce podczas hydrolizy 2-(etoksykarbonylometylo)benziselenazol-3(2*H*)-onu **225** i 2-acetamidobenziselenazol-3(2*H*)-onu **228**. W obu przypadkach reakcja prowadziła do tych samych diselenidów, w których zarówno fragment estrowy, jak i amidowy uległ hydrolizie tworząc po zakwaszeniu mieszaniny kwas karboksylowy.



Schemat 3.33. Hydroliza zasadowa benziselenazol-3(2*H*)-onów **225** i **228**.

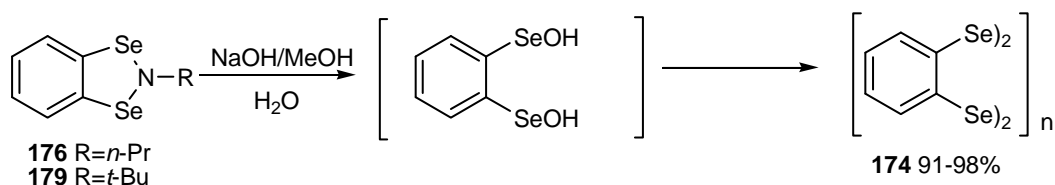
Podobnie jak miało to miejsce podczas hydrolizy ebselenu, wszystkie pozostałe benziselenazol-3(2*H*)-ony dawały tylko jeden produkt podczas hydrolizy zasadowej. Wydajności reakcji były ilościowe. Endocykliczne wiązanie amidowe okazało się odporne na hydrolizę w zaproponowanych warunkach, podczas gdy wiązanie egzocykliczne łatwo ulegało hydrolizie.

Hydrolizując 1,1-ditlenki 2-*n*-propylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **190** i 2-*t*-butylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **188** zaobserwowałem, że reakcja przebiega w kierunku tworzenia diselenidów, które łatwo zidentyfikowałem porównując temp. topnienia ze wzorcami. Ponadto sygnały na widmie <sup>77</sup>Se NMR (w okolicach 455 ppm) wskazywały na obecność fragmentu diselenidowego. Układ tiaselenazolu zachowuje się zatem tak samo wobec anionów wodorotlenkowych jak benziselenazol-3(2*H*)-ony. Również i ten przypadek potwierdza słuszność mechanizmu przedstawionego na Schemacie 2.56 w rozdziale 2.5.3, ponieważ tylko on tłumaczy powstawanie jednego trwałego produktu hydrolizy. Wiązanie sulfonamidowe charakteryzowało się odpornością i nie obserwowałem tworzenia się kwasów sulfonowych.



Schemat 3.34. Hydroliza zasadowa 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazolów.

Badania dotyczące tiolizy 1,3,2-benzodiselenazoli ujawniły dużą skłonność tych układów do redukcji prowadzącej do diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) **174**. Przystępując do hydrolizy tych selenenamidów i znając już wyniki z poprzednich doświadczeń spodziewałem się, że i tym razem uzyskam polimeryczny diselenid **174**. Rzeczywiście związek ten wytrącał się z mieszaniny reakcyjnej już w momencie wkraplania zasady.

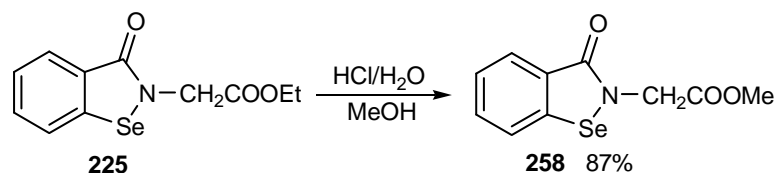


Schemat 3.35. Hydroliza zasadowa 1,3,2-benzodiselenazoli.

### 3.6.3. Hydroliza kwasowa cyklicznych selenenamidów.

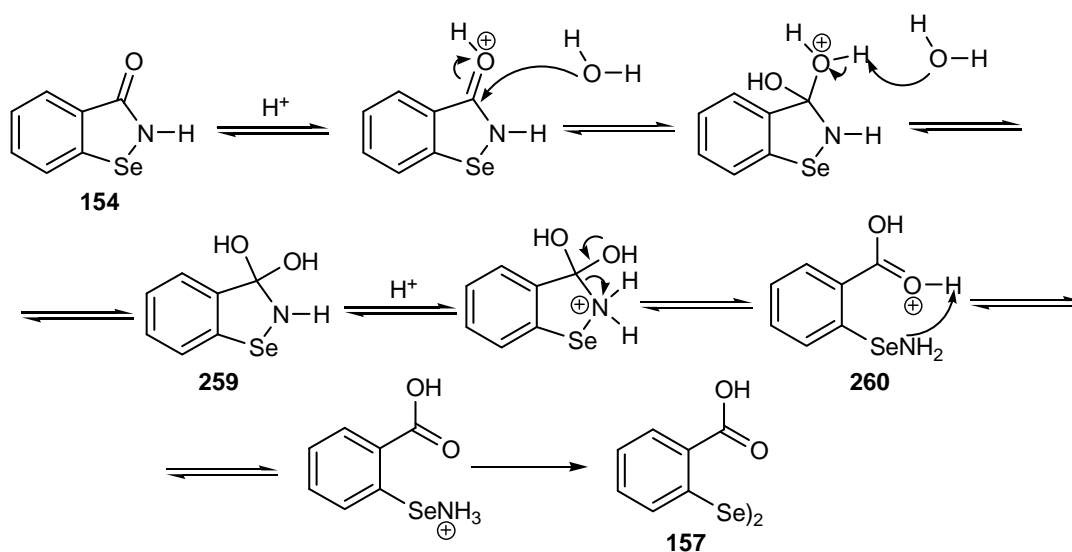
Reakcje hydrolizy selenenamidów w środowisku kwaśnym prowadziłem w wodno-metanolowym roztworze kwasu solnego (10%) w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godz. Po zakończeniu reakcji produkt odsączałem lub ekstrahowałem dichlorometanem, a następnie krystalizowałem.

Jak wspominałem we wstępie, wcześniejsze doniesienia literaturowe sugerowały, że ebselen jest stabilny w środowisku kwaśnym<sup>174</sup>. Moje wstępne doświadczenia potwierdziły, że istotnie ani ebselen **89**, ani żaden inny zbadany przeze mnie benzisoselenazol-3(2*H*)-on nie ulegał działaniu kwasu solnego w temperaturze pokojowej. Podczas gdy pierścień heterocykliczny w tych warunkach nie ulegał żadnej reakcji, obecna w bocznym łańcuchu grupa etoksykarbonylwa ulegała trans estryfikacji, co doskonale było widoczne na widmie <sup>1</sup>H NMR, na którym w miejsce charakterystycznego układu sygnałów grupy etoksykowej pojawił się singlet pochodzący od fragmentu metoksykowego.



Schemat 3.36. Transestryfikacja 225.

Brak reakcji z udziałem pierścienia heterocyklicznego skłonił mnie do zmiany warunków hydrolizy na bardziej drastyczne. Poddałem benzizoselenazol-3(2*H*)-ony działaniu stężonego kwasu solnego w temperaturze wrzenia. Ebselen **89**, 2-karboxymetylobenzizoselenazol-3(2*H*)-on **226**, jego ester etylowy **225** i amid **228** oraz 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-on **224** podobnie jak w poprzednich doświadczeniach, nie wykazały podatności na hydrolizę. Wyjątek stanowił benzizoselenazol-3(2*H*)-on **154**, który uległ hydrolizie w tych warunkach do kwasu 2,2-diselenodibenzoowego **157** z wydajnością 80%.



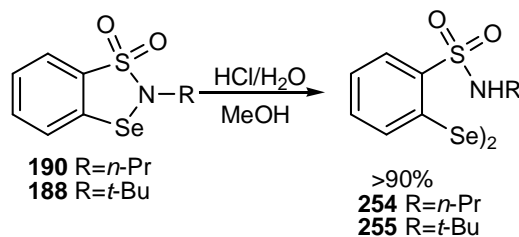
Schemat 3.37. Hydroliza kwasowa benzizoselenazol-3(2*H*)-onu 154.

Benzizoselenazol-3(2*H*)-on **154** pod tym względem przypomina typowy laktam, np. 2-pirolidon, którego hydroliza połączona jest z otwarciem pierścienia. W przeciwieństwie do hydrolizy w środowisku zasadowym, która zaczyna się od ataku nukleofilowego anionu wodorotlenkowego na atom selenu, hydroliza kwasowa prawdopodobnie nie przebiega z udziałem atomu selenu. W pierwszym etapie hydrolizy protonowany jest atom tlenu grupy amidowej i następuje przyłączenie cząsteczki wody. W utworzonym „wodzianie” **259** atom azotu posiada już inne właściwości niż w amidzie i



staje się dobrym akceptorem protonu. Ten etap połączony z rozerwaniem wiązania C-N. Powstaje wówczas nietrwały, łańcuchowy selenenamid **260**, który bardzo łatwo przekształca się w diselenid **157**.

1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli pod wpływem rozcieńczonych roztworów kwasów przekształcają się w diselenidy bis(2-benzenosulfonamidowe) **254** i **255**. Podczas hydrolizy **190** i **188** jedynymi wyizolowanymi produktami były odpowiednie diselenidy **254** i **255**, które wyizolowałem z mieszaniny poreakcyjnej z wydajnością powyżej 90%.

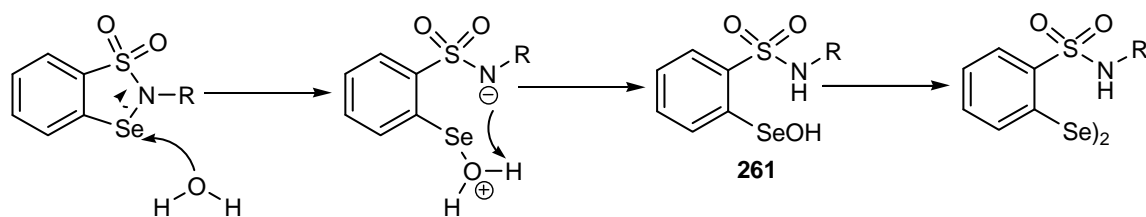


Schemat 3.38. Hydroliza kwasowa 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli.

Pod tym względem ta grupa związków selenaheterocyklicznych różni się od benzisoselenazol-3(2*H*)-onów, które są odporne na hydrolizę kwasową. Warty podkreślenia jest natomiast fakt, że rozerwaniu ulega jedynie wiązanie selenenamidowe, podczas gdy wiązanie S-N pozostaje nienaruszone, co może świadczyć o zupełnie innym mechanizmie hydrolizy niż w przypadku benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154**. Mało prawdopodobne, żeby reakcja rozpoczynała się od protonowania atomu tlenu, ponieważ powstałby wówczas kwas sulfanilowy (analogicznie do hydrolizy amidów), lub atomu azotu, którego para elektronowa jest zdelokalizowana, co utrudnia przyłączenie protonu. Wykluczam również protonowanie selenu, gdyż musiałoby to mieć miejsce również w przypadku benzisoselenazol-3(2*H*)-onów.

Wyjaśnienie mechanizmu hydrolizy kwasowej 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli napotyka na pewne przeszkody. Gdyby reakcja zachodziła analogicznie do tej przedstawionej na Schemacie 3.37, produktami byłyby odpowiednie kwasy sulfonowe, a takich nie uzyskałem. Powtarzając eksperyment z użyciem gorącego, stężonego kwasu solnego również nie doprowadziłem do hydrolizy sulfonamidu uzyskując te same diselenidy **254** i **255** co w pierwotnym doświadczeniu.

Rozwiązanie tego problemu może tkwić w silnym efekcie indukcyjnym grupy sulfonowej, który powoduje zwiększenie polaryzacji wiązania selenenamidowego, przez co atom selenu staje się bardziej podatny na atak nawet tak słabego nukleofila, jakim jest cząsteczka wody. Tworzy się wówczas kwas seleneninowy **261**, i reakcja przebiega w analogiczny sposób jak podczas hydrolizy alkalicznej.

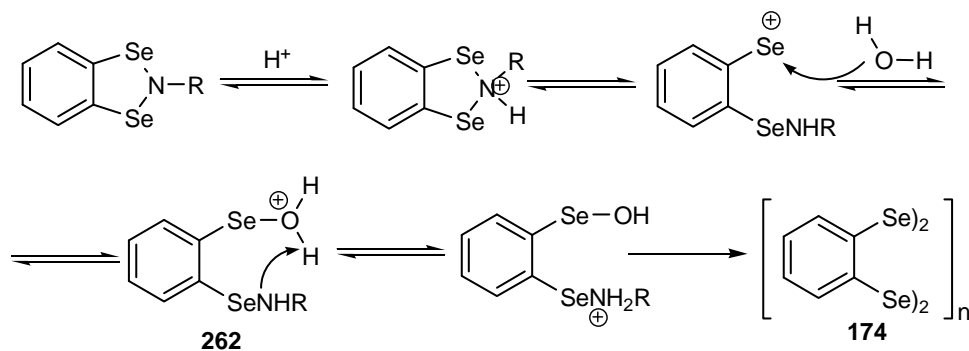


Schemat 3.39. Proponowany mechanizm hydrolizy 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli.

Zauważyłem ponadto, że hydroliza zachodzi także w obecności wilgotnego żelu krzemionkowego, choć jest to proces bardzo powolny.

Wkroplenie roztworu kwasu solnego do roztworu 1,3,2-benzodiselenazolu **176** lub **179** skutkowało powstaniem nierozpuszczalnego osadu, którym był diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) **174** tworzący się z wydajnością ilościową. Wynik hydrolizy kwasowej był zatem taki sam jak w przypadku rozpadu selenenamidów pod wpływem zasady.

W 1,3,2-benzodiselenazolach atom azotu dysponuje wolną parą elektronową, która nie jest zdelokalizowana, jak ma to miejsce w grupach amidowych i sulfonamidowych. Z tego powodu łatwo ulega protonowaniu w pierwszej fazie reakcji. W kolejnym etapie zerwaniu ulega wiązanie selenenamidowe i, pod wpływem wody, tworzy się związek będący zarówno kwasem seleneninowym, jak i łańcuchowym selenenamidem **262**. Każda z tych funkcji jest niestabilna w roztworach wodnych, przez co następuje rozpad z utworzeniem wiązania diselenidowego.



Schemat 3.40. Hydroliza kwasowa 1,3,2-benzodiselenazoli.

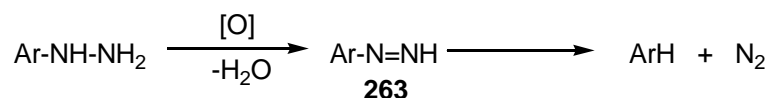
## 3.7. Reakcje cyklicznych selenenamidów z *N*-nukleofilami.

### 3.7.1. Wprowadzenie.

Przed piętnastu laty działając hydrazyną na ebselen **89** i jego analogi uzyskano w naszym laboratorium odpowiednie diselenidy. Wydajność produktu była ilościowa<sup>109</sup>.

Reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej w ciągu kilku minut. Najczęściej jako rozpuszczalnik stosowano dichlorometan lub etanol, a produkt wydzielał się z mieszaniny poreakcyjnej w postaci osadu.

W swoich badaniach zamiast hydrazyny zastosowałem różne arylo- i alkilohydrazyny i określiłem, w jaki sposób zmiana reagenta wpływa na rodzaj powstającego produktu. Wiadomo, że utlenianie podstawionych hydrazyn prowadzi do nietrwałych alkilo- i arylo diazenów **263**<sup>205,206</sup> np.:



**Schemat 3.41. Utlenianie arylohydrazyny.**

Reakcja rozpadu **263** ma prawdopodobnie charakter rodnikowy. Tworzące się rodniki aryłowe lub alkilowe mogły potencjalnie reagować z selenenamidami powodując otwarcie pierścienia.

Ponadto zbadałem zachowanie się selenenamidów wobec hydrazydów kwasowych i azydów organicznych, jednak najciekawsze wyniki przyniosły reakcje z hydrazynami.

### 3.7.2. Reakcje cyklicznych selenenamidów z alkilo- i arylohydrazynami.

W pierwszej kolejności sprawdziłem jak zachowują się benzisoselenazol-3(2*H*)-ony wobec metylo-, *t*-butylo-, fenylo- i 2,4-dinitrofenylohydrazyny, a także *N,N*-dimetylohydrazyny. Reakcję przeprowadziłem w temperaturze pokojowej, używając równomolowych ilości substratów i stosując dichlorometan jako rozpuszczalnik. Czas reakcji za każdym razem wynosił 24 godz. Po zakończeniu reakcji usuwałem rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, a zatężoną mieszaninę rozdzielałem na kolumnie chromatograficznej.

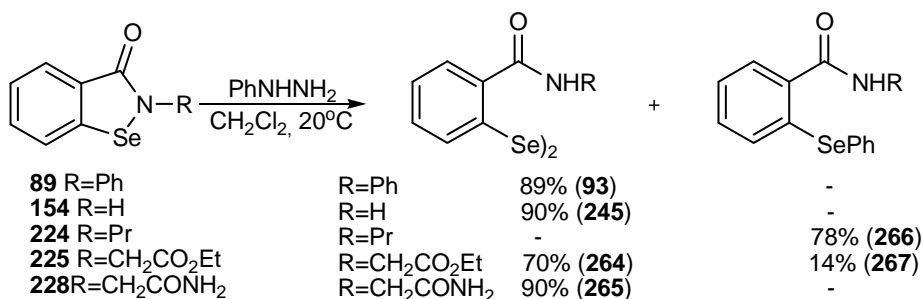
2-fenylobenzisoselenazol-3(2*H*)-on **89** w reakcji z fenylohydrazyną ulegał redukcji do diselenidu bis[2-(*N*-fenylokarbamioilo)fenylowego] **93** o tt. 270-271°C z 89% wydajnością, przy czym był to jedyny produkt zawierający w cząsteczce atom selenu. Podobny wynik zaobserwowałem w przypadku benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154**, który również uległ redukcji do diselenidu **245** o tt. 272-274°C. Wydajność po oczyszczeniu wynosiła 90%.

Z reakcji 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **224** z fenylohydrazyną uzyskałem produkt w postaci jasnożółtych igieł o tt. 78-79°C. Z analizy TLC wynikało, że

nie jest on diselenidem bis[2-(*N*-propylokarbamolio)fenylowym] **258**. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR oprócz sygnałów pochodzących od grupy propylowej obserwowałem również szeroki singlet przy 6.34 ppm odpowiadający protonowi amidowemu a także grupę sygnałów pochodzących od 9 protonów aromatycznych. Ponadto w widmie  $^{77}\text{Se}$  NMR obecny był jeden sygnał przy 449 ppm. Z kolei widmo IR wskazało na obecność amidu. Z tych danych wywnioskowałem, że produktem reakcji jest 2-(fenyloseleno)-*N*-propylobenzamid **266**, czego potwierdzenie dostarczyła analiza elementarna.

W reakcji 2-(etoksykarbonylometylo)benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **225** z fenylhydrazyną tworzył się obok diselenidu bis[2-*N*-(etoksykarbonylometylo)]karbamoliofenylowego] **264** (produkt główny, wydajność 70%) także odpowiedni selenid diarylowy **267** (14%). Rozdział produktów za pomocą chromatografii kolumnowej nie przedstawiał większych trudności, ponieważ selenid **267** charakteryzował się dużo większą wartością  $R_f$  niż diselenid **264**. Taką prawidłowość zaobserwowałem także i dla kolejnych przypadków.

Benzisoselenazol-3(2*H*)-on **228** posiadający fragment amidowy ulegał redukcji pod wpływem fenylhydrazyny przekształcając się w diselenid bis[2-*N*-(acetamido)]karbamoliofenylowy] **265** z wydajnością 90%. Nie stwierdziłem obecności selenidów diarylowych. Zestawienie wyników reakcji z benzisoselenazol-3(2*H*)-onów fenylhydrazyną przedstawiłem na Schemacie 3.42.



Schemat 3.42. Reakcja benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z fenylhydrazyną.

Badanie z użyciem benzisoselenazol-3(2*H*)-onów i *t*-butylohydrazyny prowadziłem w analogiczny sposób. Ponieważ *t*-butylohydrazyna jest związkiem nietrwałym, do reakcji użyłem jej w postaci chlorowodoru. Do mieszaniny reakcyjnej oprócz dwóch głównych reagentów wkropliłem trietyloaminę w celu związania chlorowodoru. W miarę upływu czasu obserwowałem zanik nierozpuszczalnego w dichlorometanie chlorowodoru i klarowanie się roztworu.

Wyniki, jakie uzyskałem tym razem, różniły się od poprzednich. Podczas gdy reakcje z fenylhydrazyną skutkowały powstaniem selenidów tylko w dwóch

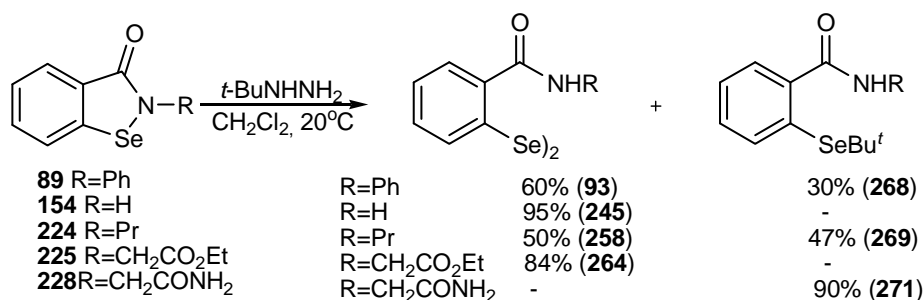
przypadkach, to pod wpływem *t*-butylohydrazyny uzyskałem selenidy zawierające fragment *tert*-butylowy aż w czterech przypadkach.

Ebselen **89** pod działaniem *t*-butylohydrazyny tworzył zarówno diselenid **93**, jak i selenid **268**. Benzizoselenazol-3(2*H*)-on **154** ulegał redukcji do diselenidu bis(2-karbamoilofenyłowego) **245** z wydajnością niemal ilościową. Nie zauważyłem zatem zmiany w reaktywności w porównaniu z poprzednią serią badań. Mieszaninę selenidu 2-(*t*-butyloseleno)-*N-n*-propylobenzamidu **269** i diselenidu bis[2-(*N-n*-propylokarbamoilo)fenyłowego] **258** w proporcji ok. 1:1 uzyskałem po reakcji 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu **224** z *t*-butylohydrazyną.

2-(Etoksykarbonylometylo)benzizoselenazol-3(2*H*)-on **225** tworzył pod wpływem *t*-butylohydrazyny jedynie diselenid **264** wyizolowany z wydajnością 84%.

Z kolei ostatni z wybranych przeze mnie benzizoselenazol-3(2*H*)-onów, posiadający grupę acetamidową przy atomie azotu, został przekształcony całkowicie w selenid **271**. Wynik ten był zaskakujący, ponieważ pod wpływem fenylhydrazyny tworzył wyłącznie diselenid.

Podsumowanie tej części badań zawiera Schemat 3.43.



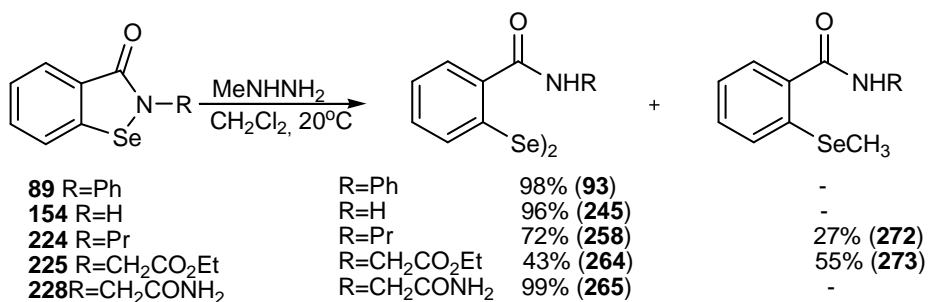
Schemat 3.43. Reakcje benzizoselenazol-3(2*H*)-onów z *t*-butylohydrazyną.

Benzizoselenazol-3(2*H*)-ony zachowują się podobnie wobec metylohydrazyny jak miało to miejsce, gdy odczynnikiem nukleofilowym była fenylhydrazyna. W większości przypadków następowała redukcja połączona z otwarciem pierścienia.

Z ebselenu **89** tworzył się diselenid bis[2-(*N*-fenylokarbamoilo)fenyłow] **93** z wydajnością 98%. Podobne wydajności odpowiednich diselenidów uzyskałem w przypadku benzizoselenazol-3(2*H*)-onu **154** i 2-acetamidobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu **228**.

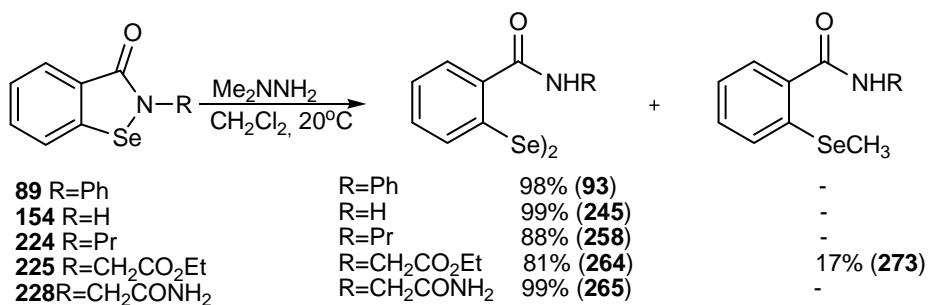
Pochodna propylowa **224** dawała mieszaninę produktów, w której 72% stanowił diselenid bis[2-(*N-n*-propylokarbamoilo)fenyłow], a 27% selenid arylowo-metyłowy **272**. W przypadku reakcji 2-(etoksykarbonylometylo)benzizoselenazol-3(2*H*)-onu **225**

uzyskałem również mieszaninę, przy czym proporcje selenidu **273** i diselenidu **264** były w przybliżeniu równe (Schemat 3.44).



Schemat 3.44. Reakcje benzoselenazol-3(2H)-onów z metylohydrazyną.

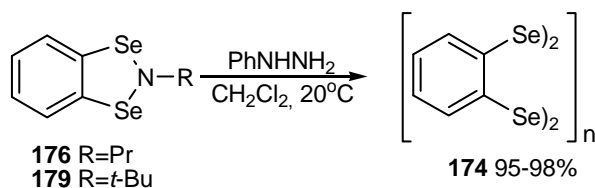
Na koniec tego cyklu badań poddałem benzoselenazol-3(2H)-ony reakcji z *N,N*-dimetylohydrazyną. Tym razem prawie we wszystkich przypadkach uzyskałem jedynie diselenidy. Jedynie reakcja z 2-(etoksykarbonylometylo)benzoselenazol-3(2H)-onem **225** przebiegała z utworzeniem selenidu metyloвого **273**, takiego samego jaki powstawał z metylohydrazyny. Tym razem jednak wydajność selenidu była bardzo niska i nie przekraczała 20% (Schemat 3.45).



Schemat 3.45. Reakcje benzoselenazol-3(2H)-onów z *N,N*-dimetylohydrazyną.

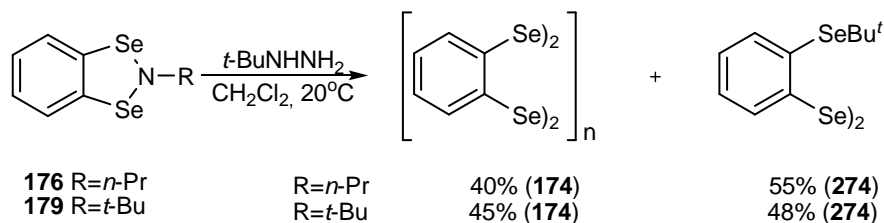
1,3,2-benzodiselenazole poddałem reakcjom z hydrazynami w warunkach opisanych na wstępie tego rozdziału. Ten układ selenaheterocykliczny wykazywał w poprzednich doświadczeniach dużą podatność na redukcję do diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) **174** bez względu na rodzaj podstawnika na atomie azotu.

2-alkilo-1,3,2-benzodiselenazole **176** i **179** traktowałem fenylohydrazyną i śledząc postęp reakcji metodą TLC już po kilku minutach obserwowałem zanik substratu. Z mieszaniny wytrącił się brązowy osad, którym był diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) **174**, powstały z wydajnością powyżej 95% (Schemat 3.46).



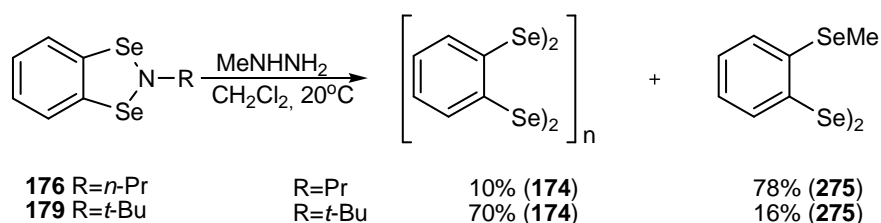
Schemat 3.46. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z fenylohydrazyną.

Nieco inny przebieg miały reakcje, w których zastosowałem *t*-butylohydrazynę. Pod względem powstających produktów przypominały one reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów. W przypadku 2-*n*-propylo-1,3,2-benzodiselenazolu **176** obok polimerycznego diselenidu **174** wyizolowałem także nieznaną związek w postaci oleju. Widmo  $^1\text{H}$  NMR wskazywało na obecność grupy *tert*-butylowej i czterech aromatycznych protonów w układzie charakterystycznym dla *ortho*-podstawionego benzenu. Z kolei na widmie  $^{77}\text{Se}$  NMR obecne były dwa sygnały mieszczące się przy 426 i 486 ppm. Ten pierwszy może odpowiadać za atom selenu związanego z dwoma atomami węgla, drugi leży w zakresie charakterystycznym dla diselenidów diarylowych. Wnioskowałem, że cząsteczka zawiera trzy atomy selenu, w tym dwa równocenne. Te same dane uzyskałem dla związku utworzonego w reakcji 2-*t*-butylo-1,3,2-benzodiselenazolu **179** z *t*-butylohydrazyną. Uznałem zatem, że produktem obu reakcji jest oprócz diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) diselenid bis(2-*t*-butyloselenofenyloy) **274** Schemat 3.47).



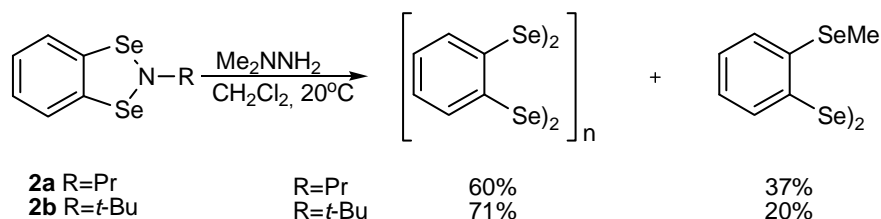
Schemat 3.47. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z *t*-butylohydrazyną.

Na Schemacie 3.48 przedstawiłem wyniki reakcji 2-alkylo-1,3,2-benzodiselenazoli z metylohydrazyną. W każdym przypadku obok diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) **174** uzyskiwałem diselenid bis(2-metyloselenofenyloy) **275** w postaci żółtego oleju. Podczas gdy z 2-*n*-propylo-1,3,2-benzodiselenazolu **176** otrzymałem tylko niewielką ilość polimerycznego diselenidu **174**, pochodna *tert*-butylowa **179** przekształcała się prawie całkowicie w **174**. Rozróżnienie atomów selenu w widmie  $^{77}\text{Se}$  NMR nie nastroczyło trudności, ponieważ przesunięcie chemiczne selenu w grupie  $-\text{SeCH}_3$  wynosiło 194 ppm, z kolei atomy selenu zaangażowane w tworzenie wiązania diselenidowego dawały sygnał przy 454 ppm.



Schemat 3.48. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z metylohydrazyną.

Serię eksperymentów nad reaktywnością 1,3,2-benzodiselenazoli względem hydrazyn kończyły reakcje z *N,N*-dimetylohydrazyną. W obu przebadanych przypadkach tworzyły się dwa produkty, przy czym diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) powstawał w przewadze (Schemat 3.49).

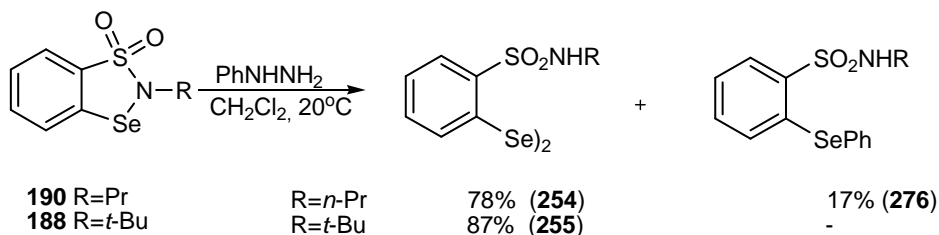


Schemat 3.49. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z *N,N*-dimetylohydrazyną.

Podsumowując część badań dotyczących 1,3,2-benzodiselenazoli, należy zwrócić uwagę na pewną zależność pomiędzy strukturą selenenamidu a tworzącym się produktem. Za wyjątkiem reakcji z fenylhydrazyną, w każdym przypadku większy udział w tworzących się produktach miał diselenid bis(2-alkiloselenofenylowy) jeżeli substratem był 2-*n*-propylo-1,3,2-benzodiselenazol **176**. Najbardziej jest to widoczne w reakcji z metylohydrazyną.

Zachowanie się 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli wobec hydrazyn nie różniło się zasadniczo od innych przebadanych przez mnie układów selenaheterocyklicznych.

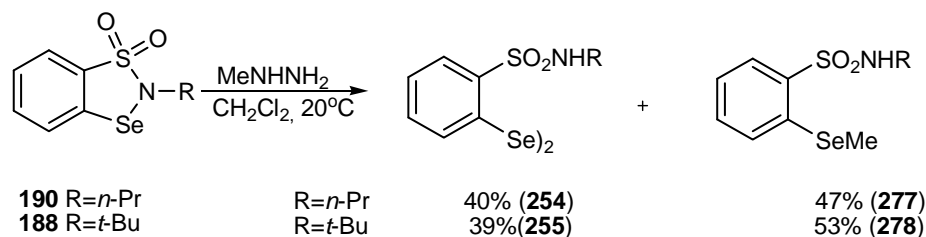
Reakcje z fenylhydrazyną prowadziła do uzyskania wyłącznie diselenidu bis(2-benzenosulfonamidowego) **255** w przypadku gdy substratem był 1,1-ditlenek 2-*t*-butylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **188**. Mieszanina produktów, wśród których zidentyfikowałem odpowiedni diselenid **254** i 2-fenyloseleno-*N-n*-propylobenzenosulfonamid **276**, którego wydajność wynosiła zaledwie 17% (Schemat 3.50) powstała z propylowej pochodnej **190**.



Schemat 3.50. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z fenylhydrazyną.

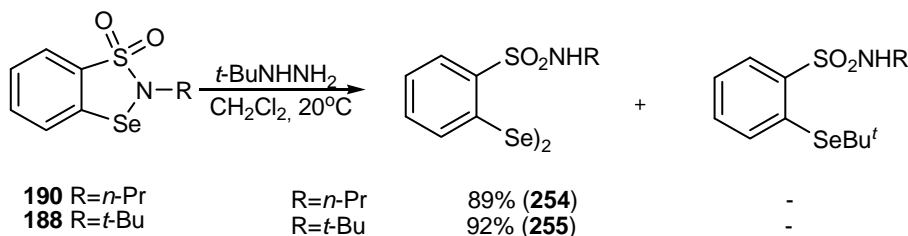


2-metyloselenobenzenosulfonamidy **277** i **278** tworzyły się w reakcji 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z metylohydrazyną. Nie były to jedyne produkty, ponieważ zawsze towarzyszyły im odpowiednie diselenidy (Schemat 3.51).



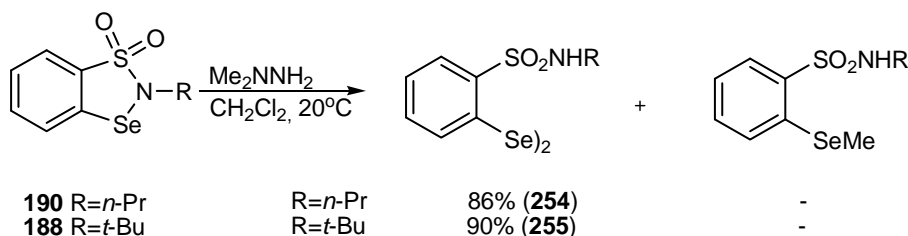
Schemat 3.51. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z metylohydrazyną.

Na Schemacie 3.52 przedstawiłem wyniki reakcji 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z *t*-butylohydrazyną.



Schemat 3.52. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z *t*-butylohydrazyną.

Pod wpływem *N,N*-dimetylohydrazyny następowało otwarcie pierścienia tiaselenazolowego i utworzenie wiązanie diselenidowego. Wśród produktów reakcji nie zaobserwowałem selenidów metylowych (Schemat 3.53). Zachowanie 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli wobec *N,N*-dimetylohydrazyny jest podobne do benzisoselenazol-3(2*H*)-onów, które także redukowały się do diselenidów, a odpowiedni selenid metylowy wyizolowałem tylko w jednym przypadku z bardzo niską wydajnością.

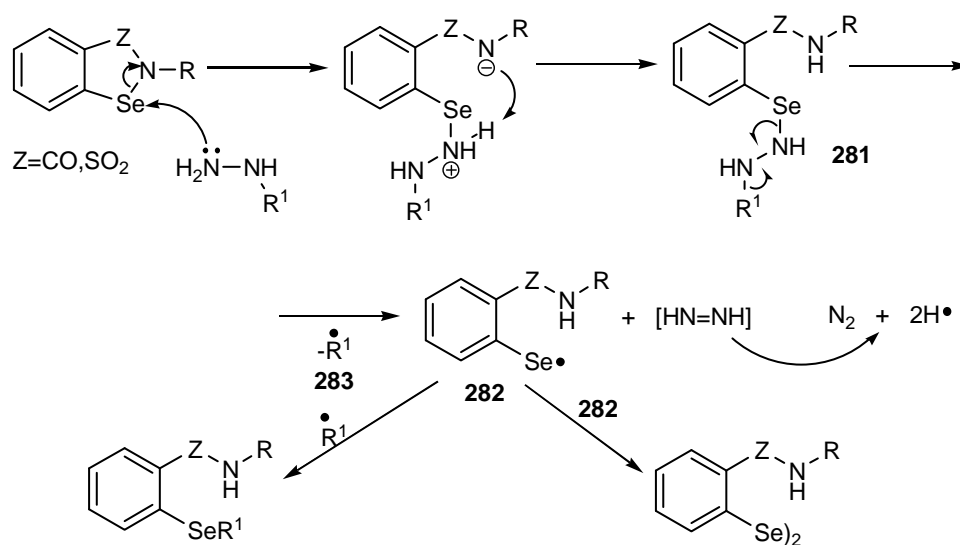


Schemat 3.53. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z *t*-butylohydrazyną.

Opisane powyżej reakcje prowadziły do uzyskania diselenidów, selenidów bądź mieszaniny obu produktów. Należy podkreślić, że reakcje te zachodziły, ponieważ

reagentem była reaktywna hydrazyna. Postanowiłem na koniec zbadać czy mniej aktywna 2,4-dinitrofenylohydrazyna również będzie reagowała z selenamidami i jakie produkty będą rezultatem tych reakcji. Do badań wybrałem po jednym selenenamidzie reprezentującym trzy różne układy selenaheterocykliczne będące w kręgu moich zainteresowań, tj. 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-on **224**, 2-*n*-propylo-1,3,2-benzodiselenazol **176** i 1,1-ditlenek 1,3,2-benzotiaselenazolu **190**. Aby wyniki były porównywalne, reakcje prowadziłem w podobnych warunkach jak wcześniej, z tą różnicą, że z powodu słabej rozpuszczalności 2,4-dinitrofenylohydrazyny w dichlorometanie użyłem metanolu jako rozpuszczalnika. Kontrolując reakcje metodą TLC po 24 godz. nie zauważyłem tworzenia się produktów w każdym z przypadków, dlatego postanowiłem kontynuować proces w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Podwyższenie temperatury również nie wpłynęło na wynik reakcji. Selenenamidy pozostały bierne wobec 2,4-dinitrofenylohydrazyny.

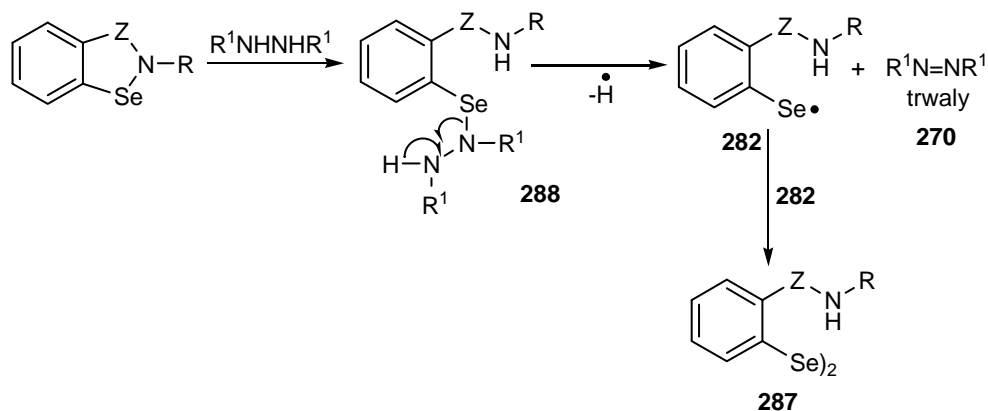
Pomimo tego, że w reakcja pomiędzy ebselenem i jego analogami a hydrazyną znana jest już od ponad dekady, w literaturze brak jest jej mechanistycznej interpretacji. Rozszerzenie przeze mnie badań na alkilo- i arylohydrazyny i zaobserwowanie powstania nowych produktów rzuciło światło na możliwy mechanizm tych reakcji. Atak nukleofilowy hydrazyny na atom selenu prowadzi do utworzenia nowego selenenamidu **281** o budowie łańcuchowej. Homolityczny rozpad wiązania selenenamidowego generuje powstanie rodnika z niesparowanym elektronem na atomie selenu **282**, rodnika alkilowego (lub aryłowego) **283** oraz nietrwałej cząsteczki diazenu (diiminy) HN=NH **284**. Diimina natychmiast ulega rozpadowi do trwałej cząsteczki azotu i dwóch rodników wodorowych. Dalsze reakcje są rekombinacją powstałych rodników i tłumaczą fakt powstania różnych produktów.



Schemat 3.54. Pierwszy wariant mechanizmu reakcji selenenamidów z hydrazynami.



Dzięki obecności rodników alkilowych  $R^1$  pochodzących z rozpadu diazyny **285** mogą tworzyć się selenidy **286**, ale jeśli reakcja zachodzi z  $N,N'$ -dialkilohydrazyną, rodniki alkilowe nie powstają, ponieważ związek azowy  $R^1N=NR^1$  **270** jest trwały i nie ulega dalszemu rozpadowi.



Schemat 3.57. Reakcja selenenamidów z  $N,N'$ -dialkilohydrazyną.

Z tego powodu traktując cykliczny selenenamid symetrycznie dipodstawioną hydrazyną nie obserwowałem tworzenia się selenidów.

Na podstawie uzyskanych wyników trudno jest określić wpływ podstawników na atomie azotu na rodzaj powstałych produktów.

W przypadku benzoselenazol-3(2*H*)-onów jedynie pochodna **154** niezawierająca podstawnika na atomie azotu tworzyła tylko i wyłącznie diselenid jako produkt otwarcia pierścienia bez względu na rodzaj użytej hydrazyny. Dla przypomnienia, ten sam związek w reakcjach z tiolami dawał bardzo nietrwałe selenosulfidy, szybko rozpadające się do diselenidu. Pozostałe benzoselenazol-3(2*H*)-ony a także 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli tworzyły mieszaniny produktów, przy czym z pochodnych zawierających grupę *n*-propylową lub etoksykarbonyłometylową najłatwiej powstawały selenidy. Trudno jest znaleźć zależność pomiędzy rodzajem hydrazyny i podstawnikiem znajdującym się na atomie azotu benzoselenazol-3(2*H*)-onu i 1,1-ditlenku 1,3,2-benzotiaselenazolu a tworzącym się produktem. Brak jednoznacznej korelacji może być potwierdzeniem rodnikowego charakteru reakcji.

Podatny z reguły na decyklizację układ diselenazolu w związkach **2** pod wpływem hydrazyn ulegał redukcji do pochodnych diselenidu difenyłowego podstawionych w pozycji 2. grupami alkiloselenowymi i diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) **174**. 2-*n*-Propylo-1,3,2-benzodiselenazol **176** wykazywał większą tendencję do tworzenia diselenidów bis(2-alkiloselenofenyłowych) niż pochodna *t*-butylowa **179**. Tę zależność

obserwowałem względem wszystkich zastosowanych hydrazyn, nawet wobec *N,N*-dimetylohydrazyny, która redukowała pozostałe selenenamidy do diselenidów.

### 3.7.3. Reakcje cyklicznych selenenamidów z różnymi *N*-nukleofilami.

Badania nad oddziaływaniem *N*-nukleofili z cyklicznymi selenenamidami kontynuowałem używając tym razem hydrazydów kwasowych jako reagentów. Do reakcji użyłem łatwo dostępnych hydrazydów kwasu *p*-toluenosulfonowego i izonikotynowego (izoniazyd). Spośród selenenamidów wybrałem te, które charakteryzowały się łatwością w tworzeniu selenidów w reakcji z hydrazynami, tj. 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-on **224** i 1,1-ditlenek 2-*t*-butylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **188**. Reakcje prowadziłem stosując dichlorometan jako rozpuszczalnik i równomolowe ilości reagentów. Początkowo reakcje przebiegały w temperaturze pokojowej, ale pomimo wydłużenia czasu ich trwania do 72h nie obserwowałem tworzenia się jakichkolwiek produktów, postanowiłem zastosować podwyższoną temperaturę (temperatura łaźni wynosiła 50°C). Z tego powodu do badań nie wykorzystałem 1,3,2-benzodiselenazoli charakteryzujących się nietrwałością w wyższych temperaturach.

W trakcie prowadzenia reakcji okazało się, że ani 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-on **244** ani 1,1-ditlenek 2-*t*-butylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **188** nie jest podatny na działanie hydrazydu kwasu *p*-toluenosulfonowego pomimo tego, że reakcja była prowadzona w podwyższonej temperaturze.

Selenenamidy wykazywały bierność także wobec izoniazynu. Możliwe, że powodem braku reakcji była słaba nukleofilowość użytych *N*-nukleofili.

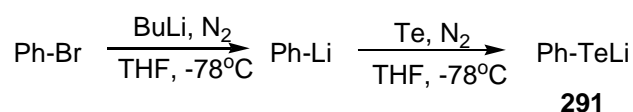
W analogiczny sposób prowadziłem reakcje selenenamidów z azydkiem fenylu, który otrzymałem w reakcji chlorku benzenodiazoniowego z azydkiem sodu w buforze octanowym<sup>207</sup>. Niestety, w żadnym z przypadków nie zaobserwowałem tworzenia się jakiegokolwiek produktu.

Zadowolające rezultaty uzyskałem działając diizopropylamidkiem litu (LDA) na selenenamidy. Reakcje prowadziłem początkowo w temperaturze -78°C, wkraplając roztwór selenenamidu w bezwodnym THF do LDA w atmosferze azotu. Następnie kontynuowałem reakcję w tej temperaturze przez 2 godz., po czym usuwałem łaźnię chłodzącą i pozwalałem mieszaninie osiągnąć temperaturę otoczenia. Po 24 godz. stopień przereagowania selenenamidów wynosił średnio 40% dla benzisoselenazol-3(2*H*)-onów i 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli oraz był praktycznie ilościowy dla 1,3,2-benzodiselenazoli. W każdym z przypadków wyizolowałem odpowiedni diselenid, co było



Wyjściowymi bromopochodnymi do syntezy związków Grignarda był bromobenzen i bromek *n*-butylu. Po rozтворzeniu magnezu, do eterowego roztworu dodawałem w jednej porcji selen i kontynuowałem reakcje w temperaturze pokojowej w atmosferze azotu aż do zaniku osadu selenu. Przygotowany w ten sposób bromek alkilo- lub aryloselenomagnezowy używałem do następnego etapu.

Uzyskanie *Te*-nukleofilów poprzez insercję atomu telluru do związku magnezoorganicznego niestety nie powiodło się, natomiast zastąpienie odczynnika Grignarda związkiem litoorganicznym przygotowanym z odpowiedniej bromopochodnej okazało się być trafnym rozwiązaniem (Schemat 3.60).



**Schemat 3.60. Tworzenie benzenotellurolanu litu.**

Przygotowanie nukleofila tellurowego odbywało się w temperaturze  $-78^\circ\text{C}$ . Do reakcji użyłem jedynie bromobenzenu, z którego otrzymałem fenylolit, na który z kolei działałem tellurem w tej samej temperaturze. Wszystkie etapy prowadziłem w atmosferze gazu obojętnego. Po rozтворzeniu telluru odczynnik był gotowy do użycia.

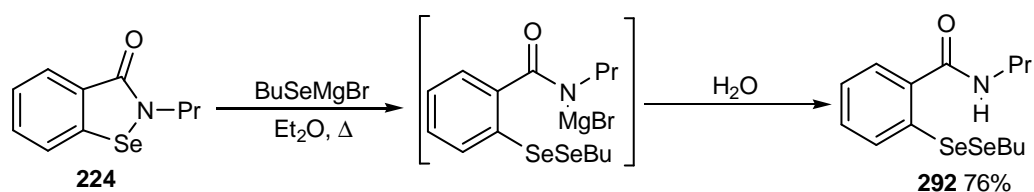
### 3.8.2. Reakcje cyklicznych selenenamidów z *Se*-nukleofilami.

Pierwsze próby reakcji przeprowadziłem na 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onie **224**. Roztwór selenenamidu w suchym eterze dietylowym wkropliłem do przygotowanego według Schematu 3.59 bromku *n*-butyloselenomagnezowego **289** wziętego w 10% nadmiarze molowym w temp.  $0^\circ\text{C}$ . Reakcję kontynuowałem w tej temperaturze przez 1 godz., po czym pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową w ciągu kolejnych 2 godz. Po tym czasie okazało się, że w roztworze znajduje się praktycznie nieprzereagowany 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-on dlatego pozostawiłem przedłużyć reakcję o 24 godz. Ten zabieg nie wpłynął jednak na stopień przereagowania selenenamidu, przyczynił się natomiast to rozkładu bromku *n*-butyloselenomagnezowego.

Powtórzyłem zatem reakcję używając dwukrotnego nadmiaru nukleofila selenenowego, a mieszaninę po wkropleniu 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu ogrzewałem w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po około 2 godz. zaobserwowałem

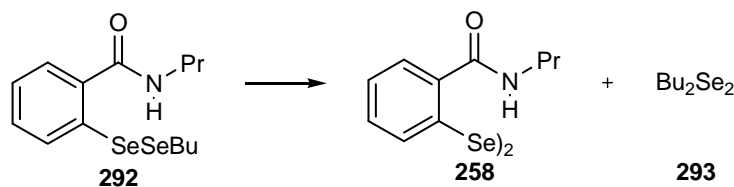
zanik substratu, a surowy produkt oczyściłem na kolumnie chromatograficznej uzyskując go w postaci oleju.

Zmierzona wartość  $R_f$  nie odpowiadała żadnej znanej wcześniej substancji, która mogłaby powstać z **224**. Na widmie  $^1\text{H}$  NMR oczyszczonego produktu obecne były m.in. sygnały pochodzące od grupy *n*-propylowej (fragment użytego selenenamidu) i *n*-butylowej, co mogło świadczyć o dobudowaniu części drugiego reagenta do 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu, a także sygnał od protonu amidowego zlokalizowany przy 6,17 ppm świadczący o otwarciu pierścienia heterocyklicznego. Ostatecznej odpowiedzi dostarczyło widmo  $^{77}\text{Se}$  NMR, na którym widoczne były dwa singlety; jeden przy wartości  $\delta=259$  ppm, drugi natomiast przy 490 ppm. W cząsteczce obecne były zatem dwa nierównocenne atomy selenu, które, zgodnie z mechanizmem reakcji, musiały tworzyć wiązanie diselenidowe. Przesunięcie sygnału rezonansowego w kierunku niższych pól (ok. 450-490 ppm) jest charakterystyczne dla fragmentu  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Se}$ , natomiast jądra selenu w grupie  $\text{C}_{\text{Alk}}\text{-Se}$  absorbują częstotliwości odpowiadające wyższym wartościom natężenia pola.



Schemat 3.61. Reakcja 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym.

Utworzony diselenid **292** okazał się być jednak związkiem nietrwałym i już w 24 godz. po wyizolowaniu zaobserwowałem częściowy jego rozkład do diselenidu di-*n*-butylowego **293** i diselenidu bis[2-(*N*-*n*-propylokarbamoilo)fenylowego] **258**.

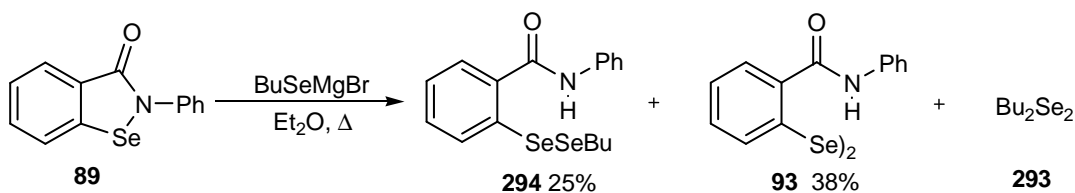


Schemat 3.62. Produkty rozkładu diselenidu 292.

Reakcja ebselenu **89** z dwukrotnym nadmiarem bromku *n*-butyloselenomagnezowego również prowadziła do odpowiedniego diselenidu **294**, który uzyskałem z wydajnością jedynie 25%. Produktowi temu towarzyszyła pewna ilość

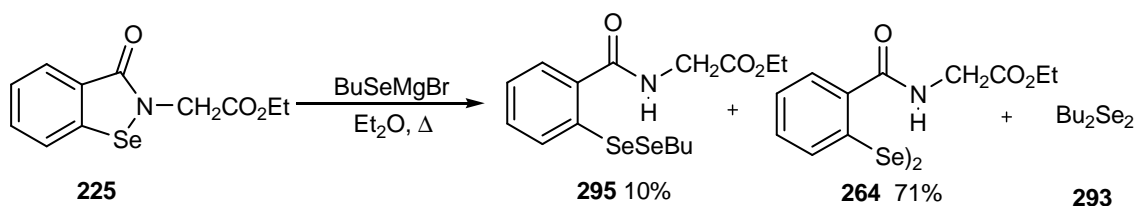


diselenidu bis[2-(*N*-fenylokarbamilo)fenyloвого] **93** i diselenidu di-*n*-butyloвого **293**, które powstały prawdopodobnie wskutek rozkładu **294**.



Schemat 3.63. Reakcja ebselenu z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym.

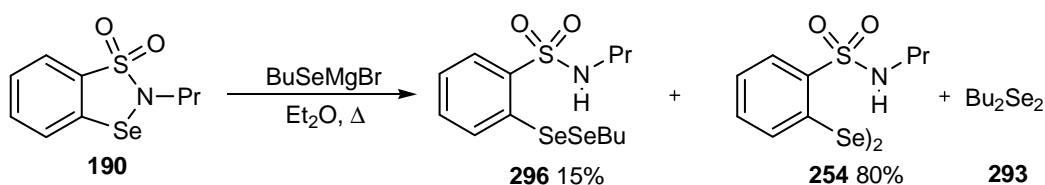
W 2-(etoksykarbonylometylo)benzizoselenazol-3(2*H*)-onie **225** obecne były dwa miejsca podatne na atak nukleofila: atom selenu grupy seleneamidowej i grupa estrowa. Reakcja, którą wykonałem z tym selenenamidem pokazała, że reaktywność wiązania Se-N wobec użytego nukleofila jest wyższa niż grupy estrowej. Niesymetryczny diselenid **295** uzyskałem z niską wydajnością (10%), natomiast w mieszaninie poreakcyjnej obecny był symetryczny diselenid **264**, który powstał w wyniku rozkładu **295** z wydajnością powyżej 70% (Schemat 3.64). W reakcji nie powstały produkty transformacji grupy estrowej.



Schemat 3.64. Reakcja 2-(etoksykarbonylometylo)benzizoselenazol-3(2*H*)-onu z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym.

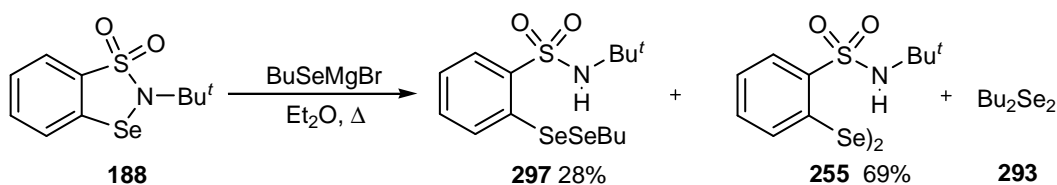
Do reakcji z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym nie mogłem użyć benzizoselenazol-3(2*H*)-onu **154** i jego acetamidowej pochodnej **228** z powodu ich bardzo słabej rozpuszczalności w eterze dietylowym i tetrahydrofuranie.

W taki sam sposób zbadałem oddziaływanie nukleofili selenowych na 1,1-ditlenki 1,3,2-benzoselenazoli 3. Reakcja 2-*n*-propylopo pochodnej **190** z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym prowadziła do mieszaniny diselenidu 2-benzenosulfonamidowo-*n*-butyloвого **296** i diselenidu bis(2-benzenosulfamidowego) **254**, powstającego w przewodzie (Schemat 3.65). Na widmie <sup>77</sup>Se NMR niesymetrycznego diselenidu **296** można zaobserwować sygnał przy  $\delta=322$  ppm odpowiadający za grupę selenobutyłową i drugi, przy  $\delta=437$  ppm pochodzący od fragmentu aryloselenowego.



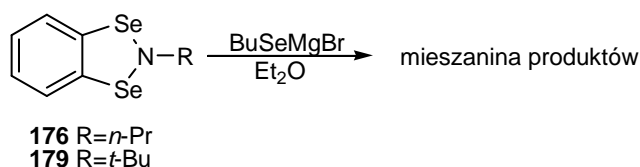
Schemat 3.65. Reakcja 1,1-ditlenku 2-*n*-propylo-1,3,2-benzotiaselenazolu z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym.

Podobny rezultat uzyskałem działając bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym na 1,1-ditlenek 2-*t*-butylo-1,3,2-benzodiselenazolu **188**. Z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowałem diselenid bis(2-benzenosulfamidowy) **255** z wydajnością 69% oraz towarzyszący mu diselenid 2-benzenosulfonamidowo-*n*-butylowy **297**, który powstał z 28% wydajnością (Schemat 3.66). Przesunięcia chemiczne na widmie  $^{77}\text{Se}$  NMR związku **297** mieściły się odpowiednio przy 320 i 436 ppm, były więc podobne jak w przypadku **296**.



Schemat 3.66. Reakcja 1,1-ditlenku 2-*t*-butylo-1,3,2-benzotiaselenazolu z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym.

Inny przebieg miały reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z nukleofilami selenowymi. Z uwagi na nietrwałość tych selenenamidów w podwyższonej temperaturze, cały proces prowadziłem w temperaturze pokojowej wydłużając czas reakcji do 8 godz. Używając jako reagenta zarówno pochodnej propylowej **176**, jak i *t*-butylowej **179** uzyskiwałem finalnie skomplikowaną mieszaninę produktów, których nie udało mi się rozdzielić żadnymi dostępnymi metodami.

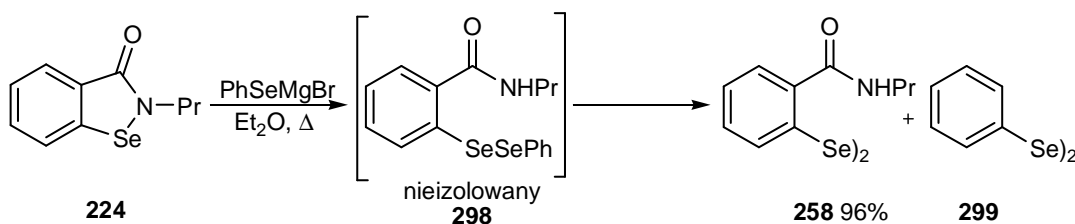


Schemat 3.67. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym.

Opisane powyżej doświadczenia skłoniły mnie do powtórzenia reakcji stosując tym razem bromek fenylselenomagnezowy w roli odczynnika nukleofilowego. Metodyka

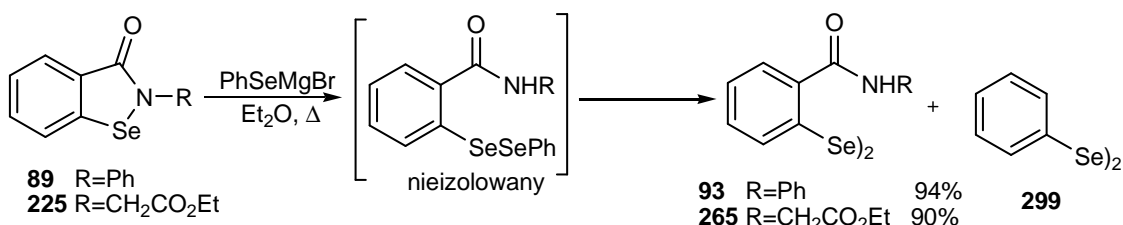
badań nie odbiegała od opisanej poprzednio. Różnice natomiast pojawiły się w trwałości uzyskanych produktów.

2-*n*-Propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-on **224** reagował z bromkiem fenylselenomagnezowym tworząc początkowo prawdopodobnie niesymetryczny diselenid **298**, co zaobserwowałem podczas kontroli reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej. Podczas oczyszczania mieszaniny poreakcyjnej musiał nastąpić jego rozkład, ponieważ jedynymi produktami, jakie wyizolowałem był diselenid difenyłowy **299** i diselenid bis[2-(*N*-*n*-propylokarbamoilo)fenyłowy] **258** (Schemat 3.68).



**Schemat 3.68. Reakcja 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu z bromkiem fenylselenomagnezowym.**

Taką samą nietrwałością charakteryzowały się diselenidy arylowo-fenyłowe uzyskane z ebselenu **89** i 2-(etoksykarbonylometylo)benzizoselenazol-3(2*H*)-onu **225** (Schemat 3.69).



**Schemat 3.69. Reakcja benzizoselenazol-3(2*H*)-onów z bromkiem fenylselenomagnezowym.**

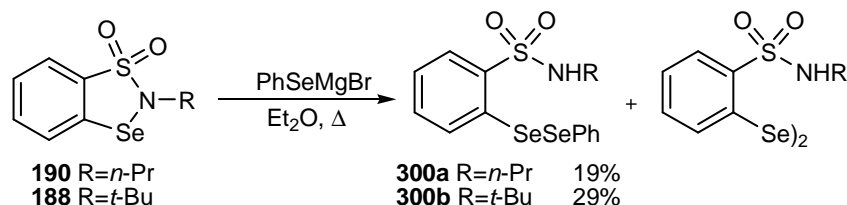
Rozpad niesymetrycznych diselenidów przypomina reakcję, jakiej ulegały selenosulfidy, które dysproporcjonowały do diselenidów i disulfidów (Schemat 3.14).

W przeciwieństwie do benzizoselenazol-3(2*H*)-onów, 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli tworzyły trwałe niesymetryczne diselenidy, którym zawsze towarzyszyły symetryczne diselenidy będące wynikiem redukcji pierścienia selenaheterocyklicznego.

Z 1,1-ditlenku 2-*n*-propylo-1,3,2-benzotiaselenazolu **190** uzyskałem pod wpływem bromku fenylselenomagnezowego diselenid 2-(*N*-propylobenzenosulfonoamidowo)-fenyłowy **300a** z wydajnością 19%. W tym przypadku pomimo tego, że oba atomy selenu

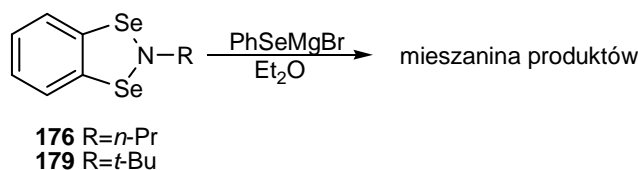
tworzyły wiązanie z pierścieniami benzenowymi możliwe było rozróżnienie ich na widmie  $^{77}\text{Se}$  NMR. Przesunięcia chemiczne wynosiły odpowiednio 425 i 422 ppm.

Diselenid 2-(*N-t*-butylobenzenosulfonyloamido)-fenyłowy **300b** powstał z wydajnością 29%.



Schemat 3.70. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z bromkiem fenyloselenomagnezowym.

W przypadku badań z użyciem 1,3,2-benzodiselenazoli **2** zmiana podstawnika w nukleofilu selenowym nie wpłynęła na wynik reakcji. Tak jak miało to miejsce w poprzedniej serii eksperymentów, tak i pod wpływem bromku fenyloselenomagnezowego uzyskiwałem mieszaninę produktów, której nie udało mi się rozdzielić.



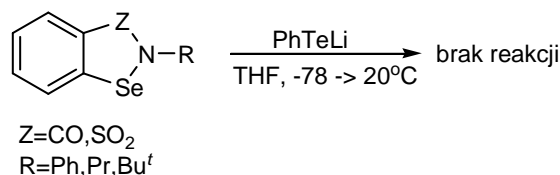
Schemat 3.71. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z bromkiem fenyloselenomagnezowym.

### 3.8.3. Reakcje cyklicznych selenenamidów z *Te*-nukleofilami.

O ile reakcje selenenamidów z *S*- i *Se*-nukleofilami prowadziły do utworzenia wiązania Se-X, gdzie X=S, Se, które występuje w wielu związkach organicznych, o tyle wiązanie Se-Te obecne jest w jedynie w niewielkiej liczbie związków nieorganicznych. Nie są znane połączenia organiczne zawierające ten fragment. Dlatego rozpoczynając reakcje z nukleofilami tellurowymi spodziewałem się, że tworzące się związki mogą być nietrwałe. Jednak nawet analiza produktów rozpadu takich związków wniosłaby wiele do chemii selenenamidów.

Przeprowadziłem serię reakcji, w których do ochłodzonego do  $-78^{\circ}\text{C}$  roztworu benzenotellurolanu litu wkraplałem roztwór odpowiedniego selenenamidu **1** lub **3** w bezwodnym THF. Reakcję kontynuowałem w tej temperaturze przez 2 godz., po czym pozwoliłem mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową. W tym czasie pojawił się czarny

osad, który po odsączeniu zidentyfikowałem jako wydzielony ilościowo tellur. W przesączu znajdował się niezmienny selenenamid.



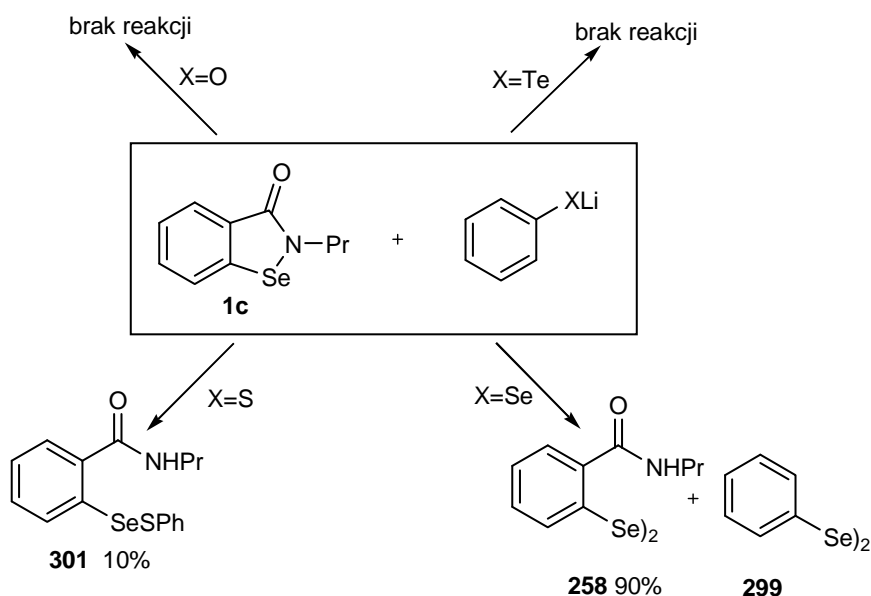
Schemat 3.72. Reakcja selenenamidów z benzenotellurolanem litu.

Prawdopodobnie benzenotellurolan litu jest zbyt słabym nukleofilem żeby móc wejść w reakcję z selenenamidem a wydzielony tellur świadczy o nietrwałości odczynnika nukleofilowego w temperaturze pokojowej.

Dla uzyskania pełnego obrazu oddziaływań nukleofili typu  $\text{PhX}\cdot\text{Li}^+$  ( $\text{X}=\text{O}, \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$ ) przeprowadziłem reakcje wybranego selenenamidu (2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu **224**) z fenolanem litu, tiofenolanem litu i benzenoselenolanem litu.

Analogiczny pod względem budowy do benzenotellurolanu litu, fenolan litu, uzyskany w reakcji fenolu z litem, również nie oddziaływał z selenenamidem, pomimo tego, że jest silnym nukleofilem.

Inny przebieg miały reakcje z pozostałymi solami. Tiofenolan litu uzyskałem działając metalicznym litem na roztwór tiofenolu w bezwodnym THF. Po roztworzeniu litu, do tak przygotowanego odczynnika wkropliłem roztwór 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu **224**. Po 24 godz. z mieszaniny poreakcyjnej wyizolowałem selenosulfid **301**, który powstał z wydajnością 10%. Pozostałość stanowiły nieprzereagowane substraty.



Schemat 3.73. Reakcje 224 z solami typu  $\text{PhX}\cdot\text{Li}^+$  ( $\text{X}=\text{O}, \text{S}, \text{Se}, \text{Te}$ ).

W porównaniu z łatwością i szybkością, z jaką zachodziła tiosirolizacja wiązań selenenamidowych pod wpływem tioalkoholi, ich sole reagowały z selenenamidem bardzo trudno. Z drugiej strony nie mogę wykluczyć, że uzyskany selenosulfid jest produktem reakcji 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu **224** z tiofenolem, który powstał na skutek hydrolizy tiofenolanu litu.

Roztwór benzenoselenolanu litu w THF przygotowałem w reakcji fenylolitu z selenem. Odczynnik ten jest podatny na utlenienie, dlatego cały proces przebiegał w atmosferze azotu. Reakcję z 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onem **224** prowadziłem w temperaturze pokojowej przez 24 godz. Po tym czasie zanotowałem całkowity zanik substratu. W mieszaninie poreakcyjnej obecne były dwa znane już związki: diselenid difenyłowy **299** i diselenid bis[2-(*N*-*n*-propylokarbamio)fenyłowy] **258**. Oba związki powstały z wydajnością powyżej 90%. Wynik tej reakcji przypomina wcześniejszy rezultat uzyskany podczas działania bromkiem fenylselenomagnezowym na 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-on **224**. Obecność diselenidu difenyłowego wynikała z nietrwałości tworzących się przejściowo niesymetrycznych diselenidów. W omawianym przypadku powstaje diselenid o strukturze identycznej jak na Schemacie 3.62.

### 3.9. Reakcje cyklicznych selenenamidów z C-nukleofilami.

#### 3.9.1. Wprowadzenie.

Termin „nukleofil węglowy” oznacza cząsteczki, w których na atomie węgla zgromadzony jest ładunek ujemny. Tak jest, gdy mamy do czynienia z karboanionem, lub gdy na atomie węgla występuje zwiększona gęstość elektronowa spowodowana obecnością reaktywnego wiązania spolaryzowanego, np. węgiel-metal.

Dotychczas pojawiła się w literaturze tylko jedna wzmianka o reakcjach benzizoselenazol-3(2*H*)-onów z nukleofilem węglowym<sup>167</sup>. W rozdziale 2. tej pracy wspomniałem o 2-(2,2-dimetoksyetylo)benzizoselenazol-3(2*H*)-onie, który traktowany *n*-butylolitem w temp. -40°C ulegał decyklizacji (z rozszczepieniem wiązania selenenamidowego) tworząc odpowiedni selenid (Schemat 2.52). Natomiast ebselen reagował z acetonem w podwyższonej temperaturze dając 2-(2-oksopropylo)selenobenzanilid z 60% wydajnością. Stwierdzono natomiast, że inne *CH*-kwasy, takie jak malonian dietylu czy metyloetyloketon, nie reagują z benzizoselenazol-3(2*H*)-onami.

Zastosowanie związków metaloorganicznych, innych niż BuLi, jako odczynników nukleofilowych w reakcji z selenenamidami wydawało mi się atrakcyjne z dwóch powodów.

Po pierwsze, dotychczas przeprowadzono badania jedynie z użyciem *n*-butylolitu, który pomimo tego, że jest komercyjnie dostępnym odczynnikiem, wymaga specjalnych warunków do pracy i jest ponadto związkiem niezwykle reaktywnym.

Po drugie, w reakcji selenenamidu ze związkiem metaloorganicznym tworzy się wiązanie selenidowe C-Se-C charakteryzujące się wysoką trwałością. Liczyłem więc, że powstające produkty również będą związkami trwałymi, tym bardziej, że selenidy są jedną z ważniejszych grup związków selenoorganicznych, które znalazły zastosowanie w syntezie organicznej zarówno jako substraty, jak i reagenty. Niektóre związki należące do tej klasy są szeroko używane przy otrzymywaniu alkenów<sup>208,209</sup>, enonów<sup>210</sup>, epoksydów<sup>211</sup>, a także aldehydów i ketonów<sup>212</sup>, asymetrycznej imidacji selenimidów<sup>213</sup> i innych grup związków organicznych<sup>9,214-217</sup>.

Z tego powodu opracowano wiele metod syntezy selenidów, ale większość z nich wymaga drastycznych warunków lub niestabilnych odczynników. W ostatnich latach opublikowano jednak procedury pozwalające otrzymać selenidy w jednoetapowych przejściach wykorzystujących np. reakcję sprzęgania pomiędzy diselenidami difenyłowymi i halogenkami alkilowymi wspomaganą obecnością metalicznego lantanu<sup>218</sup>. Katalityczne ilości układu cynk-sole indu(III) są wykorzystywane do generowania anionów selenolanowych z diselenidów difenyłowych zamiast La. Nowoczesna synteza selenidów opiera się także na reakcjach kwasów alkilo- i aryloboronowych z diselenidami w obecności związków miedzi<sup>219</sup>.

Swoje badania oparłem na związkach Grignarda jako odczynnikach nukleofilowych, które są co prawda mniej reaktywne od połączeń litoorganicznych, ale przez to i mniej wrażliwe na warunki reakcji i przede wszystkim łatwo dostępne. Sprawdziłem ponadto, czy możliwy jest także wewnątrzcząsteczkowy atak nukleofilowy karboanionu wygenerowanego na atomie węgla podstawnika na atom selenu.

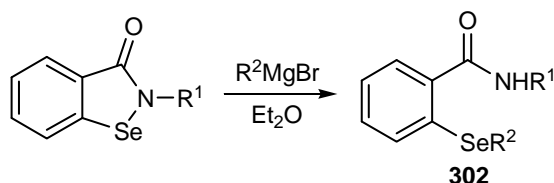
Spośród C-nukleofili wybrałem do badań również cyjanek potasu, który z jednej strony wykazuje pewne podobieństwo do związków metaloorganicznych, przynajmniej pod względem istnienia wiązania metal-węgiel, z drugiej strony, anion cyjankowy jest jednym z najsilniejszych nukleofili. Przeprowadziłem także reakcję wybranego selenenamidu z gazowym cyjanowodorem.

### 3.9.2. Reakcje ze związkami Grignarda.

Jako modelowe związki magnezoorganiczne wybrałem bromki: *n*-butylomagnezowy, fenylomagnezowy, cykloheksylomagnezowy i 3-metoksyfenylowy, które otrzymałem z odpowiednich bromków alkilowych lub arylowych. Wszystkie reakcje prowadziłem w roztworze suchego eteru di etylowego, co wymusiło zawężenie spektrum użytych selenenamidów do tych, które wykazywały dostateczną rozpuszczalność w tym rozpuszczalniku. Roztwór selenenamidu w Et<sub>2</sub>O wkraplałem do przygotowanego związku magnezoorganicznego utrzymując temp. 0°C, a następnie kontynuowałem reakcję w temperaturze wrzenia mieszaniny przez 2 godz.

Początkowo reakcje z 2-fenylbenzisoselenazol-3(2*H*)-onem **89** i 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onem **224** prowadziłem używając równomolowych ilości substratów jednak wydajności produktów nie były zadowalające. Z tego powodu w kolejnych doświadczeniach zastosowałem 50% nadmiar odczynnika nukleofilowego, co skutkowało podwyższeniem wydajności (Tabela 3.9).

Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów **89** i **224** ze związkami Grignarda prowadziły do nowych, niesymetrycznych selenidów, które uzyskałem z wydajnością 56-90%. Nie zaobserwowałem tworzenia się produktów ubocznych. Na widmach <sup>77</sup>Se NMR obserwowałem sygnały znajdujące się w przedziale 301-454ppm, przy czym niższe wartości przesunięć odpowiadały selenidom alkilo-arylowym (**302a,c**, **303a,c**), wyższe natomiast pochodziły od selenidów diarylowych.



Schemat 3.74. Reakcje benzisoselenazol-3(2*H*)-onów ze związkami Grignarda.

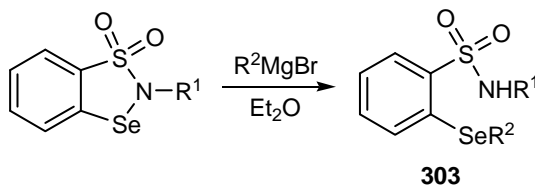


Tabela 3.9.

| Benzisoselenazol-3(2 <i>H</i> )-on | R <sup>1</sup>                                  | R <sup>2</sup>                                   | Selenid 302 | Wydajność [%]        |
|------------------------------------|---|--|-------------|----------------------|
| <b>89</b>                          | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | <b>a</b>    | 90 (63) <sup>a</sup> |
|                                    |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | <b>b</b>    | 86 (55)              |
|                                    |   | c-Hex  | <b>c</b>    | 56 (40)              |
|                                    |   | 3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>d</b>    | 70 (49)              |
| <b>224</b>                         | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | <b>e</b>    | 89 (45)              |
|                                    |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | <b>f</b>    | 78 (56)              |
|                                    |   | c-Hex  | <b>g</b>    | 81 (51)              |
|                                    |   | 3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>h</b>    | 86 (60)              |

<sup>a</sup> wydajność reakcji przy równomolowej ilości reagentów

Sukcesem zakończyła się próba syntezy nowych selenidów z 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli. Reakcję prowadziłem w takich samych warunkach w jakich testowane były benzisoselenazol-3(2*H*)-ony. W Tabeli 3.10 przedstawiłem podsumowanie wyników tej serii eksperymentów.

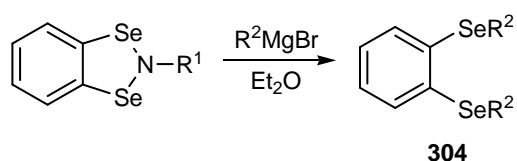


Schemat 3.75. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli ze związkami Grignarda.

Tabela 3.10.

| 1,1-ditlenek 1,3,2-benzotiaselenazolu | R <sup>1</sup>                                  | R <sup>2</sup>                                   | Selenid 303 | Wydajność [%] |
|---------------------------------------|---|--|-------------|---------------|
| <b>190</b>                            | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | <b>a</b>    | 60            |
|                                       |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | <b>b</b>    | 84            |
|                                       |   | c-Hex  | <b>c</b>    | 75            |
|                                       |   | 3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>d</b>    | 73            |
| <b>188</b>                            | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>  | <b>e</b>    | 82            |
|                                       |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | <b>f</b>    | 80            |
|                                       |   | c-Hex  | <b>g</b>    | 54            |
|                                       |   | 3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | <b>h</b>    | 61            |

W przypadku 1,3,2-benzodiselenazoli spodziewałem się zajścia reakcji na każdym z atomów selenu, co implikowało użycie dwukrotnego nadmiaru odczynnika Grignarda. Rzeczywiście, działanie bromku alkilo(lub arylo)magnezowego prowadziło do tego samego produktu, bez względu na rodzaj grupy obecnej przy atomie azotu w selenenamidzie. Wydajności selenidów wahały się od 49 do 68% i były niższe od otrzymanych z benzizoselenazol-3(2*H*)-onów i 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli. Zarówno uzyskany na tej drodze 1,2-bis(aryloseleno)benzen **304b,d** jak i 1,2-bis(alkiloseleno)benzen **304a,c** nie były do tej pory opisane w literaturze.



Schemat 3.76. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli ze związkami Grignarda.

Tabela 3.11.

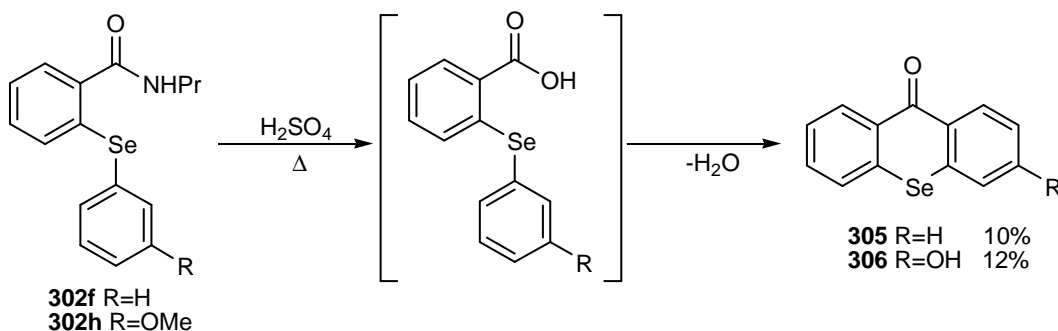
| 1,3,2-benzodiaselenazol | R <sup>1</sup>                                  | R <sup>2</sup>  | Selenid 304 | Wydajność [%] |
|-------------------------|---|---|-------------|---------------|
| <b>176</b>              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>           | <b>a</b>    | 54            |
|                         |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                             | <b>b</b>    | 57            |
|                         |   | c-Hex   | <b>c</b>    | 68            |
|                         |   | 3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>          | <b>d</b>    | 58            |
| <b>179</b>              | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | <i>n</i> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> | <b>e</b>    | 50            |
|                         |   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                             | <b>f</b>    | 58            |
|                         |   | c-Hex   | <b>g</b>    | 49            |
|                         |   | 3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>          | <b>h</b>    | 62            |

Spośród otrzymanych przez mnie selenidów postanowiłem wybrać kilka i użyć je w roli substratów w reakcjach syntezy innych związków selenoorganicznych.

Na początku skupiłem uwagę na 2-(fenyloseleno)-*N-n*-propylobenzamidzie **302f** i jego 3'-metoksypochodnej **302h**. Obecna w pozycji 2 II-rzędowa grupa amidowa może być traktowana jako zamaskowana postać grupy karboksylowej, która w niektórych przypadkach, w środowisku kwaśnym, może pełnić funkcję czynnika acylującego. Fakt ten wykorzystywany jest przede wszystkim w układach, w których grupa karboksylowa znajduje się blisko pierścienia benzenowego, co znacznie ułatwia zajście

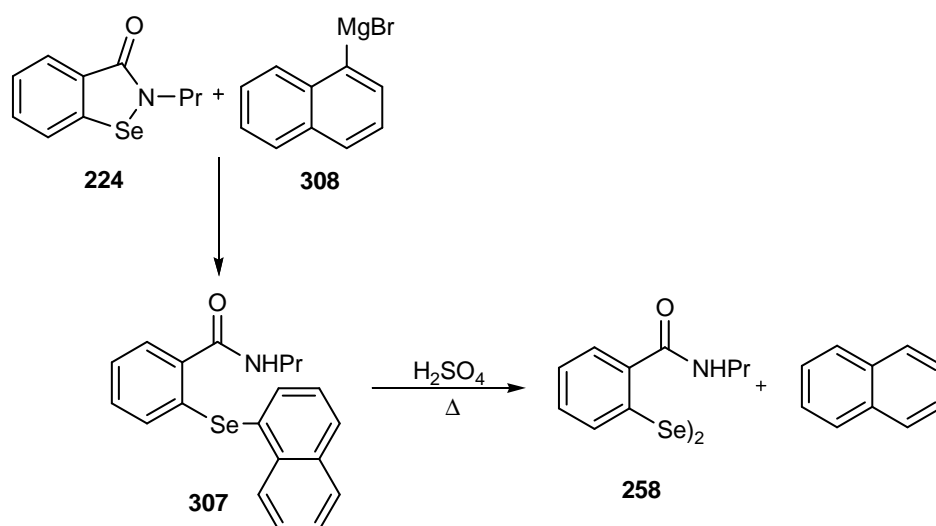
wewnątrzcząsteczkowego acylowania (np. cyklizacja kwasów *o*-aroiłobenzoesowych do antrachinonów<sup>220</sup>).

Niestety, hydroliza amidów II-rzędowych nastęrczała problemów z doбором warunków reakcji. Założyłem, że cały proces musi odbywać się w środowisku kwaśnym, ponieważ tworzący się kwas karboksylowy ulegałby w tych warunkach natychmiastowej reakcji prowadzącej do produktu cyklicznego. Po wykonaniu kilku prób m.in. w rozcieńczonym i stężonym kwasie solnym, które zakończyły się niepowodzeniem udało mi się znaleźć odpowiednie środowisko reakcji. Ogrzewanie selenidu **302f** lub **302h** we wrzącym 70% wodnym roztworze kwasu siarkowego prowadziło do oczekiwanych 9*H*-selenoksanten-9-onów **305** lub **306** (Schemat 3.77). Wydajności produktów były bardzo niskie, co wynikało z drastycznych warunków reakcji, w których następowało częściowe zwęglenie substratu. Na widmie <sup>77</sup>Se NMR produktów można zaobserwować sygnały w okolicy 350 ppm, podczas gdy przesunięcia chemiczne jąder <sup>77</sup>Se substratów wynosiły ok. 440 ppm. Warto także zwrócić uwagę na fakt, pod wpływem kwasu siarkowego jednocześnie z cyklizacją selenidu **302h** następowało rozszczepienie wiązania eterowego i przekształcenie grupy metoksyłowej w hydroksyłową, której na widmie <sup>1</sup>H NMR produktu **306** odpowiadał sygnał przy 10,8 ppm, zanikający po dodaniu kropli D<sub>2</sub>O.



Schemat 3.77. Synteza 9*H*-selenoksanten-9-onów.

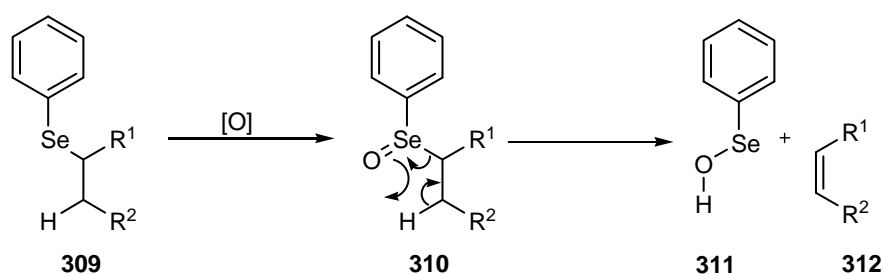
Reakcje z pochodnymi selenidu difenyłowego zachęciły mnie do przeprowadzenia analogicznej syntezy z 2-(1-naftyloseleno)-*N*-*n*-propylobenzamidem **307** uzyskanym z 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu **224** i bromku 1-naftyłomagnezowego **308**. Podczas ogrzewania **307** z kwasem siarkowym zauważyłem zbierające się w chłodnicy bezbarwne kryształy o charakterystycznym zapachu. Po zakończeniu reakcji zidentyfikowałem wysublimowany produkt, który okazał się być czystym naftalenem. Natomiast pozostałość w kolbie zawierała diselenid bis[2-(*N*-*n*-propylokarbamoilo)fenyłow] **258** (Schemat 3.78).



Schemat 3.78. Reakcja selenidu arylowo-(1-naftyłowego) 307.

Powyższy eksperyment pokazał, że na ogół trwałe wiązanie selenidowe w niektórych przypadkach ulegają rozszczepieniu.

Na początku rozdziału wspomniałem, że selenidy fenylowo-alkilowe są substratami w syntezie alkenów. W wyniku działania utleniacza (np. nadtlenu wodoru, peroksykwasów lub ozonu) selenid fenyłowy 309 przekształca się w *Se*-tlenek 310, który następnie ulega *syn*-eliminacji z utworzeniem alkenu 312 i kwasu benzenoseleneninyowego PhSeOH 311 (Schemat 3.79).

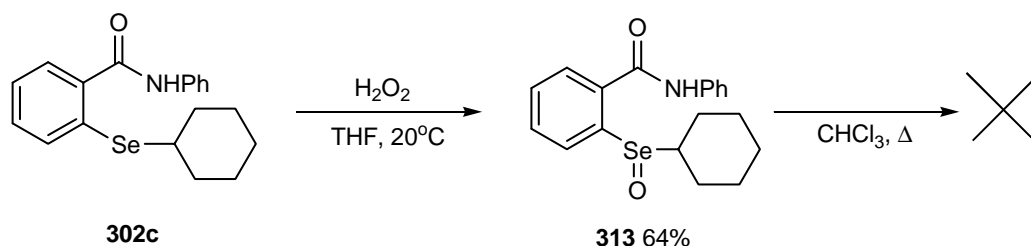


Schemat 3.79. Utlenianie selenidów fenylowo-alkilowych.

Wśród uzyskanych przeze mnie selenidów (z reakcji selenenamidów ze związkami Grignarda) znajdowała się pochodna cykloheksylowa, która posłużyła mi za model związku, na którym zbadałem zachowanie się moich produktów podczas utleniania nadtlaniem wodoru. Wybór uzasadniłem tym, że tworzący się w reakcji eliminacji alken (cykloheksen) był stosunkowo mało lotny w porównaniu np. z butylenem i mógłbym go łatwo zanalizować metodą chromatografii gazowej.

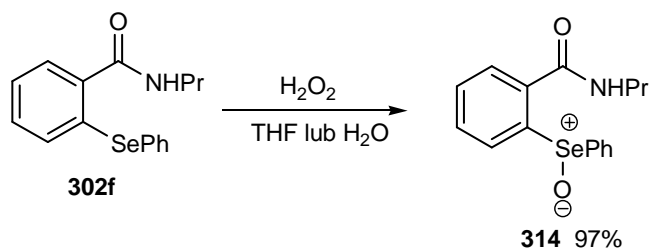
Na roztwór 2-(cykloheksyloseleno)benzanilidu 302c w THF działałem nadmiarem 30% wodnego roztworu nadtlenu wodoru. Po trwającej 24 godz. reakcji, którą

proceedziłem w temp. pokojowej odsączyłem wytrącony osad i poddałem go analizie, w wyniku której ustaliłem, że uzyskaną substancją był Se-tlenek 2-(cykloheksyloseleno)benzanilidu **313** (Schemat 3.80). Związek był na tyle trwały, że nie uległ rozpadowi do alkenu w warunkach reakcji. W celu dokończenia reakcji zawieszę Se-tlenku w chloroformie ogrzewałem przez 48 godz. lecz nie przyniosło to rezultatu. Brak reakcji może być skutkiem specyficznej konformacji pierścienia cykloheksyowego przy której nie jest możliwa *syn*-eliminacja.



Schemat 3.80. Utlenianie 2-(cykloheksyloseleno)benzanilidu.

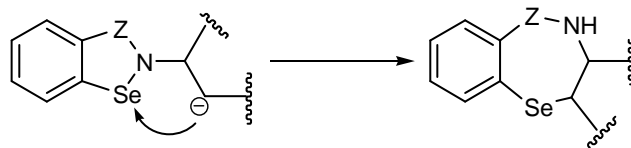
Z selenidu diarylowego **302f** otrzymałem w takich samych warunkach utleniania trwały selenotlenek **314** z wydajnością 81% (Schemat 3.81). Ten sam produkt uzyskałem, gdy reakcję prowadziłem w układzie dwufazowym, utleniając zawieszony w wodzie selenid **302f**.



Schemat 3.81. Utlenianie 2-(fenyloseleno)-*N*-*n*-propylobenzamidu **302f**.

### 3.9.3. Reakcje z różnymi C-nukleofilami.

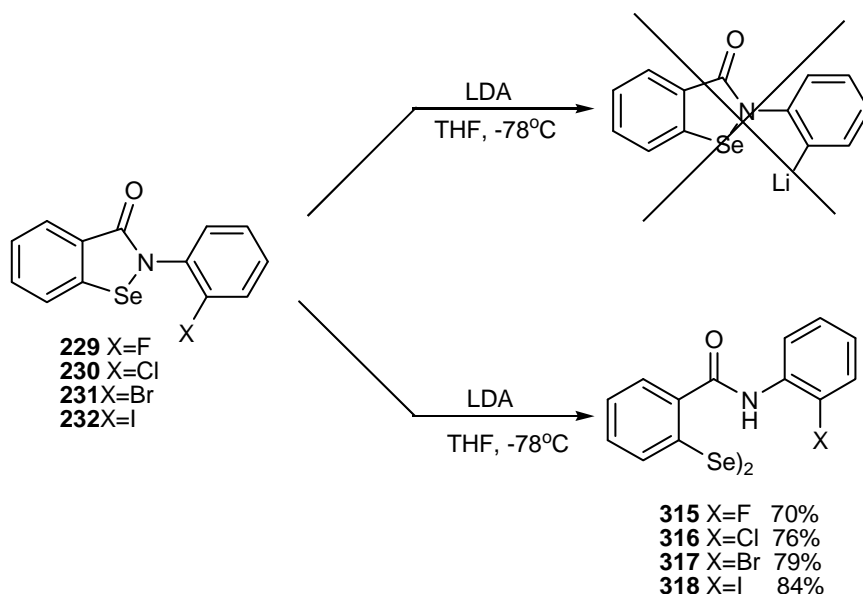
Czy może dojść do otwarcia pierścienia selenenamidu, gdy wiązanie Se-N ulegnie nukleofilowemu atakowi atomu węgla umiejscowionym w selenenamidzie na podstawniku w pozycji 2.? Na Schemacie 3.82 przedstawiłem teoretyczny przebieg takiego procesu prowadzącego do ekspansji pierścienia heterocyklicznego.



Schemat 3.82. Wewnętrzny atak nukleofilowy.

W celu odpowiedzi na to pytanie, wybrałem serię pochodnych ebselenu **229-232**, podstawionych fluorowcami w bocznym pierścieniu benzenowym w pozycji *orto*. Do wygenerowania karboanionu zamierzałem wykorzystać reakcję dehalogenacji zachodzącą pod wpływem LDA w niskiej temperaturze. Liczyłem na to, że karboanion znajdzie się będzie na tyle blisko atomu selenu, aby móc wejść z nim w reakcję, wskutek czego nastąpi ekspansja pierścienia heterocyklicznego.

Wyniki przeprowadzonego eksperymentu pokazały, że jednak nie powstają oczekiwane produkty (Schemat 3.83). Najaktywniejszą częścią cząsteczki jest wiązanie selenenamidowe, i to właśnie tam zaszła reakcja z LDA, który podziałał jako *N*-nukleofil (rozdział 3.7.3). Bez względu na rodzaj fluorowca, produktami były diselenidy **315-318**, co wskazuje, że reakcja zachodzi według mechanizmu przedstawionego na Schemacie 3.58 (rozdz. 3.7.3).

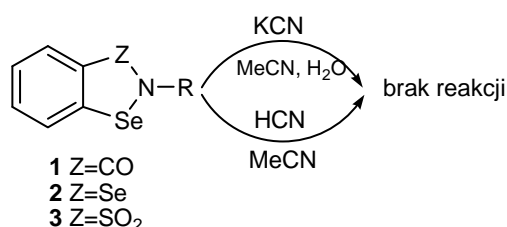


Schemat 3.83. Reakcje 2-(2-halogenofenylo)benzizoselenazol-3(2H)-onów z LDA.

Jednym z anionów posiadających najsilniejsze własności nukleofilowe jest jon cyjankowy. Postanowiłem zbadać, czy wiązanie selenenamidowe jest podatne na działanie tego nukleofila, gdyż nie znalazłem w literaturze doniesień o takich reakcjach.

Reakcje przeprowadziłem w dwu wariantach. Pierwszy z nich zakładał zbadanie oddziaływania pomiędzy cyjankiem potasu a selenenamidem w wodnym roztworze acetonitrylu. Dodatek organicznego rozpuszczalnika był konieczny w celu uzyskania jednorodnej mieszaniny. Badania przeprowadziłem na wybranych benzozselenazol-3(2*H*)-onach, 1,3,2-benzodiselenazolach i 1,1-ditlenkach benzotiaselenazoli. Niestety, w żadnym z przypadków nie zauważyłem postępu reakcji.

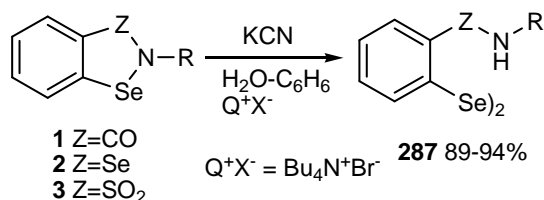
Poprzez analogię do reakcji selenenamidów z siarkowodorem, w drugim wariantcie wykorzystałem gazowy HCN jako odczynnik nukleofilowy. Cyjanowódór generowany z kwasu solnego i cyjanku potasu przepuszczałem przez chłodzony w lodzie roztwór selenenamidu w acetonitrylu. Podobnie jak miało to miejsce w poprzednim eksperymencie, i w tym przypadku nie zaszła żadna reakcja.



Schemat 3.84.

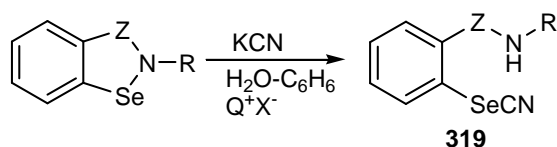
Dopiero zastosowanie katalizatora przeniesienia fazowego (np. bromku tetrabutylamoniowego) pozwoliło na uzyskanie konkretnych wyników. Reakcje prowadziłem w układzie dwufazowym – benzenowy roztwór selenenamidu – wodny roztwór cyjanku potasu. Czwartorzędowa sól amoniowa wzięta była w ilości ok. 50% mol. Aby zapewnić maksymalną powierzchnię kontaktu pomiędzy dwoma fazami, roztwory były intensywnie mieszane. Już po kilku minutach zaobserwowałem tworzenie się produktu reakcji.

Po wydzieleniu produktu okazało się, że selenenamid został przekształcony w odpowiedni diselenid **287**:



Schemat 3.85. Reakcja selenenamidów z KCN w układzie dwufazowym.

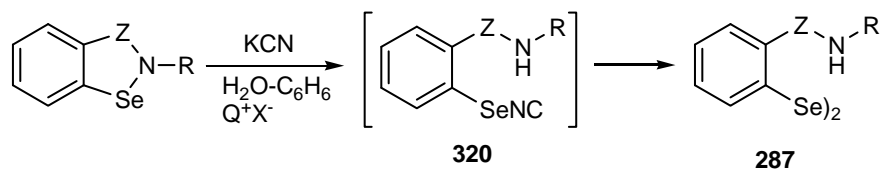
W reakcji selenenamidu z cyjankiem spodziewałem się uzyskać odpowiedni selenocyjanek aryłowy **319**, który mógłby tworzyć się zgodnie z reakcją przedstawioną na Schemacie 3.86.



**Schemat 3.86. Selenocyjanek aryłowy jako produkt przejściowy reakcji selenenamidów z KCN.**

Selenocyjaniki aryłowe są połączeniami względnie trwałymi w środowisku obojętnym i zasadowym, a redukcja ich do diselenidów zachodzić może wobec np. hydrazyny<sup>177</sup>. Żaden odczynnik redukujący nie był użyty w opisywanej reakcji, ponadto odczyn roztworu wodnego nie był kwaśny, zatem powstawanie diselenidu prawdopodobnie trzeba wyjaśnić w inny sposób.

Anion cyjankowy przyjmuje cechy jonu ambiwalentnego, a zatem może zachowywać się nie tylko jako nukleofil węglowy, ale także jako azotowy. Reakcje przebiega wtedy z udziałem atomu azotu. Produktem pośrednim byłby zatem selenoizocyjanek aryłu **320**, który prawdopodobnie nie istnieje w stanie wolnym i rozpada się do diselenidu **287** (Schemat 3.87).



**Schemat 3.87. Izoselenocyjanek aryłowy jako produkt przejściowy reakcji selenenamidów z KCN.**

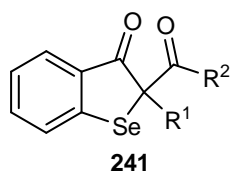
Nie mogę wykluczyć także innej hipotezy, która wyjaśniałaby powstawanie diselenidów. W wodnym roztworze KCN obok anionów cyjankowych znajdują się również aniony wodorotlenkowe powstałe na skutek hydrolizy soli. Stężenie tych drugich jest znacznie większe od stężenia CN<sup>-</sup>, ponieważ te występują głównie pod postacią bardzo słabo zdysocjowanego HCN. W reakcji przeniesienia fazowego mogą zatem brać jony OH<sup>-</sup>, które jak już wiadomo łatwo reagują z elektrofilowym atomem selenu tworząc kwasy seleneninowe, zgodnie ze Schematem 3.32. w rozdziale 3.6.2. Ścieżka od kwasów seleneninowych do diselenidów została już opisana wcześniej.



### 3.10. Reaktywność benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów.

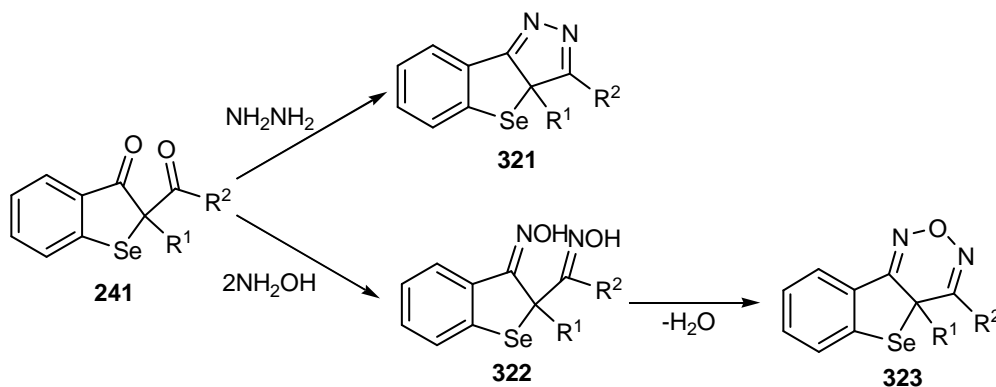
#### 3.10.1. Wprowadzenie.

Zastąpienie wiązania selenenamidowego wiązaniem selenidowym pociągnęło za sobą utratę elektrofilowości przez atom selenu w benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onach **4**. Skutkiem tego żaden z odczynników nukleofilowych użytych dotychczas nie oddziaływał z tym atomem, nie odnotowałem transformacji lub otwarcia pierścienia heterocyklicznego. Postanowiłem wobec tego wykorzystać benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-ony jako substraty do uzyskania nowych, trójpierścieniowych układów heterocyklicznych. Związki o strukturze przedstawionej na Rysunku 3.4. są dla  $R^1 \neq H$  nieenolizującymi 1,3-diketonami.



Rysunek 3.4. 2-acylobenzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-on

Wiadomo, że 1,3-diketony kondensują z hydrazyną tworząc 4*H*-pirazole, które w przypadku, gdy w pozycji C-2 diketonu obecny był atom wodoru izomeryzują do trwalszej formy 1*H*-pirazolu<sup>221</sup>. Zastosowanie związków o strukturze **241** w reakcji z hydrazyną powinno zatem prowadzić do układów **321** jak na Schemacie 3.88. Planowałem również, że użycie hydroksyloaminy prowadzi będzie do dioksymu **322**, który poddany dehydratacji utworzy pochodną oksadiazyny **323**.



Schemat 3.88. Przewidywane produkty reakcji **241** z hydrazyną i hydroksyloaminą

### 3.10.2. Reakcje benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów z hydrazyną i hydroksyloaminą.

Kondensację benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów z równomolową ilością hydrazyny prowadziłem ogrzewając substraty rozpuszczone etanolu do momentu całkowitego przereagowania diketonu (kontrola TLC), co zwykle trwało około 1 godziny. W każdym przypadku, bez względu na rodzaj grup R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> w benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onie, w mieszaninie poreakcyjnej znajdowały się dwa produkty, które rozdzieliłem stosując chromatografię kolumnową i oczyściłem przez krystalizację.

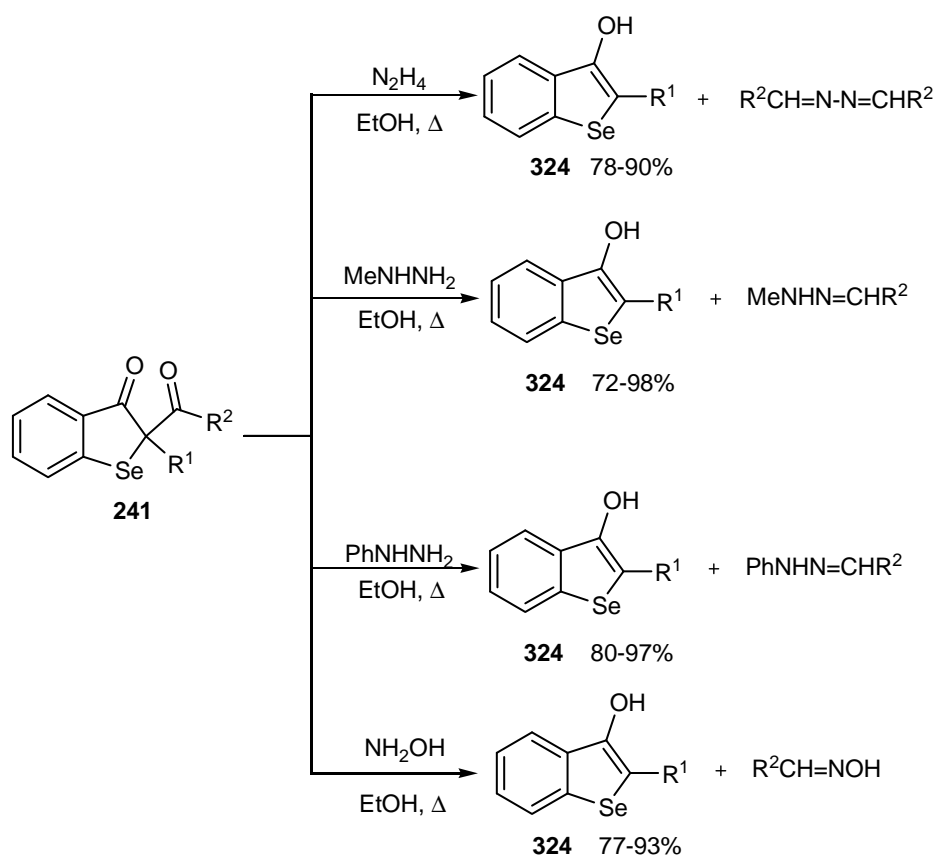
Analiza NMR i IR dowiodła, że żaden z nich nie odpowiadał strukturze oczekiwanego związku trójpięścieniowego **321**. Widmo <sup>77</sup>Se NMR produktów reakcji 2-benzoilo-2-cyjanobenzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onu **241a** z hydrazyną wskazało, że tylko jeden z nich zawiera atom selenu ( $\delta=487$  ppm), natomiast na widmie <sup>1</sup>H NMR tego związku zaobserwowałem cztery sygnały pochodzące od protonów aromatycznych i szeroki singlet przy  $\delta=12,12$  ppm charakterystyczny dla grupy hydroksylowej fenoli. Oprócz tego na widmie IR było widoczne ostre pasmo przy 2205 cm<sup>-1</sup> odpowiadające drganiom grupy nitrylowej. Z tych danych wywnioskowałem, że uzyskanym związkiem jest 2-cyano-3-hydroksybenzo[*b*]selenofen **324a**. Analiza elementarna potwierdziła strukturę związku. Drugim produktem reakcji była 1,2-dibenzylidenohydrazyna.

W przypadku pozostałych benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów także zachodziło deacylowanie pod wpływem hydrazyny. Fosfonowe pochodne **241f** i **241g** tworzyły w rezultacie reakcji ten sam produkt, ester dietylowy kwasu 3-hydroksybenzo[*b*]selenofen-2-ylfosfonowego **324f**. 2-acetylo-2-benzoilobenzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-on **241d** zawierający dwie różne grupy acylowe w pozycji 2 przekształcił się tylko w 2-acetylo-3-hydroksybenzo[*b*]selenofen **324d**, w mieszaninie poreakcyjnej nie znajdował się natomiast 2-benzoilo-3-hydroksybenzo[*b*]selenofen.

Powstanie jednego produktu zawierającego atom selenu było skutkiem łatwiejszej eliminacji fragmentu benzoilowego w porównaniu z acetylowym. Ten wynik zyskał znaczenie przy rozpatrywaniu mechanizmu reakcji. Aby go wyjaśnić w pierwszej kolejności sprawdziłem, czy użyte benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-ony nie ulegają rozpadowi podczas wielogodzinnego ogrzewania w roztworze etanolowym pod nieobecność hydrazyny. Doświadczenie to miało na celu wykazanie, że przekształcenie do benzo[*b*]selenofenów zachodzi rzeczywiście pod wpływem *N*-nukleofila. Wynik eksperymentów był negatywny, a więc substraty nie były wrażliwe na podwyższoną temperaturę.

Kolejne badania miały odpowiedzieć na pytanie, czy zastąpienie hydrazyny metylo- i fenylhydrazyną również będzie prowadzić do pochodnych benzo[*b*]selenofenu. Przeprowadzone według tej samej procedury reakcje prowadziły do 2-podstawionych 3-hydroksybenzo[*b*]selenofenów **324** z wysoką wydajnością. Produktami ubocznymi były fenyl- lub metylohydrazony aldehydu benzoesowego lub octowego (Schemat 3.89). Wyniki reakcji zostały zebrane w Tabeli 3.12.

W świetle tych wyników łatwy do przewidzenia był rezultat reakcji benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów z hydroksyloaminą, której produktami były 2-podstawione 3-hydroksybenzo[*b*]selenofeny **324** (77-93%) i oksymy: acetaldehydu lub benzaldehydu (Schemat 3.89, Tabela 3.12). W tym przypadku nie udało mi się uzyskać dioksymu **322** przedstawionego na Schemacie 3.88.



Schemat 3.89. Reakcje benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów **241** z *N*-nukleofilami.

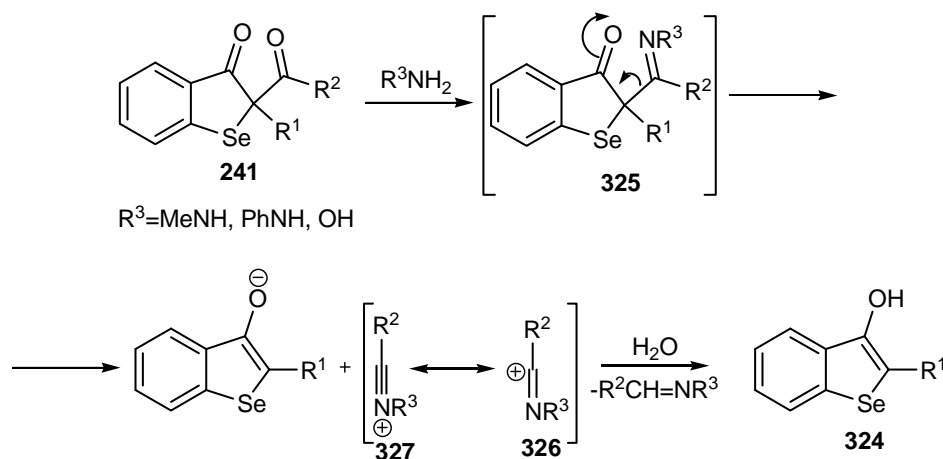
Tabela 3.12. Benzo[*b*]selenofeny.

| Benzo[ <i>b</i> ]selenofen-3(2 <i>H</i> )-on 241 | Benzo[ <i>b</i> ]selenofen 324 |                                 | Wydajność        |                  |                  |                  |
|--|--------------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|  |                                | R <sup>1</sup>                  | [%] <sup>a</sup> | [%] <sup>b</sup> | [%] <sup>c</sup> | [%] <sup>d</sup> |
| <b>a</b>   | <b>a</b>                       | CN                              | 70               | 76               | 81               | 77               |
| <b>b</b>   | <b>b</b>                       | COOEt                           | 69               | 85               | 83               | 79               |
| <b>c</b>   | <b>c</b>                       | COPh                            | 73               | 87               | 86               | 78               |
| <b>d</b>   | <b>d</b>                       | COMe                            | 78               | 72               | 80               | 77               |
| <b>e</b>   | <b>e</b>                       | NO <sub>2</sub>                 | 79               | 79               | 84               | 80               |
| <b>f</b>   | <b>f</b>                       | PO <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> | 73               | 94               | 90               | 91               |
| <b>g</b>   | <b>f</b>                       | PO <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> | 77               | 98               | 96               | 89               |
| <b>h</b>   | <b>d</b>                       | COMe                            | 67               | 98               | 97               | 93               |

<sup>a</sup> przy użyciu N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O jako substratu; <sup>b</sup> przy użyciu MeNHNH<sub>2</sub> jako substratu; <sup>c</sup> przy użyciu PhNHNH<sub>2</sub> jako substratu; <sup>d</sup> przy użyciu NH<sub>2</sub>OH jako substratu.

Powyższe reakcje nie zachodziły, gdy użyłem amin (benzyloaminy i *t*-butyloaminy) jako *N*-nukleofili.

Prawdopodobnie pod wpływem hydrazyny (lub hydroksyloaminy) z benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów tworzy się nietrwały hydrazon (lub oksym) **325**, który natychmiast ulega rozpadowi według mechanizmu jonowego (Schemat 3.90).



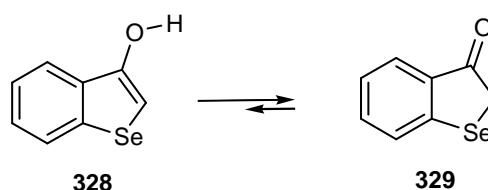
Schemat 3.90. Proponowany mechanizm tworzenia benzo[*b*]selenofenów.

Jednym z produktów rozpadu jest stabilizowany rezonansowo karbokation **326**, którego jedną z form granicznych jest jon nitryliowy **327**. W przypadku, gdy R<sup>2</sup>=Ph powstaje stosunkowo trwały kation benzyłowy i z tego powodu faworyzowana jest eliminacja grupy benzoilowej w postaci odpowiedniego hydrazonu (lub oksymu). Grupa acetylowa tworzy mniej trwały kation CH<sub>3</sub>C<sup>+</sup>=NR<sup>3</sup> i dlatego trudniej ulega eliminacji.

### 3.10.3. Tautomeria keto-enolowa 2-podstawionych 3-hydroksybenzo[*b*]selenofenów.

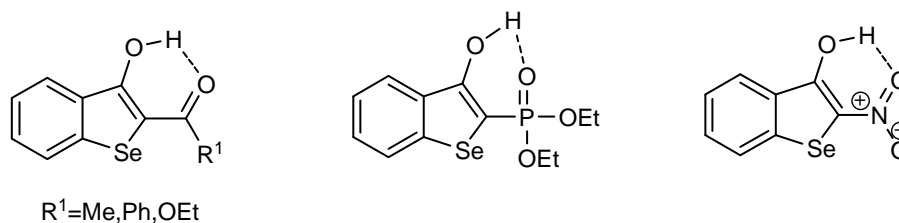
Równowaga tautomeryczna jest bardzo ważnym wewnątrzcząsteczkowym procesem przeniesienia protonu, który z definicji jest powiązany ze zmianami w układzie elektronów  $\pi$ . Delokalizacja elektronów  $\pi$  odgrywa znaczącą rolę w tej reakcji i jest głównym czynnikiem wpływającym na preferencję tautomeryczną. Położenie równowagi keto-enolowej zależy także od innych wewnętrznych czynników, do których można zaliczyć m.in. konjugację  $n-\pi$ , efekt „push-pull”, aromatyczność, efekt podstawnika czy wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Na zachowanie układu wpływają także takie zewnętrzne czynniki jak rodzaj rozpuszczalnika i temperatura. W mojej pracy najbardziej interesujący był wpływ aromatyczności na położenie równowagi tautomerycznej, co było także przedmiotem kilku innych publikacji.<sup>161,162,223-226</sup>

Obecnie wiadomo, że dla 3-hydroksybenzo[*b*]selenofenu **328** preferencyjną formą jest tautomer 'okso' **329**<sup>227-230</sup> choć istnieją doniesienia temu zaprzeczające. Pochodzą one jednak z początków XX w. gdy istniejące metody analityczne nie były jeszcze przystosowane do badania tego typu równowag<sup>231,232</sup>.



Schemat 3.91. Równowaga keto-enolowa pochodnej benzo[*b*]selenofenu.

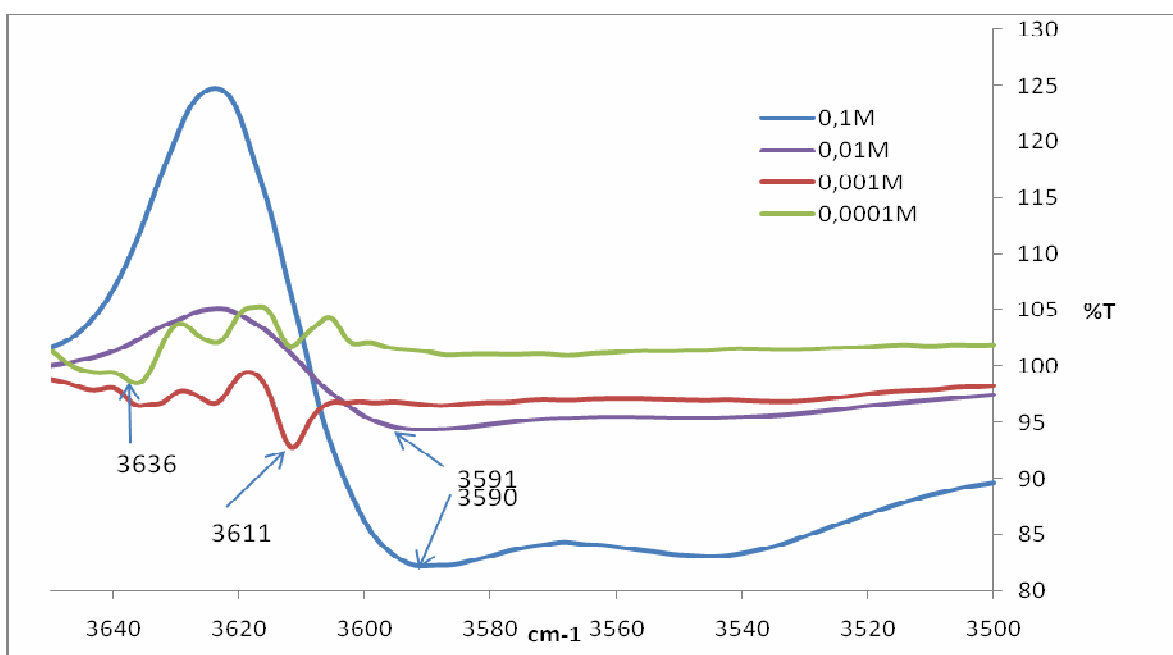
Umieszczenie w pozycji 2 3-hydroksybenzo[*b*]selenofenu grupy acylowej powoduje, że równowaga zostaje przesunięta w kierunku formy enolowej<sup>162</sup>. Pierścień heterocykliczny nabiera wówczas cech aromatycznych. Jest to wynikiem wystąpienia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego, co widoczne jest na widmach IR związków **324b-e**, w których pasma absorpcji grupy OH znajdują się w zakresie 3152-3479  $\text{cm}^{-1}$ . To samo zjawisko występuje w pochodnej fosfonowej **324f**.



Rysunek 3.5. Wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe stabilizuje formę enolową.

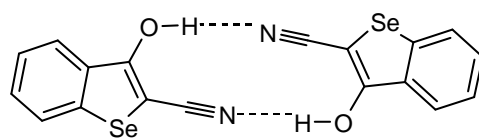
W przypadku 2-cyjano-3-hydroksybenzo[*b*]selenofenu **324a** grupa OH absorbuje przy częstotliwościach odpowiadającym liczbie falowej równej  $3140\text{ cm}^{-1}$ , a więc niższej niż pozostałe pochodne. Poszerzenie pasma i przesunięcie ku niższym częstotliwościom może być spowodowane osłabieniem wiązania O-H w wyniku tworzenia międzycząsteczkowego wiązania wodorowego. Zgodnie ze znanym faktem, iż w rozpuszczalniku niepolarnym część międzycząsteczkowych wiązań wodorowych ulega zerwaniu i pojawia się dodatkowe pasmo absorpcji odpowiadające niezasocjowanej grupie hydroksylowej postanowiłem zbadać charakter wiązania O-H występującego w 2-cyjano-3-hydroksybenzo[*b*]selenofenie.

W tym celu przygotowałem szereg próbek o stężeniu  $1\cdot 10^{-1}$ ,  $1\cdot 10^{-2}$ ,  $1\cdot 10^{-3}$  i  $1\cdot 10^{-4}$  M w  $\text{CHCl}_3$ , z których wykonano widma w podczerwieni. Na rys. 3.6. przedstawiony jest wycinek widm pokrywający zakres  $3500\text{--}3650\text{ cm}^{-1}$ . Jak widać wraz z rozcieńczeniem próbki zanika szerokie pasmo z maksimum przypadającym na  $3590\text{ cm}^{-1}$  (zasocjowana grupa hydroksylowa) i pojawia się ostry sygnał wolnej grupy OH przy ok.  $3611\text{ cm}^{-1}$ .

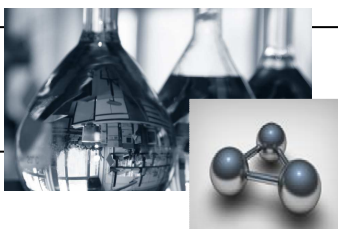


**Rysunek 3.6. Przesunięcie pasma absorpcji grupy OH w widmie IR roztworów 324a w  $\text{CHCl}_3$ .**

Analiza  $^1\text{H NMR}$  wskazuje, że związek **324a** występują jedynie w formie enolowej, prawdopodobnie w postaci zasocjowanych dimerów (Rys. 3.7). Na widmie każdego 2-podstawionego 3-hydroksybenzo[*b*]selenofenu obecny był szeroki sygnał przy  $\delta\sim 11\text{--}14$  ppm odpowiadający protonowi z grupy OH zaangażowanemu w tworzenie wiązania wodorowego.



Rysunek 3.7. Dimer 2-cyjano-3-hydroksybenzo[*b*]selenofenu.



## PODSUMOWANIE

### 4. Podsumowanie.

Zamierzeniem niniejszej pracy było zbadanie wpływu heterocyklicznych związków selenu na ich reaktywność. Spośród tej licznej grupy związków wybrałem do badań układy zawierające endocykliczne wiązanie selenenamidowe, ponieważ odznaczają się one ciekawymi właściwościami katalitycznymi i biologicznymi. Modyfikacje strukturalne substratów dotyczyły zarówno pierścienia heterocyklicznego, jak i podstawników. Z uwagi na elektrofilowy charakter atomu selenu w selenenamidach, modelowe związki poddałem reakcjom z różnymi odczynnikami nukleofilowymi, w których centrum nukleofilowe zlokalizowane było na heteroatomie lub atomie węgla.

Wymiernym efektem pracy było poznanie nowych reakcji i uzyskanie szeregu dużej większości nowych organicznych związków selenu, wśród których znalazły się cykliczne selenenamidy, niesymetrycznie podstawione i cykliczne selenidy, selenosulfidy (z wiązaniem C-Se-S i S-Se-S), symetryczne i niesymetryczne diselenidy a także selenotlenki. Opracowałem ponadto nową metodę syntezy 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli wykorzystującą *o*-litowanie benzenosulfonamidów, selenenyłowanie elementarnym selenem i utleniającą cyklizację.

Benzisoselenazol-3(2*H*)-ony, 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli i 1,3,2-benzodiselenazole poddałem reakcjom tiolizy z różnymi aromatycznymi i alifatycznymi tiolami. Wszystkie procesy prowadzone były w tym samym rozpuszczalniku, temperaturze i z zachowaniem takich samych proporcji molowych. Czas wszystkich reakcji był jednakowy. Zaobserwowałem, że wynik tiolizy benzisoselenazol-3(2*H*)-onów zależy od rodzaju podstawników na atomie azotu i od zastosowanego tiolu. Tirole aromatyczne tworzyły stabilne selenosulfidy zwłaszcza z benzisoselenazol-3(2*H*)-onami posiadającymi podstawniki na atomie azotu. W przypadku tioli alifatycznych reakcje przebiegały głównie z wytworzeniem diselenidów poprzez stadium nietrwałych selenosulfidów. Udowodniłem odwracalność reakcji dysproporcjonacji na przykładzie 2-[[tiobenzyl]seleno]benzamidu. Tioliza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli wskazała na wysoką podatność tego układu na działanie tioli. Bez względu na podstawnik na atomie azotu i rodzaj tiolu tworzyły się selenosulfidy na ogół z dobrą wydajnością, które w



porównaniu z selenosulfidami będącymi produktami tiolizy benzisoselenazol-3(2*H*)-onów, charakteryzowały się większą stabilnością. Odwrotną zależność pod względem trwałości zaobserwowałem dla związków będących produktem działania siarkowodoru na benzisoselenazol-3(2*H*)-ony i 1,1-ditlenki benzodiselenazoli. W pierwszym przypadku uzyskanie selenosulfidy były trwałe w temperaturze pokojowej, w drugim – rozkładały się już podczas trwania reakcji.

Zarówno tiole, jak i siarkowodór powodowały przekształcenie 1,3,2-benzodiselenazoli w diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) z ilościową wydajnością.

Przeprowadzone badania tiolizy potwierdzają możliwość oddziaływania kowalencyjnego pomiędzy atomem selenu i atomem siarki pochodzącym od biogennych tioli, co potwierdza hipotezę, że jedną z przyczyn aktywności biologicznej względem patogennych wirusów i mikroorganizmów może być wiązanie grup tiolowych z udziałem selenenamidów.

Wiązanie selenenamidowe jest łatwo rozszczepiane przez jony OH<sup>-</sup>. Produktem przejściowym reakcji jest prawdopodobnie nietrwały kwas seleneninowy. Oprócz benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **1b**, wszystkie przebadane selenenamidy wykazywały tendencję do tworzenia w środowisku zasadowym odpowiednich diselenidów. Hydrolizie zasadowej ulegały również inne podatne na hydrolizę grupy funkcyjne obecne w cząsteczce substratu (estrowa w **225**, amidowa w **228**). Natomiast niepodstawiony benzisoselenazol-3(2*H*)-on **154** tworzył natomiast sól sodową odporną na dalszą hydrolizę.

Zależność rodzaju produktu od struktury selenenamidu uwidoczniła się podczas hydrolizy w środowisku kwaśnym. Benzisoselenazol-3(2*H*)-on **154** pod wpływem stężonego kwasu solnego przekształcał się w kwas 2,2'-diselenodibenzoowy **157**, podczas gdy pozostałe benzisoselenazol-3(2*H*)-ony nie ulegały w tych warunkach reakcji. Modyfikacja pierścienia heterocyklicznego przez zastąpienie grupy karbonylowej atomem selenu lub grupą sulfonową spowodowała wzrost podatności wiązania selenenamidowego na rozszczepienie w warunkach kwaśnych. Zasugerowałem, że reakcje te zachodzą według dwu różnych mechanizmów. Różnice wynikały z możliwości protonowania atomu azotu w 1,3,2-benzodiselenazolach, co nie było możliwe w 1,1-ditlenkach 1,3,2-benzotiaselenazoli (Schemat 3.40). W tym drugim przypadku fragment selenenamidowy był atakowany przez słaby nukleofil, jakim jest woda poczym następowało otwarcie pierścienia heterocyklicznego i utworzenie kwasu seleneninowego przekształcającego się natychmiast do diselenidu.

Ciekawych wyników dostarczyły reakcje selenenamidów z podstawionymi hydrazynami. Oprócz typowych produktów redukcji, tj. symetrycznych diselenidów **287** w

mieszanie poreakcyjnej znajdowały się także selenidy zawierające fragment alkilowy lub aryłowy pochodzący od użytych hydrazyn.

Ogólnie, benzisoselenazol-3(2*H*)-ony wykazywały tendencję do tworzenia mieszanin produktów bez zaznaczonego wpływu podstawnika na wynik reakcji. Natomiast 1,3,2-benzodiselenazole reagowały z fenylohydrazyną dając jedynie polimeryczny diselenid, pozostałe hydrazyny powodowały powstanie mieszaniny selenidu i diselenidu przy czym z pochodnej 2-propylowej **176** chętniej tworzył się selenid niż z pochodnej **179**. 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli zachowywały się wobec hydrazyn podobnie jak benzisoselenazol-3(2*H*)-ony. Jedynie *N,N*-dimetylohydrazyna prowadziła do powstania wyłącznie diselenidów. Spośród innych *N*-nukleofili, diizopropylamidek litu rozszczepiał wiązanie selenenamidowe tworząc nietrwały łańcuchowy selenenamid rozkładający się pod wpływem wody do odpowiedniego diselenidu.

Nukleofile selenowe w postaci związków o ogólnym wzorze  $R^1SeMgBr$  reagowały z selenenamidami powodując otwarcie pierścienia i utworzenie niesymetrycznych diselenidów zawierających fragment pochodzący od odczynnika nukleofilowego i selenenamidu. Gdy  $R^1=Bu$  uzyskiwałem niesymetryczne diselenidy z niską wydajnością. Obok nich tworzyły się symetryczne diselenidy będące produktami redukcji selenenamidu i diselenid dibutyłowy. W wyniku reakcji z 1,3,2-benzodiselenazolami **2** powstawała skomplikowana mieszanina różnych produktów. W reakcji związków o  $R^1=Ph$  z benzisoselenazol-3(2*H*)-onami uzyskiwałem wyłącznie diselenidy bis(2-karbamoliofenylowe) **243** i diselenid difenyłowy, powstałe prawdopodobnie wskutek rozkładu mieszanych diselenidów. Z kolei 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli tworzyły stabilne diselenidy (2-benzenosulfonamidowo)-fenyłowe obok diselenidów bis(2-benzenosulfonamidowych).

Ani benzisoselenazol-3(2*H*)-ony **1**, ani 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli **3** nie reagowały z benzenotellurolanem litu. Reakcje z solami typu  $PhX \cdot Li^+$  ( $X=O, S, Se, Te$ ) zachodziły tylko dla  $X=S$  i  $Se$ , przy czym w pierwszym przypadku wydajność powstającego selenosulfidu była niewielka (10%), natomiast w wypadku benzenoselenolanu litu wynik był identyczny jak dla reakcji z  $PhMgSeBr$ .

Reakcja selenenamidów ze związkami Grignarda otworzyła drogę do otrzymywania różnych niesymetrycznych selenidów posiadających część alkilową lub aryłową pochodzącą z odczynnika magnezoorganicznego i fragment 2-podstawionego benzenu, będącego częścią selenenamidu. Synteza selenidów tą metodą przebiegała łatwo, w łagodnych warunkach i z dobrą wydajnością dla wszystkich zastosowanych układów selenaheterocyklicznych. Niektóre z otrzymanych selenidów aryłowo-fenyłowych znalazły zastosowanie w syntezie układu 9*H*-selenoksanten-9-onu, który tworzył się pod wpływem

kwasu siarkowego. Selenid arylowo-naftylowy **307** w warunkach tej reakcji rozkładał się do naftalenu i diselenidu diarylowego. Nie powiodło się natomiast wykorzystanie selenidów arylowo-cykloheksylowych do otrzymania cykloheksenu w warunkach utleniających.

W wyniku reakcji pomiędzy cyjankiem potasu a selenenamidem **1** lub **3**, w obecności katalizatora przeniesienia fazowego tworzyły się diselenidy bis(2-karbamoliofenylowe) lub bis(2-benzenosulfonamidowe) **287**.

Badania właściwości benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów **241** będących strukturalnymi analogami benzisoselenazol-3(2*H*)-onów nieposiadającymi wiązania selenenamidowego rozpocząłem od syntezy szeregu dipodstawionych pochodnych, zawierających w pozycji 2. oprócz grupy acylowej (acetylowej lub benzoilowej) także nitrową, etoksykarbonylową lub nitrylową. Związki te pod działaniem hydrazyny i jej pochodnych niespodziewanie tworzyły podstawione w C(2) 3-hydroksybenzo[*b*]selenofeny z dobrą wydajnością. Na podstawie tych obserwacji opracowałem metodę syntezy pochodnych benzo[*b*]selenofenów. Uzyskane produkty występowały tylko w formie enolowej, stabilizowanej istnieniem wiązania wodorowego co potwierdziłem analizą IR i NMR.

#### **PRACA ZOSTAŁA WYKONANA W RAMACH GRANTÓW:**

- Grant promotorski MNiSW, nr 351788/20305.
- Grant wewnętrzny Politechniki Wrocławskiej, nr 332116.

#### **PUBLIKACJE:**

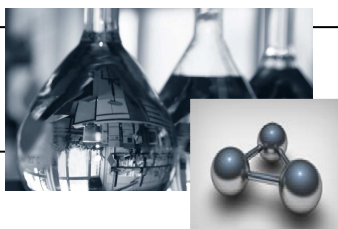
1. H.C. Manning, M. Bai, B.M. Anderson, R. Lisiak, L.E. Samuelson, D.J. Bornhop Expeditious synthesis of 'P'-protected macrocycles an route to lanthanide chelate metal complexes *Tetrahedron Lett.* 46, 2005, 4707.<sup>a</sup>
2. J. Młochowski; K. Kloc; R. Lisiak; P. Potaczek; H. Wójtowicz Developments in the chemistry of selenaheterocyclic compounds of practical importance in synthesis and medicinal biology *Arkivoc*, vi, 2007, 14-46.
3. R. Lisiak, J. Młochowski, J. Palus Nucleophilic cleavage of selenaheterocyclic ring in benzoselenazol-3(2*H*)-ones and 1,3,2-benzodiselenazoles, *Pol. J. Chem.*, 81, 2007, 1403.
4. R. Lisiak, J. Palus, J. Młochowski Nucleophilic cleavage of cyclic selenenamides *Annals of Polish Chemical Society* 2007, 325.

5. R. Lisiak, J. Młochowski Selenium-nitrogen bond cleavage in selenazole ring system with Grignard reagent: a convenient way for synthesis of unsymmetrically substituted selenides *Synth. Comm.* 2009 (praca przyjęta do druku).
6. R. Lisiak, J. Młochowski A facile method for conversion of 2-(chloroseleno)benzoyl chloride into 2-substituted 3-hydroxybenzo[*b*]selenophenes. *Synth. Comm.* 2009 (praca przyjęta do druku).

a) nie obejmuje materiału z rozprawy doktorskiej

#### **WYSTĄPIENIA KONFERENCYJNE**

1. R. Lisiak, M. Osajda, M. Chojnacka, J. Palus, E. Piasecki, K. Rybka "Benzisoselenazolones and Diselenides with Polyamine Moieties a New Class of Antiviral Agents" *Polish-Austrian-German-Hungarian-Italian Joint Meeting on Medicinal Chemistry, 2003, Kraków.*
2. R. Lisiak „Thiolysis of Selenium-Nitrogen Bond” *The Younger European Chemist's Conference, 2005, Brno, Czechy.*
3. R. Lisiak, J. Młochowski: „Hydrolysis and Thiolysis of Endocyclic Selenenamides” *XLIX Zjazd PTChem., 2006, Gdańsk.*
4. P. Potaczek, K. Kołodziejczyk, R. Lisiak, M. Piętka-Ottlik, J. Młochowski „Synthesis and Biological Properties of *N*-substituted Benzisoselena- and Benzisothiazolones” *Ist European Chemistry Congress, 2006, Budapeszt, Węgry.*
5. R. Lisiak, J. Młochowski The Reactions of Cyclic Selenenamides with Nucleophiles *Tenth International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, 2007, Łódź.*
6. R. Lisiak, J. Młochowski Nowe reakcje benzisoselenazonów i ich heterocyklicznych analogów *VIII Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej, 2008, Łódź.*
7. R. Lisiak, J. Młochowski The reactions of benzosenophenones, benzisoselenazolones and related selenaheterocycles with nucleophiles *Ninth Tetrahedron Symposium, 2008, Berkeley, USA.*
8. R. Lisiak, J. Młochowski A New Facile Method Conversion of Benzisoselenazol-3(2*H*)-ones and Related Selenaheterocycles Into Unsymmetrically Substituted Selenides *Tenth Tetrahedron Symposium, 2009, Paryż, Francja.*

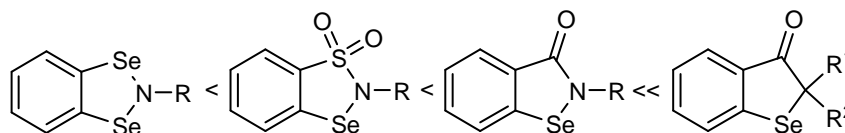


## WNIOSKI

### 5. Wnioski.

Z przeprowadzonych przeze mnie badań wynikają następujące wnioski o charakterze ogólnym:

- Trwałość pierścienia heterocyklicznego zawierającego wiązanie Se-N lub Se-C wzrasta w szeregu:



- Cykliczne selenenamidy cechuje duża aktywność wobec *O*-, *S*-, *Se*-, *N*- oraz *C*-nukleofilu przy czym wynik reakcji zależy od budowy użytego selenenamidu i rodzaju odczynnika nukleofilowego. 1,3,2-Benzodiselenazole zazwyczaj ulegają przekształceniu do diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) podczas gdy pozostałe układy selenenamidowe tworzą względnie trwałe selenosulfidy, niesymetryczne diselenidy lub selenidy.
- Reakcje biologicznie aktywnych benzisoselenazol-3(2*H*)-onów z biogennymi tiolami prowadzące do diselenidów i disulfidów poprzez przejściowe selenosulfidy dowodzą słuszności hipotez wiążących aktywność biologiczną tej grupy związków z wiązaniem selenenamidowym.
- Reakcja wszystkich związków zawierających wiązanie Se-N ze związkami magnezoorganicznymi okazała się ogólną, dogodną metodą otrzymywania niesymetrycznie podstawionych selenidów. Mogą one zostać następnie użyte jako substraty do syntezy innych związków selenoorganicznych.
- Wyniki zinterpretowano w oparciu o proponowane mechanizmy reakcji.
- 2,2-dipodstawione benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-ony pozostają nieaktywne względem odczynników nukleofilowych i pierścień selenaheterocykliczny pozostaje nienaruszony. Gdy jednym z podstawników jest grupa acylowa, pod działaniem hydrazyn lub hydroksyloaminy następuje eliminacja fragmentu acylowego i

tworzą się 3-hydroksybenzo[*b*]selenofeny. Reakcja ta dała podstawę do opracowania dogodnej metody syntezy tych związków.

- W świetle rozbieżnych danych literaturowych niejasna kwestia tautomerycznej równowagi pomiędzy formą „okso” i „hydroksy” w pochodnych benzo[*b*]selenofenu została rozstrzygnięta i udowodniono, że jedyną formą jest postać enolowa.



## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### 6. Część eksperymentalna.

#### 6.1. Uwagi ogólne.

Odczynniki i materiały używane podczas syntez pochodziły z firm: Merck-Schuchardt, Aldrich Chemical Co, Fluka Chemika i POCh. Handlowe rozpuszczalniki oczyszczałem według ogólnie przyjętych procedur, opisanych w preparatykach organicznych<sup>233,234</sup>. Dichlorometan destylowałem znad  $P_2O_5$  i przechowywałem nad sitami molekularnymi 4A, THF dwukrotnie znad potasu i benzofenonu i natychmiast używałem do reakcji. Eter dietylowy destylowałem znad  $LiAlH_4$  i przechowywałem nad sodem. Benzen i toluen osuszałem azeotropowo i przechowywałem nad sodem. Etanol destylowałem znad etoksyłanu magnezu i przechowywałem nad sitami molekularnymi 4A. Postęp reakcji oraz czystość związków oceniałem metodą chromatografii cienkowarstwowej na płytkach pokrytych żel krzemionkowym 60  $F_{254}$  firmy Fluka. Chromatogramy wizualizowałem lampą UV ( $\lambda = 254$  nm) lub parami jodu. Do chromatografii kolumnowej używałem żel krzemionkowy o ziarnistości 70-230 mesh firmy Fluka. Temperatury topnienia oznaczałem w otwartych kapilarach na aparacie Electrothermal 9100 i podałem je bez poprawek. Widma  $^1H$  NMR i  $^{31}P$  NMR zostały zarejestrowane w  $DMSO-d_6$  lub  $CDCl_3$  na spektrometrze Bruker DRX 300 MHz wobec TMS jako wzorca (0 ppm) przy 300 MHz dla widm protonowych i wobec 85%  $H_3PO_4$  jako wzorca (0 ppm) dla widm fosforowych (przy 121,5 MHz). Widma wykonali mgr inż. Paweł Dąbrowski i mgr inż. Rafał Kozicki. Widma  $^{77}Se$  NMR zostały zarejestrowane w  $DMSO-d_6$  lub  $CDCl_3$  na spektrometrze Bruker Avance 600 MHz wobec diselenidu difenyłowego jako wzorca ( $DMSO-d_6$ : 461 ppm,  $CDCl_3$ : 463 ppm) przy 114 MHz. Widma wykonał dr Sławomir Paluch. Wartości przesunięć chemicznych podałem w ppm względem podanych wzorców. Widma IR zostały wykonane w pastylkach KBr, filmie lub roztworze chloroformowym na spektrometrze Perkin-Elmer System 2000 Ft-IR przez inż. Elżbietę Mróz. Analizy elementarne zostały wykonane na analizatorze elementarnym firmy Elementar vario EL III przez mgr Waldemara Kiełbusa.

W przypadku, gdy opisywany związek był produktem kilku reakcji, w wynikach podałem zakres uzyskanych wydajności.

## **6.2. Synteza N-podstawionych benzisoselenazol-3(2H)-onów.**

### **6.2.2. Synteza kwasu 2,2'-diselenodibenzoowego 157 (z użyciem $\text{Na}_2\text{Se}_2$ ).**

W kolbie trójszyjnej o poj. 1000 ml zaopatrzonej w zamknięcie olejowe rozpuszczono 18,0 g NaOH (0,45 mol) w 300 ml metanolu. Po rozpuszczeniu dodano stale mieszając 11,8 g (0,15 mol) selenu i 1,9 ml (0,038 mol) 100% wodzianu hydrazyny. Mieszanie kontynuowano przez 24 godz.

20,6 g kwasu antranilowego (0,15 mol) rozpuszczono na gorąco w mieszaninie 30 ml stęż. roztworu wodnego HCl i 90 ml wody. Roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej przy czym wydzielały się kryształy chlorowodoru kwasu antranilowego. Zlewkę umieszczono w mieszaninie oziębiającej (lód + chlorek sodu). Gdy temperatura spadła do ok. 0°C zaczęto dodawać porcjami stale mieszając również schłodzony roztwór 11,4 g azotynu sodu (0,16 mol) w 60 ml wody w takim tempie aby temperatura nie przekroczyła 5°C. Po dodaniu całego roztworu azotynu sodu mieszano całość jeszcze przez ok. 20 min.

Sól diazoniową wkraplano do przygotowanego uprzednio roztworu  $\text{Na}_2\text{Se}_2$  (schłodzonego do temp. -25°C) w takim tempie aby temp. nie przekroczyła -10°C (około 3 h). Po wkropleniu mieszanie kontynuowano przez 24 h w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji ciemnoczerwony roztwór przesączono odzyskując nieprzereagowany selen (ok. 60% masy wziętej do reakcji), który przemywano metanolem i wodą do uzyskania bezbarwnego przesączu. Następnie do przesączu dodano węgla aktywnego, odsączono i przesącz zakwaszono 300 ml rozcieńczonego kwasu solnego (1:3) do pH około 2. Wytrącił się jasnobrązowy osad kwasu 2,2'-diselenodibenzoowego. Otrzymano 16,3 g surowego produktu (54% wydajności), który po wysuszeniu krystalizowano z 1,4-dioksanu uzyskując 8,9 g (30%) kwasu o tt. 309-310°C (lit. 300-303°C<sup>146</sup>, 297°C<sup>183</sup>).

### **6.2.3. Synteza kwasu 2,2'-diselenodibenzoowego 157 (z użyciem $\text{Li}_2\text{Se}_2$ ).**

#### *a) Diselenek dilitu*

1,1 g litu (0,16 mol) w postaci cienkich blaszek pokrojono jak najdrobniej i umieszczono w suchej kolbie kulistej o poj. 250 ml. Następnie dodano do kolby 100 ml świeżo przygotowanego bezw. THF i 0,2 g 4,4'-di-*t*-butylobifenylu (jako katalizatora). Kolbę odpowietrzono i ustawiano na łaźni ultradźwiękowej. W chwili pojawienia się zielonego zabarwienia (tj. po około 30 min) dodano 12,0 g selenu (0,15 mol), ponownie odpowietrzono kolbę i umieszczono ją na łaźni ultradźwiękowej na okres 3 godz. Po tym czasie kolbę szczelnie zamknięto i przeniesiono na mieszadło magnetyczne na okres 24



godz. w celu dokończenia reakcji. Związek powstał w formie zawiesiny i w tej postaci był używany do dalszej syntezy.

b) *Kwas 2,2'-diselenodibenzoowy 157*

20,6 g kwasu antranilowego zdiazowano wg procedury przedstawionej w p. 6.2.2.

Kolbę z otrzymanym wcześniej diselenkiem litu umieszczono w mieszaninie oziębiającej i dodano do diselenku roztwór 12,0 g NaOH w 210 ml wody.

Przy stałym mieszaniu i chłodzeniu wkroplono zdiazowany kwas antranilowy do mieszaniny Li<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> i NaOH utrzymując temperaturę -5 -(-1)°C (ze względu na wydzielający się w reakcji azot podczas tej czynności wkraplacz był zamknięty zamknięciem olejowym). Po wkropleniu całej ilości soli diazoniowej mieszaninę pozostawiono na okres 24 godz. w temperaturze pokojowej. Po tym czasie odsączono nieprzereagowany selen (ok. 0,5 g) a przesącz ogrzano z węglem aktywnym i przesączono. Do przesączu dodano stale mieszając 300 ml roztworu HCl (75 ml stęż. HCl + 225 ml wody). Wytrącił się jasnobrązowy osad kwasu 2,2'-diselenobisbenzoowego, który odsączono i po wysuszeniu krystalizowano z 1,4 - dioksanu.

Otrzymano 20,0 g kwasu 2,2'-diselenobisbenzoowego (tj. 64% wydajności teoretycznej) o tt. 309–310°C (lit. 300–303°C<sup>146</sup>, 297°C<sup>183</sup>).

**6.2.4. Synteza chlorku 2-(chloroseleno)benzoilu 158.**

W kolbie kulistej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zabezpieczoną przed wilgocią rurką z bezwodnym CaCl<sub>2</sub> umieszczono 9,0 g (0,02 mol) kwasu 2,2'-diselenodibenzoowego 31,5 ml (0,62 mol) SOCl<sub>2</sub> i 0,8 ml DMF i ogrzewano – stale mieszając – na łaźni olejowej do rozpuszczenia się kwasu (ok. 40 min.) a następnie w tych warunkach jeszcze 3 h. Po zakończeniu reakcji odparowano na wyparce SOCl<sub>2</sub>, do pozostałości dodano 60 ml benzenu i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem w celu usunięcia lotnych zanieczyszczeń. Czynność powtórzono 3 razy. Surowy produkt krystalizowano z 100 ml heksanu uzyskując 6,8 g chlorku (tj. 68% wydajności teoretycznej) w postaci żółtych igieł, tt. 66°C (lit. 63-64°C<sup>181</sup>).

**6.2.5. Synteza benzisoselenazol-3(2H)-onów przez selenenyłowanie-acylowanie amin – procedura ogólna.**

Do mieszanego roztworu odpowiedniej aminy (16,5 mmol dla **89**, **154**, **224**, **225**, **226**; 5 mmol i 16,5 mmol trietyloaminy dla **229-232**) w 50 ml suchego dichlorometanu (lub THF dla **226**) wkraplano w temperaturze pokojowej chlorek 2-(chloroseleno)benzoilu **158** (5 mmol; 1,3 g) w 50 ml suchego dichlorometanu przez około 30 minut. Reakcję

kontynuowano przez 2 – 16 godzin, kontrolując jej postęp metodą chromatografii cienkowsarstwowej na SiO<sub>2</sub>. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano na wyparce rotacyjnej, a do pozostałości dodano 100 ml wody i mieszano przez 3-16 godzin. Osad odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Surowe produkty oczyszczano przez krystalizację, bądź na kolumnie chromatograficznej wypełnionej SiO<sub>2</sub>.

#### *2-Fenylobenzisoselenazol-3(2H)-on 89*

Surowy produkt krystalizowano z metanolu, wydajność 80%, jasnożółte kryształy, tt. 188-189°C (lit. 181–182°C<sup>109</sup>, 179–180°C<sup>181</sup>).

#### *Benzisoselenazol-3(2H)-on 154*

Surowy produkt krystalizowano z 1,4-dioksanu, wydajność 96%, bezbarwne igły, tt. 237-239°C (lit. 234–235°C<sup>144</sup>).

#### *2-Propylobenzisoselenazol-3(2H)-on 224*

Surowy produkt krystalizowano z heksanu, wydajność 79%, jasnożółty proszek, tt. 75-77°C (lit. 78-79°C<sup>21</sup>)

#### *2-Karboksymetylobenzisoselenazol-3(2H)-on 226*

Surowy produkt krystalizowano z mieszaniny woda-metanol, wydajność 68%, jasnożółte igły, tt. 206-208°C (lit. 185-187°C<sup>145</sup>).

#### *2-[(Etoksykarbonylo)metylo]benzisoselenazol-3(2H)-on 225*

Surowy produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej stosując mieszaninę heksan-octan etylu 1:1 (v/v) jako eluent, wydajność 93%, żółte pryzmy, tt. 115-117°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (t, 3H, *J*=3,56Hz, CH<sub>3</sub>); 4,27 (q, 2H, *J*=7,35Hz, OCH<sub>2</sub>); 4,60 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,43 (td, 1H, *J*=6,31Hz i *J*=1,75Hz, ArH); 7,59-7,67 (m, 2H, ArH); 8,07 (d, 1H, *J*=7,00Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 948.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1195, 1617, 1743, 2957, 3058.

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>Se (284.17): obliczono C, 46,49, H, 3,90, N, 4,93; znaleziono C, 45,99, H, 3,78, N, 4,87.

#### *2-(2-Fluorofenylo)benzisoselenazol-3(2H)-on 229*

Surowy produkt krystalizowano z metanolu, wydajność 89%, żółte kryształy, tt. 158-160°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,19-7,25 (m, 2H, ArH); 7,35-7,42 (m, 1H, ArH); 7,45-7,54 (m, 2H, ArH); 7,68 (dd, 2H,  $J=4,25\text{Hz}$  i  $J=1,34\text{Hz}$ , ArH); 8,14 (td, 1H,  $J=7,82\text{Hz}$  i  $J=0,99\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 995.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 739, 1337, 1443, 1593, 3062.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{FNOSe}$  (292,17): obliczono C, 53,44, H, 2,76, N, 4,79; znaleziono C, 53,33, H, 2,69, N, 4,67.

#### *2-(2-Chlorofenylo)benzisoselenazol-3(2H)-on 230*

Surowy produkt krystalizowano z metanolu, wydajność 78%, żółte kryształy, tt. 197-198°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,35-7,39 (m, 2H, ArH); 7,46-7,55 (m, 3H, ArH); 7,67-7,68 (m, 1H, ArH); 7,69 (t, 1H,  $J=1,01\text{Hz}$ , ArH); 8,14 (td, 1H,  $J=7,79\text{Hz}$  i  $J=1,01\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 987.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 732, 1347, 1474, 1609, 3050.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNOSe}$  (308,62): obliczono C, 50,59, H, 2,61, N, 4,54; znaleziono C, 50,47, H, 2,56, N, 4,48.

#### *2-(2-Bromofenylo)benzisoselenazol-3(2H)-on 231*

Surowy produkt krystalizowano z metanolu, wydajność %, żółte kryształy, tt. 200-203°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,31 (dd, 1H,  $J=7,88\text{Hz}$  i  $J=1,77\text{Hz}$ , ArH); 7,41 (dt, 1H,  $J=7,83\text{Hz}$  i  $J=7,60\text{Hz}$  i  $J=1,46\text{Hz}$ , ArH); 7,47-7,51 (m, 2H, ArH); 7,67-7,28 (m, 3H, ArH); 8,15 (td, 1H,  $J=7,80\text{Hz}$  i  $J=1,06\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 985.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 732, 1346, 1606, 3048.

$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BrNOSe}$  (353,07): obliczono C, 44,22, H, 2,28, N, 3,97; znaleziono C, 44,20, H, 2,25, N, 3,89.

#### *2-(2-Jodofenylo)benzisoselenazol-3(2H)-on 232*

Surowy produkt krystalizowano z metanolu, wydajność %, żółte kryształy, tt. 209-211°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,13 (ddd, 1H,  $J=7,98\text{Hz}$  i  $J=6,63\text{Hz}$  i  $J=2,43\text{Hz}$ , ArH); 7,44-7,52 (m, 3H, ArH); 7,68-7,70 (m, 2H, ArH); 7,96 (dd, 1H,  $J=7,97\text{Hz}$  i  $J=0,85\text{Hz}$ , ArH); 8,15 (td, 1H,  $J=7,82\text{Hz}$  i  $J=1,05\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 979.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 758, 1349, 1606, 3057.

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>INOSe (400,07): obliczono C 39,03, H, 2,02, N, 3,50; znaleziono C 39,00, H, 1,99, N, 3,42.

### 6.3. Synteza 2-acetamidobenzisoselenazol-3(2H)-onu 228.

Benzisoselenazol-3(2H)-on **154** (3,0 g, 15 mmol) rozpuszczono na gorąco w wodnym roztworze KOH (1,27 g w 8 ml wody) i chłodzono w łaźni lodowej przez 2 godz. W tym czasie wykrystalizowała sól potasowa benzisoselenazol-3(2H)-onu, którą odsączono i przemyto etanolem uzyskując 3,75 g produktu (99%).

Sól potasową rozpuszczono w suchym etanolu (40 ml) poczym dodano jodoacetamidu (2,93 g, 15 mmol) i mieszając kontynuowano reakcję w temp. pokojowej przez 24 godz. Następnie odparowano rozpuszczalnik a suchą pozostałość zadano wodą i mieszano przez 2 godz. poczym odsączono osad, wysuszono i krystalizowano z mieszaniny DMF-chloroform. Uzyskano 2,3 g (60% wydajności) jasnozielonego proszku o tt. 210-212°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 4,29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,20 (s, 1H, NH); 7,38 (t, 1H, J=7,15Hz, ArH); 7,55 (s, 1H, NH); 7,58 (t, 1H, J=7,05Hz, ArH); 7,80 (d, 1H, J=7,57Hz, ArH); 8,01 (d, 2H, J=8,00Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 895.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1557, 1663, 3054, 3190, 3376.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se (255,13): obliczono C 42,37, H, 3,16, N, 10,98; znaleziono C, 42,29, H, 3,00, N, 10,78.

### 6.4. Synteza N-podstawionych benzisoselenazol-3(2H)-onów wspomagana mikrofalami – procedura ogólna.

W kolbie kulistej o pojemności 25ml umieszczono benzisoselenazol-3(2H)-on **154** (1mmol), odpowiedni bromek alkilowy (2mmol) i bezwodny węgiel potasu (1mmol) i mieszaninę poddano działaniu mikrofal (500W) w ciągu 5 min. Następnie odsączono osad soli nieorganicznych a produkt izolowano z przesączu stosując chromatografię kolumnową.

#### 2-Cykloheksylobenzisoselenazol-3(2H)-on **233**

Kremowe igły, wydajność 46%, tt. 150-154°C (metanol, lit.159 –160°C<sup>159</sup>).

#### 2-Dodecylobenzisoselenazol-3(2H)-on **234**

Biały proszek, wydajność 85%, tt. 78-80°C (heksan, lit. 78–81°C<sup>109</sup>).

## 2-Heksylobenzizoselenazol-3(2H)-on 235

Biały proszek, wydajność 60%, biały proszek, tt. 84-86°C (heksan, lit. 84-85°C<sup>159</sup>).

### 6.5. Synteza 1,3,2-benzodiselenazoli.

#### a) *o*-Jodonitrobenzen

50,0 g (0,36 mol) *o*-nitroaniliny mieszano z wodnym roztworem kwasu siarkowego (300 ml wody + 41 ml stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) przez godzinę. Do uzyskanej zawiesiny wkraplano 75 ml wodnego roztworu azotynu sodu (25,0 g, 0,36 mol) utrzymując temp. -5°C. Następnie zdiazowaną aminę wkroplono do 300 ml wodnego roztworu KI (100 g, 0,60 mol) chłodząc w łaźni lodowej. Mieszanina zgęstniała. Po zakończeniu wydzielania się azotu osad odsączono i krystalizowano z etanolu. Uzyskano 83,6 g *o*-jodonitrobenzenu (95% wydajności, tt. 51-52°C, lit. 52-53°C<sup>238</sup>).

#### b) *o*-Jodoanilina

20,0 g (80 mmol) *o*-Jodonitrobenzenu rozpuszczono na ciepło w 100 ml etanolu. Po ochłodzeniu dodano ok. 0,5 g niklu Raneya i rozpoczęto wkraplanie 9,04 g (90 mmol) wodzianu hydrazyny. Wskutek zachodzącej reakcji mieszanina samorzutnie ogrzewa się aż do wrzenia i następuje jej odbarwienie. Po zakończeniu reakcji, co stwierdzono przez analizę TLC, odsączono katalizator a przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując szarą krystaliczną masę. Surowy produkt krystalizowano z heksanu otrzymując *o*-jodoanilinę w postaci długich, bezbarwnych igieł ciemniejących w czasie przechowywania. (15,0 g, 86% wydajności, tt. 55-56°C, lit. 56-57°C<sup>239</sup>)

#### c) *o*-Dijodobenzen 173

9,22 g (42 mmol) *o*-Jodoaniliny rozpuszczono na ciepło w mieszaninie 42 ml lodowatego kwasu octowego, 4 ml stęż. roztworu kwasu solnego i 10 ml wody. Po ochłodzeniu do -5°C (wydziela się osad chlorowodoru aminy) rozpoczęto wkraplanie zimnego wodnego roztworu azotynu sodu (3,21 g, 47 mmol w 30 ml wody) w takim tempie aby temperatura nie przekroczyła -3°C. Mieszanina żółknie o wytrąca się osad soli diazoniowej. Po zakończeniu diazowania do zawiesiny wkroplono roztwór 9,25 g (55 mmol) KI w 40 ml wody. Produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x40 ml). Ekstrakt przemyto nasyconym roztworem siarczynu potasu, rozcieńczonym roztworem kwasu solnego i wodą a następnie wysuszono nad MgSO<sub>4</sub>. Po odparowaniu rozpuszczalnika suchą pozostałość rozpuszczono w heksanie i przesączono przez warstwę żelu krzemionkowego w celu oczyszczenia produktu. Po odparowaniu heksanu uzyskano *o*-dijodobenzen w postaci jasnożółtej, gęstej cieczy. (7,2 g, 52% wydajności)

d) *Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy)* **174**

W kolbie kulistej poj. 750 ml przygotowano zawiesinę  $\text{Li}_2\text{Se}_2$  w suchym THF (ok. 150 ml) wychodząc z 16,2 g (0,2 mol) selenu i 1,47 g (0,2 mol) litu wg przepisu podanego w p. 5.2.3. Dodano do niej 60 ml HMPT a następnie roztwór 33,9 g (0,1 mol) *o*-dijodobenzenu w 40 ml suchego THF. Całość ostrożnie ogrzewano w celu oddestylowania THF a następnie podniesiono temp. do 130°C i utrzymywano ją przez 24 godz. Po ochłodzeniu do ciemnej mieszaniny dodano 500 ml metanolu i mieszano intensywnie przez 24 godz. W tym czasie wytrąca się pomarańczowy osad polimeru, który odsączono i przemyto dokładnie metanolem. Zagęszczenie przesączu daje dodatkowy rzut produktu. Po wysuszeniu uzyskano w sumie 18,2 g diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego), który topił się w szerokich granicach 70-120°C (lit. 73-150°C<sup>236</sup>). Syntezę powtórzono 3-krotnie.

e) *1,2-Di(bromoseleno)benzen* **175**

Przygotowano zawiesinę 19,0 g diselenidu poli(bis-1,2-fenylenowego) w 100 ml suchego dichlorometanu i ochłodzono w łaźni lodowo-solnej. Następnie stale mieszając wkroplono roztwór 15,0 g (4,8 ml, 90 mmol) bromu z 10 ml dichlorometanu. Reakcję kontynuowano przez 24 godz. w temp. pokojowej poczym odparowano rozpuszczalnik i nadmiar bromu pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt krystalizowano z dichlorometanu. Uzyskano 18,0 g ciemnoczerwonych kryształów o tt. 142-144°C, wydajność 58% (lit. 146-147°C<sup>161</sup>).

**f) 2-Alkilo-1,3,2-benzodiselenazole – diselenenyłacja amin – procedura ogólna**

Roztwór 1,2-di(bromoseleno)benzenu (0,79 g, 2,0 mmol) w suchym dichlorometanie (20 ml) dodawano kroplami w ciągu 30 min. do mieszanego roztworu odpowiedniej aminy (6,0 mmol) chłodzonego w łaźni lodowo-solnej. Następnie usunięto łaźnię i kontynuowano reakcję w temp. pokojowej przez 2 godz. Po tym czasie mieszaninę przelano do rozdzielacza i przemyto wodą (3x20 ml) poczym wysuszono ekstrakt nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem unikając stosowania ciepłej łaźni wodnej. Pozostałość w kolbie stanowił produkt, który mógł zostać użyty do następnych reakcji bez dodatkowego oczyszczania.

*2-n-Propylo-1,3,2-benzodiselenazol* **176**

Żółty olej, wydajność 70%, widma  $^1\text{H}$  NMR i IR zgodne z literaturą<sup>161</sup>.

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 929.

### *2-t-Butylo-1,3,2-benzodiselenazol 179*

Żółte ciało stałe o konsystencji wosku, wydajność 77%, tt. 56-59°C (lit. tt. 59-61°C<sup>161</sup>).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 931.

## **6.6. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z kwasu ortanilowego.**

### a) *2-Diazobenzenosulfonian 183*

91,2 g (0,5 mol) kwasu ortanilowego roztworzono na gorąco w 300 ml wodnego roztworu węglanu potasu (34,5 g, 0,25 mol) uzyskując ciemnozabarwiony roztwór soli. Po schłodzeniu w łaźni lodowej dodano do niego w jednej porcji 36,3 g (0,525 mol) azotynu sodu rozpuszczonego w 100 ml wody. Roztwór ponownie ochłodzono i wkroplono go do roztworu kwasu siarkowego (196 g kwasu (110 ml) w 250 ml wody) utrzymując temperaturę 0°C. Po zakończeniu wkraplania kontynuowano mieszanie w tej temperaturze przez 2 godz. W tym czasie wytrącał się osad soli diazoniowej, który odsączono i wysuszono na powietrzu uzyskując 80,8 g związku (83% wydajności) o tt. 117°C (z rozkładem, lit. 119°C<sup>177</sup>)

### b) *2-Selenocyjanobenzenosulfonian potasu 184*

80,0 g (0,43 mol) soli diazoniowej rozpuszczono w 300 ml zimnej wody i umieszczono w kolbie zanurzonej w łaźni lodowo-solnej. W 200 ml zimnej wody rozpuszczono 66,2 g (0,46 mol) selenocyjanku potasu<sup>235</sup> i po przesączeniu wkraplano do soli diazoniowej stale mieszając. Barwa mieszaniny staje się czerwona i wydziela się azot. Po zakończeniu wkroplenia kontynuowano mieszanie przez 2 dni w temp. pokojowej. Następnie odsączono wydzielony osad selenu (ok. 5 g) a przesącz odparowano do sucha. Uzyskano 116 g suchej pozostałości, którą zadano 500 ml acetonu i pozostawiono na noc. Nierozpuszczony osad odsączono a przesącz odparowano do sucha otrzymując 108,0 g żółtego 2-selenocyjanobenzenosulfonianu potasu (83% wydajności) o tt. 189-190°C (z rozkładem, lit. 190-192°C<sup>177</sup>).

### c) *2,2'-Diselenobis(benzenosulfonian) dipotasowy 185*

108,0 g (0,35 mol) 2-selenocyjanobenzenosulfonianu potasu rozpuszczono w 500 ml wody i dodano 2,0 g wodorotlenku potasu (do odczynu zasadowego) i mieszano przez 30 min. Następnie wkroplono 4,89 g (0,1 mol) wodzianu hydrazyny i pozostawiono na dobę. Po tym czasie odparowano wodę pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując 94,0 g suchej pozostałości. Produkt ługowano porcjami wrzącego metanolu (5x500 ml) poczym ekstrakt

odparowano do sucha. Do pozostałości dodano 500 ml acetonu i pozostawiono na noc stale mieszając. Produkt następnie odsączono i wysuszono na powietrzu uzyskując 73,8 g 2,2'-diselenobis(benzenosulfonianu) dipotasu (77% wydajności) w postaci żółtego proszku o tt. 199-201°C (lit. 200°C<sup>177</sup>).

**d) Diselenid bis[2-(chlorosulfonylo)fenylowy] 186**

Starannie rozdrobniony 2,2'-diselenobis(benzenosulfonian) dipotasu (65,8 g, 0,12 mol) i 75,0 g (0,36 mol) sproszkowanego PCl<sub>5</sub> umieszczono w kolbie i ogrzewano w temp. 150°C przez 2 godz. Po tym czasie mieszaninę ochłodzono, dodano 400 ml suchego benzenu i ogrzewano w temp. wrzenia mieszaniny przez 4 godz. Następnie odparowano benzen a pozostałość rozpuszczono w jak najmniejszej ilości dichlorometanu i przesączono przez kolumnę wypełnioną żelalem SiO<sub>2</sub>. Uzyskano 33,6 g żółtych kryształów (55% wydajności) o tt. 154-156°C (lit. 157-158°C<sup>177</sup>).

**e) N-Podstawione 2,2'-diselenobis(benzenosulfonamidy) - procedura ogólna.**

Roztwór odpowiedniej aminy (50 mmol) w suchym dichlorometanie (25 ml) dodawano kroplami w ciągu 1 godz. do mieszanego i chłodzonego w łaźni lodowo-solnej roztworu diselenidu bis[2-(chlorosulfonylo)fenylowego] (2,55 g, 5 mmol) w suchym dichlorometanie (50 ml). Następnie usunięto łaźnię chłodzącą i pozwolono mieszaninie na osiągnięcie temperatury pokojowej w ciągu 3 godz. poczym odparowano rozpuszczalnik a do pozostałości dodano wody w celu wymycia chlorowodoru aminy. Po godzinie odsączono produkt, wysuszono i oczyszczono przez krystalizację z metanolu.

**2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254**

Żółte pryzmy, wydajność 90%, tt. 128-129°C (lit. 125-128°C<sup>237</sup>, 130-132°C<sup>162</sup>)

**2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255**

Żółte pryzmy, wydajność 88%, tt. 202-204°C (lit. 207-209°C<sup>237</sup>, 208-209°C<sup>162</sup>)

**f) N-Podstawione 1,1-ditlenki 1,3,2-benzotiaselenazoli - procedura ogólna.**

Mieszaninę N-podstawionego 2,2'-diselenobis(benzenosulfonamidu) (1 mmol), nadtlenu benzoilu (0,266 g, 1,1 mmol) i suchego benzenu (20 ml) ogrzewano w temp. 70°C przez 24 godz. Następnie odparowano benzen pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozdzielono na kolumnie chromatograficznej (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Produkt rekrytalizowano z CCl<sub>4</sub>.



*1,1-Ditlenek 2-n-propylobenzotiaselenazolu 190*

Bezbarwne pryzmy, wydajność 45%, tt. 80-83°C (lit. 84-86°C<sup>162</sup>)

*1,1-Ditlenek 2-t-butylobenzotiaselenazolu 188*

Bezbarwne pryzmy, wydajność 57%, tt. 116-117°C (lit. 112,5-115°C<sup>162</sup>, 113-115°C<sup>237</sup>)

**6.7. Synteza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z benzenosulfonamidów – procedura ogólna.**

W kolbie kulistej przepłukanej azotem rozpuszczono *N*-alkilobenzenosulfonamid (10 mmol) w bezwodnym THF (50 ml) a roztwór ochłodzono w łaźni lodowej. Następnie przy stałym przepływie azotu wkraplano roztwór *n*-butylolitu (14,4 ml, 23 mmol, 1,6M w heksanie) przez ok. 20 min. Po wkropleniu mieszano jeszcze roztwór przez 30 min. i dodano w jednej porcji selen (0,79 g, 10 mmol). Reakcję kontynuowano do czasu rozтворzenia selenu co trwało ok. 2 godz. Następnie ciemnoczerwony, klarowny roztwór ochłodzono do -70°C poczym dodano bezwodny bromek miedzi(II) (4,46 g, 20 mmol) i mieszano w tej temperaturze przez 60 min. Po usunięciu łaźni chłodzącej pozwolono na ogrzanie się mieszaniny do temp. pokojowej w ciągu 2 godz. Następnie wylano zawartość kolby do nasyconego wodnego roztworu chlorku amonu (100 ml). Produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x50 ml), wysuszono nad MgSO<sub>4</sub> i odparowano rozpuszczalnik. Z pozostałości produkt był izolowany na kolumnie chromatograficznej (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) i rekrytalizowany z CCl<sub>4</sub>.

*1,1-Ditlenek 2-n-propylobenzotiaselenazolu 190*

Bezbarwne pryzmy, wydajność 43%, tt. 83-85°C (lit. 84-86°C<sup>162</sup>)

*1,1-Ditlenek 2-t-butylobenzotiaselenazolu 188*

Bezbarwne pryzmy, wydajność 55%, tt. 110-112°C (lit. 112,5-115°C<sup>162</sup>, 113-115°C<sup>237</sup>)

*2,2'-Diselenobis(N-fenylobenzenosulfonamid) 239*

Żółte pryzmy, wydajność 67%, tt. 155-156°C (lit. 155-157°C<sup>162</sup>, 154-155°C<sup>237</sup>)

**6.8. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów 1 z tiolami – procedura ogólna.**

Do roztworu (lub zawiesiny) benzisoselenazol-3(2H)-onu 1 (2 mmol) suchym dichlorometanie (18 ml) dodano tiolu (2,0 mmol lub w przypadku 1,2-etanoditiolu 1,0

mmol) i mieszano przez 1 godz. w temperaturze pokojowej, kontrolując postęp reakcji metodą TLC. Po tym czasie rozpuszczalnik był odparowany pod zmniejszonym ciśnieniem a surowy produkt oczyszczany na kolumnie chromatograficznej lub rekrytalizowany.

#### *2-[(Tiobenzyl)seleno]benzanilid 242a*

Biały proszek, oczyszczany na kolumnie chromatograficznej (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), wydajność 69%, tt. 134-135°C (lit. 133-134°C<sup>194</sup>).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 604.

#### *2-[(Tiofenylo)seleno]benzanilid 242d*

Biały proszek, rekrytalizowany z MeOH-woda, wydajność 60%, tt. 271-272°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7,12-7,15 (m, 2H, ArH); 7,27 (t, 1H, *J*=7,88Hz, ArH); 7,34-7,48 (m, 6H, ArH); 7,70-7,75 (m, 3H, ArH); 7,70-7,75 (m, 3H, ArH); 8,06 (d, 1H, *J*=7,33Hz, ArH); 8,20 (d, 1H, *J*=6,82Hz, ArH); 10,55 (d, 1H, *J*=10,98Hz, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 603.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1638, 3047, 3292.

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>ONSSe (384,36): obliczono C, 59,37; H, 3,93; N, 3,64; S, 8,34; znaleziono C, 59,43; H, 3,81; N, 3,69; S, 8,30.

#### *2-[[Tio-(2-naftylo)]seleno]benzanilid 242g*

Biały proszek, wydajność 66%, tt. 210-218°C (DMF-woda)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7,15 (t, 1H, *J*=5,82Hz, ArH); 7,38-8,22 (m, 15H, ArH); 10,56 (s, 1H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 603.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1637, 3053, 3292.

C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>ONSSe (434,42): obliczono C, 63,59; H, 3,94; N, 3,22; S, 7,38; znaleziono C, 63,49; H, 3,85; N, 3,26; S, 7,34.

#### *Bis{[2-(tiometyleno)seleno]benzanilid} 247a*

Jasnożółty proszek, wydajność 83%, tt. 224-225°C (DMF-woda)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3,02 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,14 (t, 2H, *J*=7,35 Hz, ArH); 7,34-7,47 (m, 8H, ArH); 7,69-7,85 (m, 6H, ArH); 8,10-8,23 (m, 2H, ArH); 10,48 (s, 2H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 552.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1635, 3042, 3311.

C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (642,56): obliczono C, 52,34; H, 3,76; N, 4,36; S, 9,98; znaleziono C, 52,28; H, 3,70; N, 4,40; S, 10,00.

*2-[(Tiobenzyllo)seleno]benzamid 242b*

Biały proszek, wydajność 40%, tt. 125-126°C (etanol-woda)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3,98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,19-7,34 (m, 6H, ArH); 7,49 (t, 1H, J=8,05Hz, ArH); 7,71 (s, 1H, NH); 7,93 (d, 1H, J=7,69Hz, ArH); 8,07 (d, 1H, J=8,04Hz, ArH); 8,28 (s, 1H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 601.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1638, 3022, 3397.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ONSSe (321,28): obliczono C, 52,34; H, 3,76; N, 4,36; S, 9,98; znaleziono C, 52,39; H, 3,80; N, 4,40; S, 3,90.

*2-[(Tiofenylo)seleno]benzamid 242e*

Biały proszek, wydajność 63%, tt. 270-271°C (DMF-woda)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7,16-7,23 (m, 1H, ArH); 7,25-7,35 (m, 2H, ArH); 7,37-7,48 (m, 3H, ArH); 7,50-7,66 (m, 2H, ArH); 7,96 (s, 1H, NH); 8,07 (t, 1H, J=5,03Hz, ArH); 8,48 (s, 1H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 575.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1636, 3056, 3379.

C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ONSSe (308,26): obliczono C, 50,65; H, 3,60; N, 4,54; S, 10,40; znaleziono C, 50,59; H, 3,67; N, 4,49; S, 10,45.

*2-[[Tio(2-naftylo)]seleno]benzamid 242h*

Biały proszek, wydajność 44%, tt. 171-172°C (DMF-woda)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7,28-7,66 (m, 5H, ArH); 7,78-8,22 (m, 6H, ArH); 8,45 (s, 1H, NH); 9,13 (s, 1H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 612.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1622, 3048, 3431.

C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ONSSe (358,22): obliczono C, 56,98; H, 3,66; N, 3,91; S, 8,95; znaleziono C, 56,90; H, 3,60; N, 3,98; S, 8,99.

*Bis{[(2-tiometyleno)seleno]benzamid} 247b*

Biały proszek, wydajność 73%, tt. >150°C (DMF-woda)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2,95 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7,26-7,38 (m, 3H, ArH); 7,51-7,59 (m, 1H, ArH); 7,67 (d, 2H,  $J=7,04\text{Hz}$ , 2H, ArH); 7,74 (s, 1H, NH); 7,93-7,97 (m, 2H, ArH); 8,14-8,21 (m, 2H, ArH); 8,30 (s, 1H, NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 560.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1631, 3052, 3309.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2\text{Se}_2$  (490,37): obliczono C, 39,19; H, 3,29; N, 5,71; S, 13,08; znaleziono C, 39,26; H, 3,38; N, 5,60; S, 13,20.

#### *2-[(Tiobenzyl)seleno]-N-karboksymetylobenzamid 242c*

Jasnożółty proszek, wydajność 61%, tt. 167-168°C (metanol-woda)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3,94 (d, 2H,  $J=5,86\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,99 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7,23-7,39 (m, 6H, ArH); 7,51 (td, 1H,  $J=1,17\text{Hz}$  i  $J=8,16\text{Hz}$ , ArH); 7,96 (dd, 1H,  $J=1,26\text{Hz}$  i  $J=7,82\text{Hz}$ , ArH); 8,07 (dd, 1H,  $J=1,01\text{Hz}$  i  $J=8,08\text{Hz}$ , ArH); 9,15 (t, 1H,  $J=5,82\text{Hz}$ , NH); 12,6 (s, 1H, COOH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 608.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1609, 1739, 2934, 3099, 3366.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}\text{SSe}$  (380,32): obliczono C, 50,53; H, 3,98; N, 3,68; S, 8,43; znaleziono C, 50,45; H, 3,89; N, 3,75; S, 8,50.

#### *2-[(Tiofenyl)seleno]-N-karboksymetylobenzamid 242f*

Biały proszek, wydajność 42%, tt. 129-130°C (metanol-woda)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3,97 (d, 2H,  $J=5,82\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7,17-7,63 (m, 7H, ArH); 8,07 (d, 2H,  $J=7,09\text{Hz}$ , ArH); 9,30 (t, 1H,  $J=5,74\text{Hz}$ , NH); 12,69 (s, 1H, COOH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 609.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1605, 1769, 2672, 3052, 3408.

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}\text{SSe}$  (366,30): obliczono C, 49,19; H, 3,58; N, 3,82; S, 8,75; znaleziono C, 49,28; H, 3,50; N, 3,87; S, 8,70.

#### *2-[[Tio-(2-naftylo)]seleno]-N-karboksymetylobenzamid 242i*

Biały proszek, wydajność 69%, tt. 157-158°C (metanol-woda)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3,28 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,47-7,55 (m, 4H, ArH); 7,86-7,95 (m, 7H, ArH); 8,13 (d, 1H,  $J=1,79\text{Hz}$ , NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 608.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1538, 1759, 3046, 3334.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}\text{SSe}$  (416,36): obliczono C, 54,81; H, 3,63; N, 3,36; S, 7,70; znaleziono C, 54,89; H, 3,51; N, 3,39; S, 7,63.

*2-[[Tio-(2-hydroksyetylo)]seleno]-N-karboksymetylobenzamid 242o*

Biały proszek, wydajność 80%, tt. 144-146°C (metanol).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2,81 (t, 2H, J=6,73Hz, CH<sub>2</sub>); 3,52 (br, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,94 (d, 2H, J=5,86Hz, CH<sub>2</sub>); 4,38 (s, 1H, OH); 7,39 (t, 1H, J=7,71Hz, ArH); 7,61 (t, 1H, J=8,22Hz, ArH), 7,98 (d, 1H, J=7,80Hz, ArH), 8,23 (d, 1H, J=9,20Hz, ArH), 9,10 (t, 1H, J=5,90Hz, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 566.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 1617, 1716, 2969, 2986, 3048, 3373.

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>4</sub>NSSe (334,25): obliczono C, 39,53; H, 3,92; N, 4,19; S, 9,59; znaleziono C, 39,48; H, 3,88; N, 4,28; S, 9,62.

*Diselenid bis[2-(N-fenylokarbamoilo)fenylowy] 93*

Biały proszek, wydajność 92%, tt. 270-271°C (DMF-woda, lit. 262-264°C<sup>109</sup>).

*Diselenid bis[2-(karbamoilo)fenylowy] 245*

Lekko żółty proszek, oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (Et<sub>2</sub>O), wydajność 64-75%, tt. 272-273°C (lit. 269-270°C<sup>109</sup>).

*Diselenid bis[2-(N-karboksymetylokarbamoilo)fenylowy] 246*

Biały proszek, wydajność 30-74%, tt. 235-237°C (metanol-woda, lit. 217-218°C<sup>109</sup>).

## **6.9. Tioliza 2-fenylobenzisoselenazol-3(2H)-onu 89 pod działaniem nadmiaru tiolu.**

Do roztworu zawierającego 0,20 g ebselenu (0,73 mmol) w 10 ml dichlorometanu wkroplono stale mieszając 0,9 g (7,3 mmol) benzylotiolu. Po godzinie odparowano rozpuszczalnik a surowy produkt przemywano dichlorometanem w celu usunięcia nadmiaru tiolu. Otrzymany związek krystalizowano z mieszaniny metanol-woda uzyskując 170 mg 2-[(tiobenzyl)seleno]benzanilidu **242a** (58% wydajności) o tt. 133-135°C.

## **6.10. Identyfikacja produktów reakcji tiolizy benzisoselenazol-3(2H)-onu 154 z użyciem benzylotiolu.**

W kolbie umieszczono roztwór 500 mg benzisoselenazol-3(2H)-onu (2,5 mmol) i 313 mg benzylotiolu (2,5 mmol) w 20 ml 1,4-dioksanu. Całość ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 36 godz. Po tym czasie część utworzonego selenosulfidu uległa rozkładowi. Następnie odparowano rozpuszczalnik a suchą pozostałość zadano mieszaniną

dichlorometanu i heksanu (2:0,8 v/v) i dodano żelu krzemionkowego. Po dokładnym wymieszaniu odsączono żel z zaadsorbowanym diselenidem i selenosulfidem a przesącz odparowano do sucha. Otrzymano olej, który po zestaleniu krystalizowano z etanolu otrzymując 40 mg disulfidu dibenzylowego (21% wydajności) o tt. 65-67°C (lit. 68-70°C<sup>200</sup>).

Produkty zaadsorbowane na żelu wymyto gorącym metanolem. Po odparowaniu rozpuszczalnika uzyskano 500 mg mieszaniny diselenidu bis[2-(karbamoilofenyłowego) **245** i 2-[(tiobenzyl)seleno]benzamidu **242b**. Na podstawie analizy sygnałów na widmie <sup>1</sup>H NMR ustalono, że proporcje molowe selenosulfidu **242b** i diselenidu **245** wynosiły 4:1. Widmo <sup>1</sup>H NMR mieszaniny związków **242b** i **245** (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): selenosulfid: 3,98 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,19-7,39 (m, 6H, ArH); 7,50 (t, 1H, J=7,93Hz, ArH); 7,72 (s, 1H, NH); 7,94 (d, 1H, J=7,68Hz, ArH); 8,07 (d, 1H, J=8,04Hz, ArH); 8,29 (s, 1H, NH). Diselenid: 7,68 (d, 0,25H, J=7,93Hz, ArH); 7,94 (d, 0,25H, J=7,68Hz, ArH); 8,22 (s, 0,23H, NH). Proporcja integracji sygnału o δ =7,68 (ArH, diselenid) do sygnału o δ =7,72 (NH, selenosulfid) wynosi 1:4.

### **6.11. Reakcja diselenidu bis(2-karbamoilofenyłowego) **245** z disulfidem dibenzylowym.**

Diselenid bis(2-karbamoilofenyłowy) (150 mg, 0,37 mmol) i disulfid dibenzylowy (92 mg, 0,37 mmol) rozpuszczono w 5 ml 1,4-dioksanu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 4h. Po tym czasie odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a surową mieszaninę składającą się z nieprzereagowanego diselenidu i disulfidu oraz z powstałego selenosulfidu rozdzielono metodą preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej (płytki SiO<sub>2</sub>, eluent octan etylu). Po usunięciu rozpuszczalnika uzyskano 35 mg 2-[(tiobenzyl)seleno]benzamidu **242b** (14% wydajności) o tt.122-126°C.

### **6.12. Reakcja diselenidu bis{2-[N-fenylokarbamoilofenyłowego]} **93** z 2-merkaptetanolem.**

Do zawiesiny 0,20 g diselenidu bis{2-[N-fenylokarbamoilofenyłowego]} (0,36 mmol) w 18 ml dichlorometanu dodano 70 mg 2-merkaptetanolu (0,9 mmol) i stale mieszając prowadzono reakcję przez 1 godzinę. Po tym czasie nie stwierdzono pojawienia się produktu. Kolejne analizy TLC (eluent dichlorometan) wykonane po 24, 48, 72 i 96 godzinach także nie potwierdziły zmiany składu mieszaniny reakcyjnej.

### 6.13. Badanie wpływu rozpuszczalnika i pH na przebieg reakcji

#### liolizy.

#### a) Reakcja 2-fenylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **89** z benzylotiolem w środowisku wodnym.

Na zawiesinę 100 mg ebselenu (0,36 mmol) w 5 ml wody działano 45 mg benzylotiolu (0,36 mmol) przy energicznym mieszaniu. Po upływie jednej godziny biały osad odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny etanolu i wody. Uzyskano 98 mg 2-[(tiobenzyl)seleno]benzanilidu **242a** (wydajność 68%, tt.133-135°C).

#### b) 6.9.2 Reakcja 2-fenylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **89** z benzylotiolem w 1,4-dioksanie

Do roztworu 100 mg ebselenu (0,36 mmol) w 5 ml dioksanu dodano 45 mg benzylotiolu i stale mieszając prowadzono reakcję przez okres jednej godziny. Następnie rozpuszczalnik odparowano a surowy produkt krystalizowano z mieszaniny etanolu i wody. Otrzymano 78 mg (wydajność 54%) 2-[(tiobenzyl)seleno]benzanilidu **242a** o tt.132-135°C.

#### c) Reakcja 2-fenylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **89** z benzylotiolem w roztworze NaOH

Na zawiesinę 100 mg ebselenu (0,36 mmol) w 5 ml wody z dodatkiem 28 mg NaOH (0,72 mmol) działano 45 mg benzylotiolu (0,36 mmol) przy energicznym mieszaniu. Po godzinie reakcji odsączono osad, który oczyszczono przez krystalizację z etanolu i wody. Uzyskano 90 mg (wydajność 62%) 2-[(tiobenzyl)seleno]benzanilidu **242a** o tt. 130-134°C.

#### d) Reakcja 2-fenylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu **89** z benzylotiolem w roztworze HCl

Reakcję prowadzono w taki sam sposób jak w p.6.13c z tą różnicą, że zamiast NaOH użyto 0,061 ml 37% wodnego roztworu kwasu solnego (ok. 0,72 mmol). Uzyskano 97 mg 2-[(tiobenzyl)seleno]benzanilidu **242a** o (wydajność 67%) tt. 132-134°C.

#### e) Reakcja benzisoselenazol-3(2*H*)-onu **154** z kwasem 2-merkaptooctowym w środowisku wodnym

Reakcję przeprowadzono analogicznie do p. 6.13a używając 100 mg związku **154** (0,5 mmol) i 46 mg kwasu 2-merkaptooctowego (0,5 mmol). Pomimo wydłużenia czasu reakcji do 24h nie stwierdzono powstawania produktu.

**f) Reakcja benzisoselenazol-3(2H)-onu 154 z kwasem 2-merkaptooctowym w 1,4-dioksanie**

Reakcję przeprowadzono analogicznie do p. 6.13b stosując 100 mg związku **154** (0,5 mmol) i 46 mg kwasu 2-merkaptooctowego (0,5 mmol). Produkt krystalizowano z mieszaniny DMF-woda otrzymując 75 mg diselenidu bis(2-karbamoilofenyłowego) **245** (wydajność 75%) o tt. 270-274°C.

**g) Reakcja benzisoselenazol-3(2H)-onu 154 z kwasem 2-merkaptooctowym w roztworze NaOH**

Reakcję przeprowadzono analogicznie do p. 6.13c używając 100 mg związku **154** (0,5 mmol), 46 mg (0,5 mmol) kwasu 2-merkaptooctowego i 40 mg NaOH (1,0 mmol). Otrzymany osad odsączono i przemyto dokładnie wodą. Uzyskano 80 mg diselenidu bis(2-karbamoilofenyłowego) **245** (wydajność 80%) o tt. 272-274°C.

**h) Reakcja benzisoselenazol-3(2H)-onu 154 z kwasem 2-merkaptooctowym w roztworze HCl**

Postępowanie analogiczne do p. 6.13d. Użyto 100 mg benzisoselenazol-3(2H)-onu (0,5 mmol), 46 mg kwasu 2-merkaptooctowego (0,5 mmol) i 81 µl stęż. kwasu solnego (ok. 1 mmol). Po godzinie trwania reakcji nie stwierdzono tworzenia się produktu.

**6.14. Reakcje 2-alkilo-1,3,2-benzodiselenazoli z tiolami – procedura ogólna.**

Sposób postępowania był analogiczny do tego przedstawionego w p. 6.8. Użyto 2eq grup tiolowych na 1 eq 1,3,2-benzodiselenazolu **179** i **179**. Produkt był odsączony i przemyty wodą i dichlorometanem.

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174*, wydajność 91-98%.

**6.15. Reakcje 1,1-ditlenków 2-alkilo-1,3,2-benzotiaselenazoli z tiolami – procedura ogólna.**

Sposób postępowania był analogiczny do tego przedstawionego w p. 6.8. Użyto 1 eq grup tiolowych na 1 eq 1,1-ditlenku 2-alkilo-1,3,2-benzotiaselenazolu **188** lub **190**. Produkty rozdzielano i oczyszczano stosując chromatografię kolumnową (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



*2-[(tobenzyl)seleno]-N-n-propylobenzenosulfonamid 250a*

Żółty olej, wydajność 99%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,86 (t, 3H,  $J=7,39\text{Hz}$ , ArH); 1,40-1,52 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,84 (dd, 2H,  $J=13,69\text{Hz}$  i  $J=6,76\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4,06 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4,87 (t, 1H,  $J=6,11\text{Hz}$ , NH); 7,24-7,29 (m, 5H, ArH); 7,32 (dd, 1H,  $J=7,59\text{Hz}$  i  $J=1,18\text{Hz}$ , ArH); 7,41 (dt, 1H,  $J=7,88\text{Hz}$  i  $J=7,68\text{Hz}$  i  $J=1,52\text{Hz}$ , ArH); 7,88 (dd, 1H,  $J=7,68\text{Hz}$  i  $J=1,43\text{Hz}$ , ArH); 7,93 (dd, 1H,  $J=7,92\text{Hz}$  i  $J=1,10\text{Hz}$ , ArH);

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 400

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 589, 1159, 1325, 1574, 2965, 3303.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Se}$  (400,42): obliczono C, 47,99, H, 4,78, N, 3,50; znaleziono C, 47,88, H, 4,73, N, 3,44.

*2-[(tiofenylo)seleno]-N-n-propylobenzenosulfonamid 250b*

Żółty olej, wydajność 84%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,78 (t, 3H,  $J=7,39\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,25-1,41 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,76 (dd, 2H,  $J=13,19\text{Hz}$  i  $J=6,82\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4,90 (s, 1H, NH); 7,22-7,30 (m, 4H, ArH); 7,37 (dt, 1H,  $J=7,61\text{Hz}$  i  $J=7,41\text{Hz}$  i  $J=1,13\text{Hz}$ , ArH); 7,47-7,52 (m, 3H, ArH); 7,91 (dd, 1H,  $J=7,73\text{Hz}$  i  $J=1,45\text{Hz}$ , ArH); 8,13 (dd, 1H,  $J=7,89\text{Hz}$  i  $J=0,87\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 562.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 589, 742, 1159, 1325, 1438, 1574, 2965, 3303.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Se}$  (386,39): obliczono C, 46,63, H, 4,43, N, 3,63; znaleziono C, 46,56, H, 4,39, N, 3,60.

*2-[tio-(2-naftylo)seleno]-N-n-propylobenzenosulfonamid 250c*

Brazowe słupki, wydajność 62%, tt. 58-60°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,65 (t, 3H,  $J=7,40\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,15-1,27 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,68 (dd, 2H,  $J=13,83\text{Hz}$  i  $J=6,77\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4,88 (t, 1H,  $J=6,15\text{Hz}$ , NH); 7,34-7,63 (m, 7H, ArH); 7,70-7,80 (m, 4H, ArH); 8,17 (d, 1H,  $J=7,97\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 563.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 747, 1158, 1324, 1440, 1573, 2965, 3305.

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Se}$  (436,45): obliczono C, 52,29, H, 4,39, N, 3,21; znaleziono C, 52,22, H, 4,33, N, 3,16.

*2-[tio(karboksymetylo)seleno]-N-n-propylobenzenosulfonamid 250d*

Bezbarwny olej, wydajność 42%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,87 (t, 3H,  $J=7,39\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,43-1,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,87 (dd, 2H,  $J=13,46\text{Hz}$  i  $J=6,83\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3,55 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 5,26 (t, 1H,  $J=5,94\text{Hz}$ , NH); 7,40 (dt, 1H,  $J=7,58\text{Hz}$  i  $J=7,53\text{Hz}$  i  $J=1,04\text{Hz}$ , ArH); 7,56 (dt, 1H,  $J=7,77\text{Hz}$  i  $J=7,68\text{Hz}$  i  $J=1,48\text{Hz}$ , ArH); 7,92 (dd, 1H,  $J=7,77\text{Hz}$  i  $J=1,41\text{Hz}$ , ArH); 8,20 (dd, 1H,  $J=7,95\text{Hz}$  i  $J=0,93\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 368.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 648, 1158, 1440, 1573, 1714, 2933, 3311.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Se}$  (368,33): obliczono C, 35,87, H, 4,10, N, 3,80; znaleziono C, 35,80, H, 4,02, N, 3,79.

### *2-[tio-(2-hydroksyetylo)seleno]-N-n-propylobenzenosulfonamid 250e*

Żółty olej, wydajność 59%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,85 (t, 3H,  $J=7,38\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,46 (dd, 2H,  $J=14,44\text{Hz}$  i  $J=7,24\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1,95 (s, 1H, OH); 2,85-2,91 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 3,04 (t, 2H,  $J=5,85\text{Hz}$ ,  $\text{SCH}_2$ ); 3,82-3,94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,97 (s, 1H, NH); 7,39 (dt, 1H,  $J=7,56\text{Hz}$  i  $J=7,40\text{Hz}$  i  $J=1,21\text{Hz}$ , ArH); 7,57 (ddd, 1H,  $J=8,00\text{Hz}$  i  $J=7,41\text{Hz}$  i  $J=1,48\text{Hz}$ , ArH); 7,95 (dd, 1H,  $J=7,76\text{Hz}$  i  $J=1,49\text{Hz}$ , ArH); 8,22 (dd, 1H,  $J=7,99\text{Hz}$  i  $J=1,14\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 499.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 588, 1124, 1319, 1573, 2932, 3312, 3484.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2\text{Se}$  (354,35): obliczono C, 37,28, H, 4,84, N, 3,95; znaleziono C, 37,20, H, 4,79, N, 3,89.

### *Bis{2-(tiometyleno)seleno}-N-n-propylobenzenosulfonamid} 252*

Żółte pryzmy, wydajność 81%, tt. 87-88°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,84 (t, 3H,  $J=7,39\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,39-1,51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,89 (dd, 2H,  $J=13,63\text{Hz}$  i  $J=6,80\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 3,12 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ); 4,87 (s, 1H, NH); 7,39 (t, 1H,  $J=7,16\text{Hz}$ , ArH); 7,53-7,58 (m, 1H, ArH); 7,92 (dd, 1H,  $J=7,80\text{Hz}$  i  $J=1,17\text{Hz}$ , ArH); 8,15 (d, 1H,  $J=7,91\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 505.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 581, 760, 1159, 1321, 1571, 2927, 3300.

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_4\text{Se}_2$  (646,63): obliczono C, 37,15, H, 4,36, N, 4,33; znaleziono C, 37,10, H, 4,32, N, 4,30.

### *2-[(tiobenzyl)seleno]-N-t-butylobenzenosulfonamid 251a*

Bezbarwne kryształy, wydajność 65%, 92-93°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,20 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 4,07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,89 (s, 1H, NH); 7,24-7,29 (m, 6H, ArH); 7,38 (dt, 1H,  $J=7,75\text{Hz}$  i  $J=7,46\text{Hz}$  i  $J=1,55\text{Hz}$ , ArH); 7,93 (ddd, 2H,  $J=7,89\text{Hz}$  i  $J=6,14\text{Hz}$  i  $J=1,44\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 513.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 580, 759, 1151, 1315, 1572, 2972, 3301.

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Se}$  (414,44): obliczono C, 49,27, H, 5,11, N, 3,38; znaleziono C, 49,19, H, 5,01, N, 3,30.

#### *2-[(tiofenylo)seleno]-N-t-butylobenzenosulfonamid 251b*

Żółte kryształy, wydajność 89%, tt. 89-91°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,11 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 4,96 (s, 1H, NH); 7,48-7,51 (m, 5H, ArH); 7,86 (dd, 1H,  $J=6,65\text{Hz}$  i  $J=2,06\text{Hz}$ , ArH); 7,96 (d, 1H,  $J=7,77\text{Hz}$ , ArH); 8,00 (dd, 1H,  $J=6,96\text{Hz}$  i  $J=1,90\text{Hz}$ , ArH); 8,12 (d, 1H,  $J=7,94\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 400.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 736, 1149, 1307, 1573, 2967, 3215.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Se}$  (400,42): obliczono C, 47,99, H, 4,78, N, 3,50; znaleziono C, 47,89, H, 4,74, N, 3,48.

#### *2-[(2-naftylotio)seleno]-N-t-butylobenzenosulfonamid 251c*

Jasnożółte kryształy, wydajność 67%, 139-140°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,06 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 4,99 (s, 1H, NH); 7,34 (t, 1H,  $J=7,57\text{Hz}$ , ArH); 7,44-7,50 (m, 3H, ArH); 7,57 (dd, 1H,  $J=8,58\text{Hz}$  i  $J=1,86\text{Hz}$ , ArH); 7,69-7,78 (m, 3H, ArH); 7,96 (dd, 2H,  $J=7,88\text{Hz}$  i  $J=1,03\text{Hz}$ , ArH); 8,15 (d, 1H,  $J=7,94\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 558.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 581, 811, 1149, 1311, 1570, 2963, 3225.

$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{S}_2\text{Se}$  (450,48): obliczono C, 53,32, H, 4,70, N, 3,11; znaleziono C, 53,28, H, 4,67, N, 3,07.

#### *2-[(karboksymetylotio)seleno]-N-t-butylobenzenosulfonamid 251d*

Żółte pryzmy, wydajność 61%, tt. 139-141°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,22 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 3,63 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,17 (s, 1H, NH); 7,38 (t, 1H,  $J=7,53\text{Hz}$ , ArH); 7,53 (t, 1H,  $J=7,66\text{Hz}$ , ArH); 7,97 (d, 1H,  $J=7,84\text{Hz}$ , ArH); 8,19 (d, 1H,  $J=7,95\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 534.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 575, 1124, 1312, 1574, 1687, 2970, 3304.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Se (382,36): obliczono C, 37,69, H, 4,48, N, 3,66; znaleziono C, 37,66, H, 4,46, N, 3,61.

*2-[(2-hydroksyetylotio)seleno]-N-t-butylobenzenosulfonamid 251e*

Żółte kryształy, wydajność 41%, tt. 83-84°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,21 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,03 (t, 2H, J=5,84Hz, SCH<sub>2</sub>); 3,83 (t, 2H, J=5,78Hz, OCH<sub>2</sub>); 4,94 (s, 1H, NH); 7,37 (t, 1H, J=7,55Hz, ArH); 7,54 (dt, 1H, J=7,89Hz i J=7,65Hz i J=1,41Hz, ArH); 7,98 (dd, 1H, J=7,83Hz i J=1,32Hz, ArH); 8,20 (d, 1H, J=7,88Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 513.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 576, 764, 1121, 1312, 1573, 2971, 3181, 3473.

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>Se (368,37): obliczono C, 39,13, H, 5,20, N, 3,80; znaleziono C, 39,10, H, 5,24, N, 3,77.

*Bis{2-(tiometyleno)seleno}-N-t-butylobenzenosulfonamid} 253*

Żółte kryształy, wydajność 93%, 146-148°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,20 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,94 (s, 1H, NH); 7,36 (dt, 1H, J=7,62Hz i J=7,37Hz i J=1,07Hz, ArH); 7,52 (dt, 1H, J=7,98Hz i J=1,49Hz, ArH); 7,97 (dd, 1H, J=7,75Hz i J=1,41Hz, ArH); 8,13 (dd, 1H, J=7,95Hz i J=0,86Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 501.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 601, 756, 1150, 1325, 1573, 2967, 3301.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>Se<sub>2</sub> (674,68): obliczono C, 39,16, H, 4,78, N, 4,15; znaleziono C, 39,10, H, 4,69, N, 4,10.

## 6.16. Tioliza z użyciem gazowego siarkowodoru.

### a) Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z gazowym siarkowodorem – procedura ogólna

Przygotowano roztwór selenenamidu (1,0 mmol) w dichlorometanie (15 ml, dla **89**, **224**, **225**) lub DMF (15 ml, dla **154**, **228**) i ochłodzono w łaźni lodowej.

W kolbie ssawkowej umieszczono siarczek żelaza(II) i połączono ją poprzez płuczkę napełnioną bezw. chlorkiem wapnia a z kolbą reakcyjną. Do kolby ssawkowej zaopatrzonej we wkraplacz napełniony stęż. roztworem kwasu solnego powoli wkraplano ten kwas. Wydzielający się siarkowódor wprowadzono pod powierzchnię cieczy i mieszając przepuszczano gaz przez 5 min. Z roztworów w dichlorometanie wytrącał się osad, który po odsączeniu i przemyciu eterem był wystarczająco czysty do analizy. Z kolei

mieszanki reakcyjne z DMF wlewano do wody i ekstrahowano produkt octanem etylu (3x10 ml).

*Sulfid di[2-selena(N-fenylkarbamoilo)fenylowy] 248a*

Żółty proszek, wydajność 98%, tt. 209-212°C (z rozkładem).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7,15 (t, 2H, J=7,07Hz, ArH); 7,32-7,50 (m, 10H, ArH); 7,89 (t, 4H, J=6,90Hz, ArH); 7,96 (dd, 1H, J=7,21Hz i J=1,52Hz, ArH); 8,18 (t, 1H, J=7,80Hz, ArH); 10,56 (s, 2H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 691.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 732, 1027, 1330, 1594, 1617, 2971, 3056, 3313.

C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSe<sub>2</sub> (582,43): obliczono C, 53,62, H, 3,46, N, 4,81; znaleziono C, 53,58, H, 3,42, N, 4,78.

*Sulfid di[2-selena(karbamoilo)fenylowy] 248b*

Żółty proszek, wydajność 70%, tt. 182-184°C (z rozkładem).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7,40 (t, 1H, J=7,42Hz, ArH); 7,67 (t, 1H, J=7,88Hz, ArH); 7,83 (s, 1H, NH); 7,99 (d, 1H, J=7,74Hz, ArH); 8,35 (d, 1H, J=8,12Hz, ArH); 8,39 (s, 1H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 696.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 734, 1027, 1398, 1602, 3136, 3437.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>SSe<sub>2</sub> (430,24): obliczono C, 39,08, H, 2,81, N, 6,51; znaleziono C, 38,99, H, 2,78, N, 6,47.

*Sulfid di[2-selena(N-etoksykarbonylometylokarbamoilo)fenylowy] 248d*

Jasnożółty olej, wydajność 95%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,96 (m, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 4,05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,12-4,19 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); 7,34-7,47 (m, 5H, ArH); 7,00-7,71 (m, 2H, ArH); 8,35 (d, 1H, J=8,14Hz, ArH); 9,23 (t, 1H, J=5,76Hz, NH); 9,35 (t, 1H, J=5,66Hz, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 696.

IR (film, ν<sub>max</sub>): 739, 1027, 1538, 1732, 2979, 3432.

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSe<sub>2</sub> (602,42): obliczono C, 43,86, H, 4,02, N, 4,65; znaleziono C, 43,73, H, 3,98, N, 4,56.

*Sulfid di[2-selena(N-n-propylokarbamoilo)fenylowy] 248c*

Żółte kryształy, wydajność 84%, tt. 172-174°C (z rozkładem)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0,86 (t, 3H,  $J=7,49\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 0,92 (t, 3H,  $J=7,34\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,46-1,68 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 3,13-3,33 (m, 4H,  $2\times\text{NCH}_2$ ); 7,29-7,43 (m, 3H, ArH); 7,63-7,69 (m, 2H, ArH); 7,78 (dd, 1H,  $J=7,47\text{Hz}$  i  $J=1,52\text{Hz}$ , ArH); 7,97 (d, 1H,  $J=7,06\text{Hz}$ , ArH); 8,83 (d, 1H,  $J=7,40\text{Hz}$ , ArH); 8,74 (t, 1H,  $J=5,58\text{Hz}$ , NH); 8,87 (t, 1H,  $J=5,53\text{Hz}$ , NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 696.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 734, 1326, 1613, 2929, 3341.

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}_2$  (514,40): obliczono C, 46,70, H, 4,70, N, 5,45; znaleziono C, 46,66, H, 4,68, N, 5,41.

#### *Sulfid di[2-selena(*N*-acetamidokarbamoilo)fenylowy] 248e*

Jasnożółty proszek, wydajność 78%, tt. 118-123°C (z rozkładem).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3,76 (d, 1H,  $J=5,83\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7,03 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 7,31-7,38 (m, 2H, ArH); 7,65 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 8,15 (d, 1H,  $J=7,90\text{Hz}$ , ArH); 8,34 (d, 1H,  $J=7,80\text{Hz}$ , ArH); 8,97 (t, 1H,  $J=5,81\text{Hz}$ , NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 695.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 738, 1291, 1427, 1613, 1688, 3202, 3318, 3410.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{SSe}_2$  (544,34): obliczono C, 39,72, H, 3,33, N, 10,29; znaleziono C, 39,66, H, 3,30, N, 10,23.

#### **b) Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z gazowym siarkowodorem – procedura ogólna**

Reakcję przeprowadzono w analogiczny sposób jak opisano w p. 6.16a. wychodząc z 1 mmol selenenamidu **176** lub **179**. W każdym przypadku uzyskano:

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174*, wydajność 96-98%.

#### **c) Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z gazowym siarkowodorem – procedura ogólna**

Reakcję przeprowadzono w analogiczny sposób jak opisano w p. 6.16a. wychodząc z 1 mmol selenenamidu **188** lub **190**.

*2,2'-Diselenobis(*N*-*n*-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 97%.

*2,2'-Diselenobis(*N*-*t*-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 88%.

### 6.17. Hydroliza selenenamidów w środowisku kwaśnym.

#### a) Hydroliza benzisoselenazol-3(2H)-onów w metanolowym roztworze kwasu solnego – procedura ogólna

Zawiesinę selenenamidu (1mmol) w 10 ml 10% metanolowego roztworu kwasu solnego mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godz. a następnie odsączono osad i oczyszczono przez krystalizację lub na kolumnie chromatograficznej.

*2-[(Metoksykarbonylo)metylo]benzisoselenazol-3(2H)-on 258 (z 225)*

Bezbarwne płytki, wydajność 87%, tt.140-141°C (heksan, lit. 141-145°C<sup>21</sup>).

#### b) Hydroliza 1,3,2-benzodiselenazoli w metanolowym roztworze kwasu solnego – procedura ogólna

Reakcję przeprowadzono w analogiczny sposób jak w p. 6.17a. wychodząc z 1 mmol selenenamidu **176** lub **179**. Bez względu na użyty substrat jedynym produktem reakcji był:

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174*, wydajność 96-97%.

#### c) Hydroliza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli w metanolowym roztworze kwasu solnego – procedura ogólna

Reakcję przeprowadzono w analogiczny sposób jak w p. 6.17a. wychodząc z 1 mmol selenenamidu **188** lub **190**.

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 97%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 88%.

### 6.18. Hydroliza benzisoselenazol-3(2H)-onów w stężonym roztworze kwasu solnego – procedura ogólna.

Benzisoselenazol-3(2H)-on (1 mmol) i stężony wodny roztwór kwasu solnego (5 ml) ogrzewano przez 2 godz. w temperaturze wrzenia mieszaniny. Następnie odsączono osad i oczyszczono na drodze krystalizacji.

*Kwas 2,2'-diselenobisbenzoesowy 176 (z 154)*

Żółte pryzmy wydajność 80%, tt. 302-305°C (dioksan, lit. 300–303 °C<sup>146</sup>, 297 °C<sup>183</sup>)

## 6.19. Hydroliza selenenamidów w środowisku zasadowym.

### a) Hydroliza benzisoselenazol-3(2*H*)-onów w metanolowym roztworze NaOH – procedura ogólna

Zawiesinę selenenamidu (1mmol) w 10 ml 10% metanolowego roztworu wodorotlenku sodu mieszano w temperaturze pokojowej przez 24 godz. a następnie zakwaszono roztwór rozcieńczonym kwasem solnym do pH 4 i odsączono wydzielony osad, który oczyszczono przez krystalizację lub na kolumnie chromatograficznej.

#### *Diselenid bis[2-(*N*-*n*-propylokarbamoilo)fenylowy] 258*

Jasnożółty proszek, wydajność 90%, tt. 225-228°C (metanol)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,00 (t, 3H, *J*=7,38Hz, CH<sub>3</sub>); 1,76 (qd, 2H, *J*=14,65Hz i *J*=7,35Hz i *J*=7,38Hz, CH<sub>2</sub>); 3,81-3,86 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>); 7,36-7,45 (m, 2H, ArH); 7,55-7,66 (m, 2H, ArH); 8,04 (d, 1H, *J*=8,04Hz, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 454.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 688, 1254, 1448, 1624, 2925, 3275.

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (482,34): obliczono C, 49,80, H, 5,02, N, 5,81; znaleziono C, 49,92, H, 4,90, N, 5,66.

*Diselenid bis[2-(*N*-fenylokarbamoilo)fenylowy] 93*, wydajność 92%.

*Diselenid bis[2-(*N*-karboksymetylokarbamoilo)fenylowy] 246*, wydajność 34-74%.

### b) Hydroliza 1,3,2-benzodiselenazoli w metanolowym roztworze NaOH – procedura ogólna

Reakcję przeprowadzono w analogiczny sposób jak w p. 6.19a. wychodząc z 1 mmol selenenamidu **176** lub **179**.

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174*, wydajność 91-98%.

### c) Hydroliza 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli w metanolowym roztworze NaOH – procedura ogólna

Reakcję przeprowadzono w analogiczny sposób jak w p. 6.19a. wychodząc z 1 mmol selenenamidu **188** lub **190**.

*2,2'-Diselenobis(*N*-*n*-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 90%.

*2,2'-Diselenobis(*N*-*t*-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 94%.



## 6.20. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z fenylohydrazyną – procedura ogólna.

Do mieszanego roztworu benzisoselenazol-3(2H)-onu (1 mmol) w dichlorometanie (20 ml) wkropiono fenylohydrazynę (0,11 g, 1 mmol) i kontynuowano reakcję przez 24 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a z pozostałości wyizolowano produkt stosując chromatografię kolumnową (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

*Diselenid bis[2-(N-fenylokarbamoilo)fenylowy] 93*, wydajność 89%.

*Diselenid bis(2-karbamoilofenylowy) 245*, wydajność 90%.

### *2-(Fenyloseleno)-N-n-propylobenzamid 266*

Jasnożółte igły, wydajność 78%, tt. 78-79°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,98 (t, 3H, J=7,40Hz, CH<sub>3</sub>), 1,62 (sext, 2H, J=7,30Hz, CH<sub>2</sub>), 3,40 (q, 2H, J=7,30Hz, CH<sub>2</sub>), 6,34 (br, 1H, NH), 7,05-7,07 (m, 1H, ArH), 7,12-7,15 (m, 2H, ArH), 7,34-7,36 (m, 3H, ArH), 7,48-7,50 (m, 1H, ArH), 7,61 (dd, 2H, J=5,40Hz i J=1,50Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 449.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 744, 1530, 1627, 2957, 3310.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NOSe (318,27): obliczono C 60,38, H 5,38, N 4,40; znaleziono C 60,40, H 5,30, N 4,35.

### *2-(Fenyloseleno)-N-(etoksykarbonylometylo)benzamid 267*

Żółty olej, wydajność 14%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,32 (t, 3H, J=7,14Hz, CH<sub>3</sub>); 4,24-4,31 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>); 6,69 (s, 1H, NH); 7,03-7,07 (m, 1H, ArH); 7,19 (dd, 2H, J=5,88Hz i J=3,29Hz, ArH); 7,34-7,40 (m, 3H, ArH); 7,59 (dd, 1H, J=5,58Hz i J=3,65Hz, ArH); 7,65 (dd, 2H, J=7,16Hz i J=1,85Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 362.

IR (film, ν<sub>max</sub>): 742, 1203, 1476, 1651, 1747, 2982, 3350.

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>Se (362,28): obliczono C, 56,36, H, 4,73, N, 3,87; znaleziono C, 56,30, H, 4,68, N, 3,80.

### *Diselenid bis[2-(etoksykarbonylometylo)karbamoilofenylowy] 264*

Żółte kryształy, wydajność 70%, tt. 131-135°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,31 (t, 3H, J=7,14Hz, CH<sub>3</sub>); 4,22-4,29 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>); 6,98 (s, 1H, NH); 7,21-7,28 (m, 2H, ArH); 7,60 (dd, 1H, J=6,00Hz i J=1,56Hz, ArH); 7,85 (dd, 1H, J=6,87Hz i J=1,11Hz, ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 452.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 745, 1204, 1640, 1743, 2987, 3064, 3330.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{Se}_2$  (570,36): obliczono C, 46,33, H, 4,24, N, 4,91; znaleziono C, 46,25, H, 4,22, N, 4,89.

#### *Diselenid bis(2-acetamidokarbamoilofenylowy) 265*

Zielonożółty proszek, wydajność 90%, tt. 118-120°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 3,86 (d, 2H,  $J=5,77\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7,11 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 7,34 (t, 1H,  $J=7,39\text{Hz}$ , ArH); 7,40 (t, 1H,  $J=7,59\text{Hz}$ , ArH); 7,48 (s, 1H,  $\text{NH}_2$ ); 7,68 (d, 1H,  $J=7,81\text{Hz}$ , ArH); 7,91 (d, 1H,  $J=7,54\text{Hz}$ , ArH); 8,98 (t, 1H,  $J=5,76\text{Hz}$ , NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 445.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 737, 1303, 1530, 1626, 1675, 3139, 3314.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}_2$  (512,28): obliczono C, 42,20, H, 3,54, N, 10,94; znaleziono C, 42,12, H, 3,49, N, 10,79.

## **6.21. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z t-butylohydrazyną**

### **– procedura ogólna.**

Do mieszaniny benzisoselenazol-3(2H)-onu (1 mmol) z chlorowodorkiem t-butylohydrazyny (0,12 g, 1 mmol) w dichlorometanie (20 ml) lub DMF (dla **154** i **228**) wkroplono trietyloaminę (0,10 g, 1 mmol) i mieszano przez 24 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano rozpuszczalnik a do pozostałości dodano 10 ml wody i produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x5 ml). Po wysuszeniu ekstraktu nad  $\text{MgSO}_4$  i usunięciu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (eluent  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

#### *2-(t-Butyloselena)benzanilid 268*

Kremowe pryzmy, wydajność 30%, tt. 64-66°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,40 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 7,15 (t, 1H,  $J=7,42\text{Hz}$ , ArH); 7,35-7,43 (m, 3H, ArH); 7,52 (dt, 1H,  $J=7,70\text{Hz}$  i  $J=7,59\text{Hz}$  i  $J=1,43\text{Hz}$ , ArH); 7,69 (d, 2H,  $J=7,68\text{Hz}$ , ArH); 7,78 (dd, 1H,  $J=7,57\text{Hz}$  i  $J=1,23\text{Hz}$ , ArH); 8,10 (dd, 1H,  $J=7,75\text{Hz}$  i  $J=1,51\text{Hz}$ , ArH); 9,64 (s, 1H, NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 504.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 748, 1198, 1655, 1757, 2950, 3282.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NOSe}$  (332,30): obliczono C, 61,45, H, 5,76, N, 4,22; znaleziono C, 61,38, H, 5,72, N, 4,17.

*2-(t-Butyloseleno)-N-n-propylobenzamid 269*

Bezbarwne płytki, wydajność 47%, tt. 67-69°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,03 (t, 3H, *J*=7,40Hz, CH<sub>3</sub>); 1,39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,67 (dt, 2H, *J*=14,53Hz i *J*=14,65Hz i *J*=7,35Hz, CH<sub>2</sub>); 3,43 (dd, 2H, *J*=12,84Hz i *J*=7,12Hz, NCH<sub>2</sub>); 7,13 (s, 1H, NH); 7,33 (dt, 1H, *J*=7,49Hz i *J*=7,47Hz i *J*=1,66Hz, ArH); 7,48 (dt, 1H, *J*=7,61Hz i *J*=7,55Hz i *J*=1,40Hz, ArH); 7,71 (dd, 1H, *J*=7,59Hz i *J*=1,37Hz, ArH); 7,89 (dd, 1H, *J*=7,69Hz i *J*=1,63Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 298.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 739, 1152, 1548, 1636, 2956, 3068, 3240.

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>1</sub>OSe (298,28): obliczono C, 56,37, H, 7,10, N, 4,70; znaleziono C, 56,32, H, 7,04, N, 4,66.

*2-(t-Butyloseleno)-N-(acetamido)benzamid 271*

Pomarańczowy proszek, wydajność 90%, tt. 139-142°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,33 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,75 (d, 2H, *J*=5,93Hz, CH<sub>2</sub>); 7,26 (s, 1H, NH<sub>2</sub>); 7,28 (s, 1H, NH<sub>2</sub>); 7,38-7,43 (m, 1H, ArH); 7,46-7,48 (m, 2H, ArH); 7,67 (d, 1H, *J*=6,68Hz, ArH); 8,51 (t, 1H, *J*=5,87Hz, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 497.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 773, 1151, 1651, 1695, 2955, 3059, 3220, 3378.

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Se (313,25): obliczono C, 49,84, H, 5,79, N, 8,94; znaleziono C, 49,78, H, 5,73, N, 8,90.

*Diselenid bis[2-(N-fenylokarbamoilo)fenylo] 93*, wydajność 60%.

*Diselenid bis(2-karbamoilofenylo] 245*, wydajność 95%.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenylo] 258*, wydajność 50%.

*Diselenid bis[2-(etoksykarbonylometylo)karbamoilofenylo] 264*, wydajność 84%.

## **6.22. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z metylohydrazyną – procedura ogólna.**

Reakcję przeprowadzono w sposób analogiczny do procedury 6.20, z tą różnicą, że użyto metylohydrazyny (0,05 g, 1 mmol).

*2-(Metyloseleno)-N-n-propylobenzamid 272*

Biały proszek, wydajność 27%, tt. 80-82°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,92 (t, 3H,  $J=7,41\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,53-1,67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,19 (s, 3H,  $\text{SeCH}_3$ ); 6,13 (s, 1H, NH); 7,15 (t, 1H,  $J=7,39\text{Hz}$ , ArH); 7,26 (t, 1H,  $J=7,59\text{Hz}$ , ArH); 7,34 (d, 1H,  $J=7,87\text{Hz}$ , ArH); 7,40 (d, 1H,  $J=7,60\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 221.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 745, 1317, 1629, 2958, 3050, 3323.

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NOSe}$  (256,20): obliczono C, 51,57, H, 5,90, N, 5,47; znaleziono C, 51,52, H, 5,84, N, 5,44.

### *2-(Metyloselena)-N-(etoksykarbonylometylo)benzamid 273*

Biały proszek, wydajność 55%, tt. 58-60°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,32 (t, 3H,  $J=7,15\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,28 (s, 3H,  $\text{SeCH}_3$ ); 4,23-4,30 (m, 4H,  $\text{OCH}_2$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 4,68 (s, 1H, NH); 7,28 (t, 1H,  $J=7,39\text{Hz}$ , ArH); 7,38 (t, 1H,  $J=7,51\text{Hz}$ , ArH); 7,44 (d, 1H,  $J=7,87\text{Hz}$ , ArH); 7,58 (d, 1H,  $J=7,65\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 228.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 746, 1205, 1541, 1634, 1744, 2987, 3321.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Se}$  (300,21): obliczono C, 48,01, H, 5,04, N, 4,67; znaleziono C, 47,94, H, 5,00, N, 4,63.

*Diselenid bis[2-(N-fenylokarbamoilo)fenylowy] 93*, wydajność 98%.

*Diselenid bis(2-karbamoilofenylowy) 245*, wydajność 95%.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenylowy] 258*, wydajność 72%.

*Diselenid bis[2-(etoksykarbonylometylo)karbamoilofenylowy] 264*, wydajność 65%.

*Diselenid bis[2-(N-acetamidokarbamoilo)fenylowy] 265*, wydajność 99%.

## **6.23. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z *N,N*-dimetylohydrazyną – procedura ogólna.**

Reakcję przeprowadzono w sposób analogiczny do procedury 6.20, z tą różnicą, że użyto *N,N*-dimetylohydrazyny (0,06 g, 1 mmol).

### *2-(Metyloselena)-N-(etoksykarbonylometylo)benzamid 273*

Biały proszek, wydajność 17%, tt. 58-60°C.

*Diselenid bis[2-(N-fenylokarbamoilo)fenylowy] 93*, wydajność 98%.

*Diselenid bis(2-karbamoilofenylowy) 245*, wydajność 99%.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenylowy] 258*, wydajność 72%.

*Diselenid bis[2-(etoksykarbonylometylo)karbamioilofenylo] 264*, wydajność 61%.

*Diselenid bis[2-(N-acetamidokarbamoilo)fenylo] 265*, wydajność 99%.

#### **6.24. Reakcja 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu z *N,N'*-dimetylohydrazyną.**

W kolbie umieszczono 0,24 g (1 mmol) 2-*n*-propylobenzisoselenazol-3(2*H*)-onu, 0,13 g (1 mmol) dichlorowodoru *N,N'*-dimetylohydrazyny i 20 ml dichlorometanu. Do mieszaniny dodano 0,20 g trietyloaminy (2 mmol) i przepuszczając azot mieszano w sumie przez 96 godz. Następnie odparowano rozpuszczalnik a pozostałość krystalizowano z metanolu. Uzyskano 0,22 g diselenidu bis[2-(*N-n*-propylokarbamolio)fenylo] o tt. 230-234°C (wydajność 95%).

#### **6.25. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z fenylhydrazyną - procedura ogólna.**

Do roztworu 1,3,2-benzodiselenazolu (1 mmol) w dichlorometanie (20 ml) dodano fenylhydrazyny (0,22 g, 2 mmol) i mieszano przez 60 min. w temperaturze pokojowej. Następnie odsączono osad, przemyto dichlorometanem i wysuszono.

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174*, wydajność 95-98%.

#### **6.26. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z *t*-butylohydrazyną - procedura ogólna.**

Do mieszaniny 1,3,2-benzodiselenazolu (1 mmol) z chlorowodorkiem *t*-butylohydrazyny (0,24 g, 2 mmol) w dichlorometanie (20 ml) wkroplono trietyloaminę (0,20 g, 2 mmol) i mieszano przez 24 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano rozpuszczalnik a do pozostałości dodano 10 ml wody i produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x5 ml). Po wysuszeniu ekstraktu nad MgSO<sub>4</sub> i usunięciu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksan 1:1).

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174*, wydajność 40-45%.

*Diselenid bis[2-(*t*-butyloseleno)fenylo] 274*

Żółty olej, wydajność 48-55%.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,90 (s, 9H, C(CH $_3$ ) $_3$ ); 7,21 (t, 1H,  $J=7,36\text{Hz}$ , ArH); 7,32 (t, 1H,  $J=7,54\text{Hz}$ , ArH); 7,51 (d, 1H,  $J=7,92\text{Hz}$ , ArH); 7,56 (d, 1H,  $J=7,29\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 426 (SeBu $^t$ ); 487 (SeSe).

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 747, 1149, 1434, 2953, 3047.

C $_{20}$ H $_{26}$ Se $_4$  (582,26): obliczono C, 41,26, H, 4,50; znaleziono C, 41,17, H, 4,44.

### **6.27. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z metylohydrazyną – procedura ogólna.**

Reakcję przeprowadzono w sposób analogiczny do procedury 6.25, z tą różnicą, że użyto metylohydrazyny (0,12 g, 2 mmol).

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174*, wydajność 10-70%.

*Diselenid bis[2-(metyloseleno)fenylowy] 275*

Żółty olej, wydajność 16-78%.

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ): 1,55 (s, 3H, CH $_3$ ); 7,03-7,17 (m, 2H, ArH); 7,43-7,71 (m, 2H, ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (CDCl $_3$ ,  $\delta$ ): 194 (SeCH $_3$ ); 454 (SeSe).

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 743, 1013, 1434, 1561, 2923, 3046.

C $_{14}$ H $_{14}$ Se $_2$  (498,10): obliczono C, 33,76, H, 2,83; znaleziono C, 33,56, H, 2,70.

### **6.28. Reakcje 1,3,2-benzodiselenazoli z *N,N*-dimetylohydrazyną – procedura ogólna.**

Reakcję przeprowadzono w sposób analogiczny do procedury 6.25, z tą różnicą, że użyto *N,N*-dimetylohydrazyny (0,26 g, 2 mmol).

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174*, wydajność 60-71%.

*Diselenid bis[2-(metyloseleno)fenylowy] 275*

Żółty olej, wydajność 20-37%.

### **6.29. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z fenylohydrazyną – procedura ogólna.**

Do roztworu 1,1-ditlenku 1,3,2-benzotiaselenazolu (1 mmol) w dichlorometanie (20 ml) wkroplono fenylohydrazynę (0,11 g, 1 mmol) i mieszano w temperaturze pokojowej przez

24 godz. Następnie odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

*2-(Fenyloseleno)-N-n-propylobenzenosulfonamid 276*

Jasnożółty olej, wydajność 17%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,93 (t, 3H, *J*=7,40Hz, CH<sub>3</sub>), 1,50-1,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,94 (dd, 2H, *J*=13,49Hz i *J*=6,82Hz, CH<sub>2</sub>), 5,48 (t, 1H, *J*=6,01Hz, NH), 7,20 (dd, 1H, *J*=7,61Hz i *J*=1,37Hz, ArH), 7,32 (ddd, 2H, *J*=9,67Hz i *J*=7,53Hz i *J*=1,54Hz, ArH), 7,42 (t, 2H, *J*=7,31Hz, ArH), 7,46 (t, 1H, *J*=7,30 Hz, ArH), 7,62 (d, 2H, *J*=6,94Hz, ArH), 8,05 (dd, 1H, *J*=7,42 *J*=1,84 Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 437.

IR (film, ν<sub>max</sub>): 743, 1161, 1327, 1443, 2965, 3058, 3310.

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>SSe (354,33): obliczono C 50,85, H 4,84, N 3,95, S 9,05; znaleziono C 50,81, H 4,80, N 3,91, S 9,01.

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 78%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 87%.

### **6.30. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z *t*-butylohydrazyną – procedura ogólna.**

Do mieszaniny 1,1-ditlenku 1,3,2-benzotiaselenazolu (1 mmol) z chlorowodorkiem *t*-butylohydrazyny (0,24 g, 2 mmol) w dichlorometanie (20 ml) wkroplono trietyloaminę (0,20 g, 2 mmol) i mieszano przez 24 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano rozpuszczalnik a do pozostałości dodano 10 ml wody i produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x5 ml). Po wysuszeniu ekstraktu nad MgSO<sub>4</sub> i usunięciu rozpuszczalnika produkt oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 89%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 92%.

### **6.31. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z metylohydrazyną – procedura ogólna.**

Reakcję przeprowadzono w sposób analogiczny do procedury 6.29, z tą różnicą, że użyto metylohydrazyny (0,05 g, 1 mmol).

*2-(Metyloseleno)-N-n-propylobenzenosulfonamid 277*

Bezbarwny olej, wydajność 47%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,85 (t, 3H,  $J=7,40\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,39-1,50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,40 (s, 3H,  $\text{SeCH}_3$ ); 2,82 (dd, 2H,  $J=13,40\text{Hz}$  i  $J=6,91\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 5,45 (s, 1H, NH); 7,33 (dt, 1H,  $J=7,53\text{Hz}$  i  $J=7,28\text{Hz}$  i  $J=1,41\text{Hz}$ , ArH); 7,46 (dt, 1H,  $J=7,87\text{Hz}$  i  $J=7,53\text{Hz}$  i  $J=1,53\text{Hz}$ , ArH); 7,53 (dd, 1H,  $J=7,83\text{Hz}$  i  $J=1,19\text{Hz}$ , ArH); 8,00 (dd, 1H,  $J=7,76\text{Hz}$  i  $J=1,51\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 299.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 726, 1126, 1426, 2963, 3058, 3305.

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SSe}$  (292,26): obliczono C, 41,10, H, 5,17, N, 4,79; znaleziono C, 41,02, H, 5,12, N, 4,75.

*2-(Metyloseleno)-N-t-butylobenzenosulfonamid 278*

Bezbarwne pryzmy, wydajność 53%, tt. 120-122°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,18 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2,40 (s, 3H,  $\text{SeCH}_3$ ); 5,46 (s, 1H, NH); 7,32 (dt, 1H,  $J=7,83\text{Hz}$  i  $J=7,79\text{Hz}$  i  $J=1,10\text{Hz}$ , ArH); 7,43 (dt, 1H,  $J=7,79\text{Hz}$  i  $J=7,65\text{Hz}$  i  $J=1,48\text{Hz}$ , ArH); 7,52 (d, 1H,  $J=7,84\text{Hz}$ , ArH); 8,04 (dd, 1H,  $J=7,86\text{Hz}$  i  $J=1,38\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 218.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 763, 998, 1146, 1310, 1426, 2973, 3283.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SSe}$  (306,28): obliczono C, 43,13, H, 5,59, N, 4,57; znaleziono C, 43,10, H, 5,56, N, 4,50.

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 40%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 39%.

### 6.32. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z *N,N*-dimetylohydrazyną – procedura ogólna.

Reakcję przeprowadzono w sposób analogiczny do procedury 6.29, z tą różnicą, że użyto *N,N*-dimetylohydrazyny (0,06 g, 1 mmol).

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 86%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 90%.



### 6.33. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów, 1,3,2-benzodiselenazoli i 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z diizopropylamidkiem litu – procedura ogólna.

W kolbie o poj. 50 ml umieszczono roztwór selenenamidu (1 mmol) w bezwodnym THF (20 ml) i przepuszczając azot ochłodzono zawartość do -78°C. Następnie wkroplono LDA (0,55 ml, 1 mmol, roztwór 1,8M) i kontynuowano reakcję przez 2 godz. w tej temperaturze. Po tym czasie usunięto łaźnię chłodzącą i mieszano zawartość kolby przez 24 godz. w temperaturze pokojowej. Na drugi dzień wylano roztwór do wody a produkty reakcji odsączono lub wyekstrahowano dichlorometanem i oczyszczono przez krystalizację.

*Diselenid bis[2-(N-fenylkarbamoilo)fenylowy] 93*, wydajność 20%.

*Diselenid bis(2-karbamoilofenylowy) 245*, wydajność 21%.

*Diselenid bis[2-(etoksykarbonylometylo)karbamoilofenylowy] 264*, wydajność 19%.

*Diselenid bis[2-(N-acetamidokarbamoilo)fenylowy] 265*, wydajność 18%.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenylowy] 258*, wydajność 20%.

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy) 174* (z **176** i **179**), wydajność 98%.

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 23%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 22%.

### 6.34. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym – procedura ogólna.

W kolbie kulistej umieszczono wiórki magnezowe (0,029 g, 1,2 mmol), bezwodny eter dietylowy (5 ml) i kryształek jodu. Po 5 min. dodano świeżo destylowanego bromku *n*-butylu (0,16 g, 1,2 mmol) i lekko ogrzewano do czasu rozтворzenia magnezu. Następnie wsypano w jednej porcji selen (0,096 g, 1,2 mmol) i intensywnie mieszając ogrzewano do zakończenia reakcji. Tak przygotowany odczynnik ochłodzono w łaźni lodowej i przepuszczając wolny strumień azotu wkroplono roztwór benzisoselenazol-3(2H)-onu (1 mmol) w suchym eterze dietylowym (50 ml). Czas reakcji wynosił 3 godz. Następnie wylano zawartość kolby do wody zawierającej kilka kropel stężonego kwasu solnego. Produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x5ml). Ekstrakt wysuszono nad MgSO<sub>4</sub>, odparowano rozpuszczalnik a produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

*Diselenid [2-(N-fenylokarbamoilo)fenylo]n-butylowy 294*

Żółte igły, wydajność 25%, tt. 210-214°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,87 (t, 3H, J=7,35Hz, CH<sub>3</sub>); 1,33-1,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,64-1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,92 (t, 2H, J=7,42Hz, SeCH<sub>2</sub>); 7,17 (t, 1H, J=7,42Hz, ArH); 7,29-7,40 (m, 3H, ArH); 7,48 (t, 1H, J=7,67Hz, ArH); 7,61-7,66 (m, 3H, ArH); 7,85 (s, 1H, NH); 8,26 (d, 1H, J=8,05Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 269 (BuSe); 485 (ArSe).

IR (KBr): 752, 1323, 1519, 1653, 2957, 3058, 3295.

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NOSe<sub>2</sub> (411,27): obliczono C, 49,65, H, 4,66, N, 3,41; znaleziono C, 49,60, H, 4,61, N, 3,33.

*Diselenid [2-(N-n-propylokarbamolio)fenylo]n-butylowy 292*

Żółty olej, wydajność 76%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,80 (t, 3H, J=7,40Hz, CH<sub>3</sub>); 0,92 (t, 3H, J=7,08Hz, CH<sub>3</sub>); 1,26-1,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,55-1,67 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); 2,83 (t, 2H, J=7,24Hz, SeCH<sub>2</sub>); 3,36 (dd, 2H, J=13,66Hz i J=6,58Hz, NCH<sub>2</sub>); 6,17 (s, 1H, NH); 7,14-7,19 (m, 1H, ArH); 7,34 (d, 1H, J=8,00Hz, ArH); 7,37-7,42 (m, 1H, ArH); 8,15 (d, 1H, J=8,02Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 259 (BuSe); 490 (ArSe).

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 783, 1678, 2978, 3032, 3378.

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NOSe<sub>2</sub> (377,24): obliczono C, 44,57, H, 5,61, N, 3,71; znaleziono C, 44,51, H, 5,59, N, 3,68.

*Diselenid [2-(N-etoksykarbonylometylo)fenylo]n-butylowy 295*

Pomarańczowy olej, wydajność 10%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,87 (t, 3H, J=7,37Hz, CH<sub>3</sub>); 1,32 (t, 3H, J=7,17Hz, CH<sub>3</sub>); 1,66-1,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,90 (t, 2H, J=6,48Hz, SeCH<sub>2</sub>); 4,23-4,28 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>); 6,80 (s, 1H, NH); 7,27 (t, 1H, J=7,79Hz, ArH); 7,45 (t, 1H, J=7,67Hz, ArH); 7,59 (d, 1H, J=7,66Hz, ArH); 8,24 (d, 1H, J=8,06Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 256 (BuSe); 493 (ArSe).

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 739, 1201, 1530, 1633, 1740, 2959, 3054, 3354.

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Se<sub>2</sub> (421,25): obliczono C, 42,77, H, 5,02, N, 3,33; znaleziono C, 42,67, H, 4,98, N, 3,29.

*Diselenid di-n-butylowy 293*

Żółty olej, wydajność 35-70%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,89-0,96 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,36-1,48 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 1,60-1,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,53-2,58 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 2,90-2,95 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 307 (lit. 292<sup>241</sup>).

*Diselenid bis[2-(N-fenylokarbamoilo)fenylowy] 93*, wydajność 38%.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenylowy] 258* (z rozkładu **292**), wydajność 89%.

*Diselenid bis[2-(etoksykarbonylometylo)karbamoilofenylowy] 264*, wydajność 71%.

### 6.35. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z bromkiem *n*-butyloselenomagnezowym – procedura ogólna.

Reakcję przeprowadzono w analogiczny sposób jak podano w p. 6.34. Użyto 1 mmol 1,1-ditlenku 1,3,2-benzotiaselenazolu.

*Diselenid 2-(N-n-propylobenzenosulfonamidowo)-n-butyłowy 296*

Żółte ciało stałe o konsystencji wosku, wydajność 15%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,82-0,93 (m, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ); 1,37-1,48 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ); 1,64-1,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,84 (dd, 2H,  $J=13,62\text{Hz}$  i  $J=6,76\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,92 (t, 1H,  $J=7,04\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,01 (t, 1H,  $J=7,38\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5,07 (t, 1H,  $J=6,57\text{Hz}$ , NH); 7,35 (t, 1H,  $J=7,55\text{Hz}$ , ArH); 7,49 (t, 1H,  $J=7,65\text{Hz}$ , ArH); 7,91 (d, 1H,  $J=7,71\text{Hz}$ , ArH); 8,15 (d, 1H,  $J=7,94\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 322 (SeBu); 437 (SeAr).

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 578, 754, 1156, 1317, 1442, 1572, 2963, 3055, 3313.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SSe}_2$  (413,30): obliczono C, 37,38, H, 5,12, N, 3,39; znaleziono C, 37,33, H, 5,09, N, 3,36.

*Diselenid 2-(N-t-butylobenzenosulfonamidowo)-n-butyłowy 297*

Jasnożółte igły, wydajność 28%, tt. 199-200°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,88 (t, 3H,  $J=7,31\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,19 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,40 (dd, 2H,  $J=14,88\text{Hz}$  i  $J=7,46\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1,64-1,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,99-3,04 (m, 2H,  $\text{SeCH}_2$ ); 5,08 (s, 1H, NH); 7,33 (dt, 1H,  $J=7,62\text{Hz}$  i  $J=7,42\text{Hz}$  i  $J=1,07\text{Hz}$ , ArH); 7,46 (dt, 1H,  $J=7,57\text{Hz}$  i  $J=7,44\text{Hz}$  i  $J=1,46\text{Hz}$ , ArH); 7,96 (dd, 1H,  $J=7,79\text{Hz}$  i  $J=1,49\text{Hz}$ , ArH); 8,13 (dd, 1H,  $J=7,91\text{Hz}$  i  $J=1,05\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 321 (SeBu); 436 (SeAr).

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 575, 768, 1145, 1312, 1440, 1574, 2971, 3058, 3304.

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SSe}_2$  (427,32): obliczono C, 39,35, H, 5,43, N, 3,28; znaleziono C, 39,33, H, 5,39, N, 3,22.

*Diselenid di-n-butyłowy 293*

Żółty olej, wydajność 70-80% (dane spektroskopowe w p. 6.33).

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 80%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 69%.

### **6.36. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów z bromkiem fenyloselenomagnezowym – procedura ogólna.**

W kolbie kulistej umieszczono wiórki magnezowe (29 mg, 1,2 mmol), bezwodny eter dietylowy (5 ml) i kryształek jodu. Po 5 min. dodano świeżo destylowanego bromobenzenu (0,19 g, 1,2 mmol) i lekko ogrzewano do czasu roztworzenia magnezu. Następnie wsypano w jednej porcji selen (96 mg, 1,2 mmol) i intensywnie mieszając ogrzewano aż cały selen przereaguje. Tak przygotowany odczynnik ochłodzono w łaźni lodowej i przepuszczając wolny strumień azotu wkroplono roztwór benzisoselenazol-3(2H)-onu w suchym eterze dietylowym. Czas reakcji wynosił 3 godz. Następnie wylano zawartość kolby do wody zawierającej kilka kropel stężonego kwasu solnego. Produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x5ml). Ekstrakt wysuszono nad MgSO<sub>4</sub>, odparowano rozpuszczalnik a produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). W zależności od użytego substratu uzyskano:

*Diselenid difenyłowy 299*

Żółte pryzmy, wydajność >90%, tt. 57-58°C (lit. 59-61°C)

*Diselenid bis[2-(N-fenylokarbamoilo)fenyłowy] 93*, wydajność 94%.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenyłowy] 258*, wydajność 96%.

*Diselenid bis[2-(etoksykarbonylometylo)karbamoilofenyłowy] 264*, wydajność 90%.

### **6.37. Reakcje 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli z bromkiem fenyloselenomagnezowym – procedura ogólna.**

Reakcję przeprowadzono w analogiczny sposób jak podano w p. 6.36. Użyto 1 mmol 1,1-ditlenku 1,3,2-benzotiaselenazolu.

*Diselenid difenyłowy 299*, wydajność >70%.

*Diselenid 2-(N-n-propylobenzenosulfonamidowo)-fenyłowy 300a*

Żółty olej, wydajność 19%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,89 (t, 3H,  $J=7,76\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,44-1,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,91 (dd, 2H,  $J=12,31\text{Hz}$  i  $J=5,95\text{Hz}$ ,  $\text{NCH}_2$ ); 5,02 (s, 1H, NH); 7,25 (m, 4H, ArH); 7,30-7,46 (m, 2H, ArH); 7,57-7,62 (m, 3H, ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 422 (SePh); 425 (SeAr).

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 589, 739, 1160, 1327, 1438, 1573, 2965, 3056, 3304.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SSe}_2$  (433,29): obliczono C, 41,58, H, 3,95, N, 3,23; znaleziono C, 41,53, H, 3,93, N, 3,20.

*Diselenid 2-(N-t-butylobenzenosulfonamidowo)-fenyłowy 300b*

Żółty proszek, wydajność 29%, tt. 92-93°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,09 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 5,05 (s, 1H, NH); 7,24-7,26 (m, 3H, ArH); 1,59-1,62 (m, 3H, ArH); 1,85-1,89 (m, 1H, ArH); 7,96 (dd, 1H,  $J=7,80\text{Hz}$  i  $J=1,49\text{Hz}$ , ArH); 8,08 (dd, 1H,  $J=7,92\text{Hz}$  i  $J=1,09\text{Hz}$ , ArH);

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 413 (SePh); 447 (SeAr).

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 577, 759, 1148, 1305, 1437, 1573, 2968, 3050, 3227.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SSe}_2$  (447,31): obliczono C, 42,96, H, 4,28, N, 3,13; znaleziono C, 42,90, H, 4,24, N, 3,09.

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid) 254*, wydajność 70%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid) 255*, wydajność 78%.

### **6.38. Reakcje 2-n-propylobenzizoselenazol-3(2H)-onu z solami typu $\text{PhX}\cdot\text{Li}^+$ ( $\text{X}=\text{Se},\text{Te}$ ).**

W kolbie kulistej o poj. 50 ml umieszczono świeżo destylowany bromobenzen (0,19 g, 1,2 mmol) i bezwodny THF (15 ml). Ochłodzono roztwór do  $-78^\circ\text{C}$  i wkroplono roztwór *n*-butylolitu (0,75 ml, 1,6M w heksanie). Wszystkie czynności przeprowadzono w atmosferze azotu. Następnie mieszano zawartość kolby przez 30 min. poczym pozwolono mieszaninie osiągnąć temp.  $0^\circ\text{C}$ . Do roztworu fenylołitu wsypano w jednej porcji selen (0,09 g, 1,2 mmol) lub tellur (0,15 g, 1,2 mmol) i mieszano aż do zaniku osadu. W międzyczasie przygotowano roztwór 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2H)-onu (0,24 g, 1 mmol) w bezwodnym THF (10 ml) i wkroplono go do kolby z solą litową. Kontynuowano reakcję przez 24 godz. w temp. pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną wylano do wody (50

ml) a produkty ekstrahowano dichlorometanem (3x5 ml) i oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

*Diselenid difenylowy 299*, wydajność 95%.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenylowy] 258*, wydajność 96%.

### **6.39. Reakcje 2-n-propylobenzisoselenazol-3(2H)-onu z solami typu PhX·Li<sup>+</sup> (X=O,S).**

W kolbie umieszczono roztwór fenolu (1,1 g, 12 mmol) lub tiofenolu (1,3 g, 12 mmol) w bezwodnym THF (30 ml) i dodano litu (0,083 g). Kolbę przepłukano azotem i zaopatrzone w zamknięcie olejowe. Mieszano przez 24 godz. do czasu roztworzenia się metalu. Następnie pobrano 1/10 część tak przygotowanego roztworu soli i wkroplono do roztworu 2-n-propylobenzisoselenazol-3(2H)-onu w bezwodnym THF (10 ml). Mieszano przez 24 godz. poczym wylano zawartość kolby do wody (20 ml). Po ekstrakcji produktu dichlorometanem (3x5 ml) oczyszczano go stosując chromatografię kolumnową (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### *2-(Tiofenyloseleno)-N-n-propylobenzamid 301*

Jasnożółty olej, wydajność 10%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,00 (t, 3H, J=7,41Hz, CH<sub>3</sub>); 1,67 (dd, 2H, J=14,57Hz i J=7,32Hz, CH<sub>2</sub>); 3,45 (dd, 2H, J=13,74Hz i J=6,49Hz, CH<sub>2</sub>); 6,34 (s, 1H, NH); 7,13 (t, 1H, J=7,26Hz, ArH); 7,20-7,29 (m, 3H, ArH); 7,41-7,46 (m, 1H, ArH); 7,52 (dt, 3H, J=8,02Hz i J=7,79Hz i J=0,92Hz, ArH); 8,18 (dd, 1H, J=8,09Hz i J=0,89Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 590.

IR (film, ν<sub>max</sub>): 737, 1025, 1437, 1540, 1617, 2963, 3057, 3346.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NOSSe (350,34): obliczono C, 54,85, H, 4,89, N, 4,00; znaleziono C, 54,80, H, 4,77, N, 3,96.

### **6.40. Reakcje benzisoselenazol-3(2H)-onów, 1,3,2-benzodiselenazoli i 1,1-ditlenków 1,3,2-benzotiaselenazoli ze związkami Grignarda – procedura ogólna.**

W kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zabezpieczoną rurką z chlorkiem wapnia i wkraplacz umieszczono wiórki magnezowe (36 mg, 1,5 mmol lub 73 mg, 3,0 mmol w przypadku **176** i **179**), bezwodny eter dietylowy (5 ml) i kryształek jodu. Następnie wkroplono roztwór bromku alkilowego lub arylowego (1,6 mmol lub 3,2 mmol

w przypadku **176** i **179**) i ogrzewano mieszaninę do czasu rozтворzenia się magnezu. Przygotowano roztwór selenenamidu (1 mmol) w bezwodnym eterze dietylowym (20 ml) i dodawano kroplami do chłodzonego w łaźni lodowej odczynnika Grignarda. Po 60 min. usunięto łaźnię chłodzącą i mieszano jeszcze roztwór przez 2 godz. Następnie wylano zawartość kolby do wody zakwaszonej kwasem solnym. Produkt ekstrahowano dichlorometanem (3x10 ml), warstwę organiczną przemyto wodą i wysuszono. Surowy selenid oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (eluent CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lub CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-heksan 1:1 dla **176** i **179**).

*2-(Butyloselena)-N-fenylobenzamid 302a*

Żółte płytki, wydajność 90%, tt. 93-94°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,88 (t, 3H, J=7,20Hz, CH<sub>3</sub>); 1,40 (sext, 2H, J=7,50Hz, CH<sub>2</sub>); 1,41-1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,92 (t, 2H, J=7,40Hz, CH<sub>2</sub>); 7,14 (t, 1H, J=6,20Hz, ArH); 7,30-7,39 (m, 5H, ArH); 7,55-7,56 (m, 3H, ArH); 8,21 (s, 1H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 301.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3313, 2961, 1598, 737;

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NOSe (332,30): obliczono: C 61,45, H 5,76, N 4,22; znaleziono: C 61,44, H 5,70, N 4,16.

*2-(Fenyloselena)-N-fenylobenzamid 302b*

Bezbarwne płytki, wydajność 86%, tt. 139-141°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,17-7,20 (m, 2H, ArH); 7,36-7,40 (m, 6H, ArH); 7,60-7,64 (m, 5H, ArH); 7,67-7,70 (m, 1H, ArH); 7,85 (s, 1H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 447.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3326, 3045, 1641, 1522, 751.

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NOSe (352,29): obliczono: C 64,78, H 4,29, N 3,98; znaleziono C 64,70, H 4,28, N 3,95.

*2-(Cykloheksyloselena)-N-fenylobenzamid 302c*

Bezbarwny proszek, wydajność 52%, tt. 100-102°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,25-1,28 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1,45-1,59 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1,69-1,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,95-1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,30-3,37 (m, 1H, CH); 7,15 (t, 1H, J=7,42Hz, ArH); 7,35-7,40 (m, 4H, ArH); 7,66 (d, 3H, J=8,80Hz, ArH); 7,83-7,86 (m, 1H, ArH); 8,69 (br, 1H, NH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 452.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3275, 2924, 1641, 1598, 1321, 749.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NOSe (358,34): obliczono: C 63,68, H 5,91, N 3,91; znaleziono: C 63,61, H 5,86, N 3,88.

*2-(3-Metoksyfenyloselena)-N-fenylbenzamid 302d*

Bezbarwne płytki, wydajność 70%, tt. 122-123°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,91 (dd, 1H, *J*=8,06Hz i *J*=2,57Hz, ArH); 7,13-7,16 (m, 3H, ArH); 7,22-7,29 (m, 5H, ArH); 7,37 (t, 2H, *J*=7,93Hz, ArH); 7,59 (d, 2H, *J*=7,82Hz, ArH); 7,65-7,68 (m, 1H, ArH); 7,82 (s, 1H, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 454.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3306, 3065, 2955, 1622, 1586, 1243, 745.

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NOSe (358,34): obliczono: C 63,68, H 5,91, N 3,91; znaleziono: C 63,64, H 5,89, N 3,88.

*2-(n-Butyloselena)-N-n-propylbenzamid 302e*

Bezbarwny proszek, wydajność 85%, tt. 48-50°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,91 (t, 3H, *J*=7,30Hz, CH<sub>3</sub>); 1,00 (t, 3H, *J*=4,35Hz, CH<sub>3</sub>); 1,44 (sext, 2H, *J*=7,2Hz, CH<sub>2</sub>); 1,64 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2,89 (t, 2H, *J*=7,60Hz, CH<sub>2</sub>); 3,42 (d, 2H, *J*=7,20Hz, CH<sub>2</sub>); 6,28 (br, 1H, NH); 7,24-7,28 (m, 2H, ArH); 7,45-7,50 (m, 2H, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 301.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3306, 2960, 1635, 1537, 739.

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NOSe (298,28): obliczono C 56,31, H 7,10, N 4,70; znaleziono C 56,24, H 7,00, N 4,75.

*2-(Fenyloselena)-N-n-propylbenzamid 302f*

Jasnożółte igły, wydajność 85%, tt. 78-79°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,98 (t, 3H, *J*=7,40Hz, CH<sub>3</sub>); 1,62 (sext. 2H, *J*=7,30Hz, CH<sub>2</sub>); 3,40 (q, 2H, *J*=7,30Hz, CH<sub>2</sub>); 6,34 (br, 1H, NH); 7,05-7,07 (m, 1H, ArH); 7,12-7,15 (m, 2H, ArH); 7,34-7,36 (m, 3H, ArH); 7,48-7,50 (m, 1H, ArH); 7,61 (dd, 2H, *J*=5,40Hz i *J*=1,50Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 449.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3310, 2957, 1627, 1530, 744.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NOSe (318,27): obliczono C 60,38, H 5,38, N 4,40; znaleziono C 60,40, H 5,30, N 4,35.

*2-(Cykloheksyloselena)-N-n-propylbenzamid 302g*

Jasnobrązowy proszek, wydajność 81%, tt. 104-106°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,02 (t, 3H, *J* = 7,41Hz, CH<sub>3</sub>); 1,25-1,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,45-1,76 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 2,00 (dd, 2H, *J*=12,97Hz i *J*=2,26Hz, CH<sub>2</sub>); 3,33 (tt, 1H, *J*=10,63Hz i *J*=3,67Hz, CH);



3,43 (dd, 2H,  $J=13,28\text{Hz}$  i  $J=6,77\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6,59 (s, 1H, NH); 7,28-7,33 (m, 2H, ArH); 7,59 (dd, 1H,  $J=5,89\text{Hz}$  i  $J=3,20\text{Hz}$ , ArH); 7,63 (dd, 1H,  $J=5,54\text{Hz}$  i  $J=3,76\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 351.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3277, 3078, 2926, 1627, 1549, 688.

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NOSe}$  (324,32): obliczono C 59,25, H 7,15, N 4,32; znaleziono C 59,19, H 7,12, N 4,28.

### *2-(3-Metoksyfenyloselena)-N-n-propylobenzamid 302h*

Brazowy proszek, wydajność 86%, tt. 119-120°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,99 (t, 3H,  $J=7,41\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,58-1,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,43 (t, 2H,  $J=7,14\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,12 (s, 1H, NH); 6,91 (ddd, 1H,  $J=8,09\text{Hz}$  i  $J=2,56\text{Hz}$  i  $J=1,23\text{Hz}$ , ArH); 7,11-7,21 (m, 5H, ArH); 7,26 (t, 1H,  $J=3,93\text{Hz}$ , ArH); 7,50 (dd, 1H,  $J=5,66\text{Hz}$  i  $J=3,43\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 436.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3310, 2958, 1629, 1535, 1249, 742.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Se}$  (348,30): obliczono C 58,62, H 5,50, N 4,02. znaleziono C 58,57, H 5,44, N 3,99.

### *2-(n-Butyloselena)-N-n-propylobenzenosulfonamid 303a*

Żółty olej, wydajność 60%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,90 (t, 3H,  $J=7,41\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 0,96 (t, 3H,  $J=7,37\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,46-1,52 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1,74 (td, 2H,  $J=15,07\text{Hz}$  i  $J=7,49\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,83 (dd, 2H,  $J=13,56\text{Hz}$  i  $J=6,85\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,04-3,06 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,64 (t, 1H,  $J=6,02\text{Hz}$ , NH); 7,37 (t, 1H,  $J=7,60\text{Hz}$ , ArH); 7,47 (t, 1H,  $J=7,60\text{Hz}$ , ArH); 7,63 (d, 1H,  $J=7,74\text{Hz}$ , ArH); 8,06 (d, 1H,  $J=7,83\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 305.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3302, 3058, 2961, 2932, 1445, 1330, 1162, 757.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{SSe}$  (334,34): obliczono C 46,70, H 6,33, N 4,19, S 9,59; znaleziono C 46,67, H 6,33, N 4,18, S 9,60.

### *2-(Fenyloselena)-N-n-propylobenzenosulfonamid 303b*

Żółty proszek, wydajność 84%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,93 (t, 3H,  $J=7,40\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,50-1,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,94 (dd, 2H,  $J=13,49\text{Hz}$  i  $J=6,82\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5,48 (t, 1H,  $J=6,01\text{Hz}$ , NH); 7,20 (dd, 1H,  $J=7,61\text{Hz}$  i  $J=1,37\text{Hz}$ , ArH); 7,32 (ddd, 2H,  $J=9,67\text{Hz}$  i  $J=7,53\text{Hz}$  i  $J=1,54\text{Hz}$ , ArH); 7,42 (t, 2H,  $J=7,31\text{Hz}$ , ArH); 7,46 (t, 1H,  $J=7,30\text{Hz}$ , ArH); 7,62 (d, 2H,  $J=6,94\text{Hz}$ , ArH); 8,05 (dd, 1H,  $J=7,42\text{Hz}$  i  $J=1,84\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 437.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3310, 3058, 2965, 1443, 1327, 1161, 743.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{SSe}$  (354,33): obliczono C 50,85, H 4,84, N 3,95, S 9,05; znaleziono C 50,81, H 4,80, N 3,91, S 9,01.

#### *2-(Cykloheksyloseleeno)-N-n-propylobenzenosulfonamid 303c*

Jasnożółty olej, wydajność 75%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,87 (t, 3H,  $J=7,32\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,26-1,42 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1,45-1,58 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 1,63-1,68 (m, 1H, CH); 2,03-2,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,79 (q, 2H,  $J=6,79\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5,74 (t, 1H,  $J=6,43\text{Hz}$ , NH); 7,41 (m, 2H, ArH); 7,68 (d, 1H,  $J=7,56\text{Hz}$ , ArH); 8,07 (dd, 1H,  $J=7,79\text{Hz}$  i  $J=1,60\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 400.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3303, 2931, 1444, 1330, 1162, 757.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SSe}$  (360,37): obliczono C 49,99, H 6,43, N 3,89, S 8,90; znaleziono C 49,89, H 6,38, N 3,87, S 8,88.

#### *2-(3-Metoksyfenyloseleeno)-N-n-propylobenzenosulfonamid 303d*

Bezbarwny olej, wydajność 73%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,90 (t, 3H,  $J=7,40\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,43-1,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,91 (q, 2H,  $J=6,70\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 5,45 (t, 1H,  $J=6,13\text{Hz}$ , NH); 6,97 (dd, 1H,  $J=8,39\text{Hz}$  i  $J=2,75\text{Hz}$ , ArH); 7,16 (dd, 2H,  $J=7,83\text{Hz}$  i  $J=0,98\text{Hz}$ , ArH); 7,21-7,25 (m, 1H, ArH); 7,30 (ddd, 3H,  $J=8,73\text{Hz}$  i  $J=7,68\text{Hz}$  i  $J=2,95\text{Hz}$ , ArH); 8,02 (dd, 1H,  $J=5,87\text{Hz}$  i  $J=3,44\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 442.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3311, 3060, 2965, 1587, 1161, 733.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SSe}$  (384,35): obliczono C 50,00, H 4,98, N 3,64, S 8,34; znaleziono C 49,94, H 4,96, N 3,60, S 8,30.

#### *N-t-butylo-2-(n-butyloseleeno)benzenosulfonamid 303e*

Bezbarwne pryzmy, wydajność 82%, tt. 81-82°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,93 (t, 3H,  $J=7,40\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1,19 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,47 (q, 2H,  $J=7,40\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 1,68-1,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,03 (t, 2H,  $J=7,60\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 5,63 (s, 1H, NH); 7,33 (t, 1H,  $J=1,22\text{Hz}$ , ArH); 7,41 (t, 1H,  $J=1,60\text{Hz}$ , ArH); 7,57 (dd, 1H,  $J=6,60\text{Hz}$  i  $J=1,10\text{Hz}$ , ArH); 8,06 (dd, 1H,  $J=6,10\text{Hz}$  i  $J=1,60\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 306.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3245, 2966, 1311, 1147, 753.

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SSe (348,26): obliczono C 48,27, H 6,65, N 4,02, S 9,20; znaleziono C 48,20, H 6,59, N 4,01, S 9,18.

*N-t-butylo-2-(fenyloseleto)benzenosulfonamid 303f*

Jasnożółte pryzmy, wydajność 80%, tt. 130-132°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,25 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 5,49 (s, 1H, NH); 7,18-7,20 (m, 1H, ArH); 7,26-7,29 (m, 2H, ArH); 7,38-7,42 (m, 3H, ArH); 7,60 (dd, 2H, J=5,90Hz i J=1,60Hz, ArH); 8,04 (d, 2H, J=7,00Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 437.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3310, 2933, 1326, 1154, 761.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>SSe (368,35): obliczono C 52,17, H 5,20, N 3,80, S 8,70; znaleziono C 52,10, H 5,15, N 3,78 S 8,62.

*N-t-butylo-2-(cykloheksyloseleto)benzenosulfonamid 303g*

Jasnożółte igły, wydajność 54%, tt. 125-127°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,20 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,32-1,67 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>); 1,75-1,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,07 (dd, 2H, J=12,87Hz i J=2,63Hz, CH<sub>2</sub>); 3,57 (tt, 1H, J=10,76Hz i J=3,70Hz, CH); 5,75 (s, 1H, NH); 7,32-7,43 (m, 2H, ArH); 7,65 (dd, 1H, J=7,44Hz i J=1,55Hz, ArH); 8,09 (dd, 1H, J=7,60Hz i J=1,78Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 425.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3309, 3052, 2933, 1447, 1326, 1154, 761.

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>SSe (374,40): obliczono C 51,33, H 6,73, N 3,74, S 8,56; znaleziono C 51,30, H 6,69, N 3,70, S 8,56.

*N-t-butylo-2-(3-metoksyfenyloseleto)benzenosulfonamid 303h*

Bezbarwne pryzmy, wydajność 61%, tt. 134-136°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,24 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 5,46 (s, 1H, NH); 6,93-6,96 (m, 1H, ArH); 7,15 (d, 1H, J=1,57Hz, ArH); 7,18-7,19 (m, 1H, ArH); 7,23 (t, 1H, J=2,00Hz, ArH); 7,26-7,27 (m, 2H, ArH); 7,29-7,30 (m, 1H, ArH); 8,01-8,07 (m, 1H, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 442.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 3441, 3278, 2967, 1591, 1312, 1147, 759.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>SSe (398,38): obliczono C 51,25, H 5,31, N 3,52, S 8,05; znaleziono C 51,22, H 5,28, N 3,28, S 8,06.

*1,2-Bis(n-butyloselena)benzen 304a*

Pomarańczowy olej, wydajność 57%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,92 (t, 6H,  $J=7,30\text{Hz}$ ,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1,45 (q, 4H,  $J=7,60\text{Hz}$ ,  $2\times\text{CH}_2$ ); 1,66-7,76 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 2,87-2,98 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 7,08-7,16 (m, 2H, ArH); 7,49 (dd, 1H,  $J=5,80\text{Hz}$  i  $J=1,60\text{Hz}$ , ArH); 7,61 (dd, 1H,  $J=7,70\text{Hz}$  i  $J=1,60\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 284.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3049, 2956, 2927, 1435, 745.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{Se}_2$  (348,24): obliczono C 48,28, H 6,37; znaleziono C 48,20, H 6,20.

*1,2-Bis(fenyloselena)benzen 304b*

Żółty proszek, wydajność 54%, tt. 90-92°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,06-7,17 (m, 4H, ArH); 7,25-7,27 (m, 4H, ArH); 7,32-7,34 (m, 1H, ArH); 7,37-7,40 (m, 2H, ArH); 7,47 (dd, 1H,  $J=5,80\text{Hz}$  i  $J=1,60\text{Hz}$ , ArH); 7,52 (m, 1H, ArH); 7,59 (dd, 1H,  $J=7,60\text{Hz}$  i  $J=1,50\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 402.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3057, 1433, 733.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Se}_2$  (388,22): obliczono C 55,69, H 3,36; znaleziono C 55,58, H 3,33.

*1,2-Bis(cykloheksyloselena)benzen 304c*

Żółty olej, wydajność 68%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,24-1,43 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 1,57-1,65 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 1,77-1,79 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 2,04-2,10 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1,32-1,34 (m, 2H, CH); 7,03-7,09 (m, 1H, ArH); 7,13-7,16 (m, 1H, ArH); 7,52 (dd, 1H,  $J=7,44\text{Hz}$  i  $J=1,48\text{Hz}$ , ArH); 7,63 (dd, 1H,  $J=7,78\text{Hz}$  i  $J=1,42\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 419.

IR (film,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3048, 2927, 2850, 1446, 743.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{Se}_2$  (400,32): obliczono C 54,01, H 6,55; znaleziono C 53,90, H 6,49.

*1,2-Bis(3-metoksyfenyloselena)benzen 304d*

Żółty olej, wydajność 62%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,82 (dd, 1H,  $J=8,22\text{Hz}$  i  $J=1,99\text{Hz}$ , ArH); 6,89 (dd, 1H,  $J=8,22\text{Hz}$  i  $J=2,00\text{Hz}$ , ArH); 6,96 (d, 1H,  $J=2,12\text{Hz}$ , ArH); 6,99 (d, 1H,  $J=7,71\text{Hz}$ , ArH); 7,13-7,16 (m, 2H, ArH); 7,21 (t, 2H,  $J=8,04\text{Hz}$ , ArH); 7,25-7,28 (m, 2H, ArH); 7,53 (dd, 1H,  $J=7,56\text{Hz}$  i  $J=1,29\text{Hz}$ , ArH); 7,65 (dd, 1H,  $J=7,90\text{Hz}$  i  $J=1,10\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 407.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3050, 3000, 2934, 1562, 1435, 1038, 748.

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Se<sub>2</sub> (448,28): obliczono C 53,59, H 4,05; znaleziono C 53,48, H 3,99.

#### 6.41. Synteza 9H-selenoksanten-9-onów 305 i 306.

W kolbie o poj. 25 ml umieszczono selenid **302f** lub **302h** (1 mmol) i 10 ml 70% wodnego roztworu kwasu siarkowego (VI). Mieszaninę ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 1 godz. W tym czasie zawartość kolby silnie ciemniała ale pozostała klarowna. Po ochłodzeniu, mieszaninę poreakcyjną wylano do zimnej wody (50 ml) a produkt ekstrahowano octanem etylu (5x10 ml). Po usunięciu rozpuszczalnika surowy selenoksantenon oczyszczano na kolumnie chromatograficznej (octan etylu-heksan 2:1).

*9H-Selenoksanten-9-on 305*<sup>240</sup>

Żółty proszek, wydajność 10%, tt. 170-174°C (lit. 191-192°C<sup>240c</sup>)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7,57 (t, 1H, J=7,59Hz, ArH); 7,70 (t, 1H, J=7,80Hz, ArH); 7,98 (d, 1H, J=7,94Hz, ArH); 8,51 (d, 1H, J=8,05Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 343.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 726, 1313, 1585, 3053.

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>OSe (259,16): obliczono C, 60,25, H, 3,11; znaleziono C, 60,22, H, 3,08.

*3-Hydroksy-9H-selenoksanten-9-on 306*

Żółty proszek, wydajność 12%, tt. 244-246°C.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 6,98 (dd, 1H, J=8,91Hz i J=2,40Hz, ArH); 7,21 (d, 1H, J=2,36Hz, ArH); 7,53 (t, 1H, J=7,58Hz, ArH); 7,64 (dt, 1H, J=8,07Hz i J=7,84Hz i J=1,60Hz, ArH); 7,89 (d, 1H, J=6,99Hz, ArH); 8,39 (d, 1H, J=8,87Hz, ArH); 8,47 (dd, 1H, J=8,02Hz i J=1,60Hz, ArH); 10,82 (s, 1H, OH).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O, δ): 7,00 (dd, 1H, J=8,91Hz i J=2,41Hz, ArH); 7,22 (d, 1H, J=2,36Hz, ArH); 7,54 (ddd, 1H, J=8,34Hz i J=7,18Hz i J=1,27Hz, ArH); 7,62-7,68 (m, 1H, ArH); 7,88 (dd, 1H, J=7,91Hz i J=0,77Hz, ArH); 8,40 (d, 1H, J=8,91Hz, ArH); 8,47 (dd, 1H, J=8,04Hz i J=1,18Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 343.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 739, 1240, 1566, 3160.

C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Se (275,16): obliczono C, 56,74, H, 2,93; znaleziono C, 56,70, H, 2,89.

#### 6.42. Próby syntezy 12H-benzo[*b*]selenoksanten-12-onu.

Przygotowano roztwór bromku 1-naftylomagnezowego w eterze dietylowym zgodnie z procedurą podaną w p. 6.40. wychodząc z 0,42 g (2 mmol) 1-bromonaftalenu i 0,05 g (2

mmol) magnezu. Wkroplono do niego roztwór 2-*n*-propylobenzizoselenazol-3(2*H*)-onu (0,48 g, 2 mmol) w eterze dietylowym (30 ml). 2-(1-Naftyloselena)-*N-n*-propylobenzamid **307** oczyszczono na kolumnie chromatograficznej.

Następnie uzyskany selenid (0,36 g, 1 mmol) umieszczono w kolbie i dodano 5 ml 70% wodnego roztworu kwasu siarkowego(VI) i ogrzewano w temp. wrzenia. Podczas ogrzewania, w chłodnicy gromadzą się białe kryształy naftalenu. Po zakończeniu reakcji mieszaninę wylano do wody. Produkt ekstrahowano octanem etylu (3x5 ml). Po odparowaniu rozpuszczalnika oczyszczono produkt na kolumnie chromatograficznej (Et<sub>2</sub>O).

#### *2-(1-Naftyloselena)-N-n-propylobenzamid 307*

Jasnobrażowy proszek, wydajność 68%, tt. 134-135°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,02 (t, 3H, *J*=7,40Hz, CH<sub>3</sub>); 1,65-1,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,48 (dd, 1H, *J*=13,64Hz i *J*=6,50Hz, NCH<sub>2</sub>); 6,17 (s, 1H, NH); 7,34 (dd, 1H, *J*=8,02Hz i *J*=1,04Hz, ArH); 6,96-7,02 (m, 1H, ArH); 7,12 (dt, 1H, *J*=7,59Hz i *J*=7,51Hz i *J*=1,21Hz, ArH); 7,44-7,54 (m, 4H, ArH); 7,88 (dd, 1H, *J*=7,89Hz i *J*=1,56Hz, ArH); 7,95 (d, 1H, *J*=8,27Hz, ArH); 8,00 (dd, 1H, *J*=7,03Hz i *J*=1,22Hz, ArH); 8,35 (dd, 1H, *J*=7,75Hz i *J*=1,24Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 389.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 770, 1315, 1537, 1631, 2961, 3054, 3326.

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NOSe (368,33): obliczono C, 65,22, H, 5,20, N, 3,80; znaleziono C, 65,18, H, 5,17, N, 3,77.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenylowy] 258*, wydajność 25%.

#### *Naftalen*

Bezbarwne płatki, wydajność 23%, tt. 78-80°C (lit. 80°C<sup>233</sup>)

### **6.43. Utlenienie selenidu 302c i 302f.**

W kolbie umieszczono selenid **302c** lub **302f** (1 mmol), THF (20 ml) i 30% wodny roztwór nadtlenu wodoru (0,3 ml). Mieszano zawartość przez 24 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie odsączono osad, przemyto THF a następnie dichlorometanem. Selenek 2-(cykloheksyloselena)-*N*-fenylobenzamidu **313** ogrzewano dodatkowo przez 8 godz. w chloroformie w celu rozłożenia go do cykloheksenu i odpowiedniego kwasu seleninowego, bez powodzenia.

Produkty krystalizowano z mieszaniny woda-metanol.

*Se-tlenek 2-(fenyloseleno)-N-n-propylobenzamidu 314*

Biały proszek, wydajność 97%, tt. 203-204°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0,87 (t, 3H, J=7,40Hz, CH<sub>3</sub>); 1,53 (sext. 2H, J=7,15Hz i J=7,22Hz, CH<sub>2</sub>); 3,26 (td, 2H, J=12,68Hz i J=6,41Hz, NCH<sub>2</sub>); 7,38 (m, 3H, ArH); 7,61 (dt, 1H, J=7,50Hz i J=7,46Hz i J=1,23Hz, ArH); 7,74-7,79 (m, 2H, ArH); 7,83 (dd, 1H, J=7,33Hz i J=0,88Hz, ArH); 7,98 (dd, 1H, J=7,73Hz i J=1,09Hz, ArH); 8,34 (dd, J=7,84Hz i J=1,22Hz, ArH); 8,96 (t, 1H, J=5,50Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 867.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 685, 786, 1344, 1571, 1628, 2960, 3011, 3193.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>Se (334,27): obliczono C, 57,49, H, 5,13, N, 4,19; znaleziono C, 57,43, H, 5,04, N, 4,16.

*Se-tlenek 2-(cykloheksyloseleno)-N-fenylobenzamidu 313*

Biały proszek, wydajność 64%, tt. 184-186°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,32-1,67 (m, 6H, 3xCH<sub>2</sub>); 1,75-1,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,07 (dd, 2H, J=12,87Hz i J=2,63Hz, CH<sub>2</sub>); 3,57 (tt, 1H, J=10,76Hz i J=3,70Hz, CH); 5,64 (s, 1H, NH); 7,27 (t, 1H, J=7,31Hz, ArH); 7,47 (dd, 3H, J=15,45Hz i J=7,75Hz, ArH); 7,64 (d, 2H, J=8,12Hz, ArH); 7,70 (d, 1H, J=7,16Hz, ArH); 7,91 (d, 1H, J=6,67Hz, ArH); 8,09 (d, 1H, J=8,13Hz, ArH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 900.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 754, 1328, 1443, 1543, 1639, 2930, 3050, 3295.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Se (340,32): obliczono C, 56,47, H, 6,81, N, 4,12; znaleziono C, 56,43, H, 6,80, N, 4,10.

**6.44. Reakcje 2-(2-chlorowcofenylo)benzisoselenazol-3(2H)-onów z LDA.**

Roztwór benzisoselenazol-3(2H)-onu **229-232** (1 mmol) w bezwodnym THF (20 ml) umieszczono w wygrzanej kolbie przepłukanej azotem. Mieszaninę ochłodzono do -78°C i wkroplono roztwór LDA (0,61 ml, 1,1 mmol, 1,8M roztwór). Kontynuowano reakcję w tej temp. przez godzinę poczym usunięto łaźnię chłodzącą i mieszano jeszcze 72 godz. w temp. pokojowej. Następnie wylano zawartość kolby do wody (30 ml) i mieszano do czasu wytrącenia osadu, który następnie odsączono i krystalizowano z metanolu.

*Diselenid bis[2-(N-(2-fluorofenylo)karbamioilofenylowy] 315*

Biały proszek, wydajność 70%, tt. 226-228°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 7,24-7,29 (m, 1H, ArH); 7,31-7,36 (m, 2H, ArH); 7,43 (dt, 1H,  $J=7,39\text{Hz}$  i  $J=7,31\text{Hz}$  i  $J=1,28\text{Hz}$ , ArH); 7,50 (dt, 1H,  $J=7,84\text{Hz}$  i  $J=7,62\text{Hz}$  i  $J=1,59\text{Hz}$ , ArH); 7,63 (t, 1H,  $J=7,53\text{Hz}$ , ArH); 7,78 (dd, 1H,  $J=7,85\text{Hz}$  i  $J=1,16\text{Hz}$ , ArH); 8,04 (dd, 1H,  $J=7,54\text{Hz}$  i  $J=1,45\text{Hz}$ , ArH); 10,47 (s, 1H, NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 447.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 740, 1026, 1320, 1526, 1645, 3047, 3267.

$\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$  (586,35): obliczono C, 53,26, H, 3,09, N, 4,78; znaleziono C, 53,20, H, 3,00, N, 4,75.

### *Diselenid bis[2-(N-(2-chlorofenylo)karbamoilofenylo] 316*

Biały proszek, wydajność 76%, tt. 274-276°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 7,35 (dt, 1H,  $J=7,65\text{Hz}$  i  $J=7,51\text{Hz}$  i  $J=1,65\text{Hz}$ , ArH); 7,44 (dt, 2H,  $J=7,58\text{Hz}$  i  $J=7,49\text{Hz}$  i  $J=1,41\text{Hz}$ , ArH); 7,50 (dt, 1H,  $J=7,77\text{Hz}$  i  $J=7,56\text{Hz}$  i  $J=1,51\text{Hz}$ , ArH); 7,60 (td, 2H,  $J=7,80\text{Hz}$  i  $J=1,57\text{Hz}$ , ArH); 7,78 (dd, 1H,  $J=7,79\text{Hz}$  i  $J=1,02\text{Hz}$ , ArH); 8,01 (dd, 1H,  $J=7,44\text{Hz}$  i  $J=1,38\text{Hz}$ , ArH); 10,49 (s, 1H, NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 447.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 558, 750, 1026, 1313, 1434, 1523, 1656, 3041, 3412.

$\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$  (619,26): obliczono C, 50,43, H, 2,93, N, 4,52; znaleziono C, 40,38, H, 2,89, N, 4,48.

### *Diselenid bis[2-(N-(2-bromofenylo)karbamoilofenylo] 317*

Biały proszek, wydajność 79%, tt. 270-273°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 7,29 (dt, 1H,  $J=7,66\text{Hz}$  i  $J=7,51\text{Hz}$  i  $J=1,66\text{Hz}$ , ArH); 7,41-7,53 (m, 3H, ArH); 7,58 (dd, 1H,  $J=7,92\text{Hz}$  i  $J=1,59\text{Hz}$ , ArH); 7,75-7,80 (m, 2H, ArH); 8,07 (dd, 1H,  $J=7,49\text{Hz}$  i  $J=1,50\text{Hz}$ , ArH); 10,42 (s, 1H, NH).

$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 447.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 750, 1024, 1311, 1432, 1523, 1657, 3044, 3397.

$\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$  (708,16): obliczono C, 44,10, H, 2,56, N, 3,96; znaleziono C, 44,02, H, 2,50, N, 3,90.

### *Diselenid bis[2-(N-(2-jodofenylo)karbamoilofenylo] 318*

Biały proszek, wydajność 84%, tt. 232-235°C

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 7,10-7,14 (m, 1H, ArH); 7,45-7,53 (m, 4H, ArH); 7,79 (dd, 1H,  $J=7,74\text{Hz}$  i  $J=0,90\text{Hz}$ , ArH); 7,98 (d, 1H,  $J=8,17\text{Hz}$ , ArH); 8,10 (dd, 1H,  $J=7,36\text{Hz}$  i  $J=1,21\text{Hz}$ , ArH); 10,42 (s, 1H, NH).



$^{77}\text{Se}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 446.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 754, 1015, 1309, 1431, 1519, 1638, 3041, 3256.

$\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$  (802,16): obliczono C, 38,93, H, 2,26, N, 3,49; znaleziono C, 38,90, H, 2,20, N, 3,45.

#### 6.45. Reakcja selenenamidów z gazowym cyjanowodorem.

W kolbie dwuszyjnej zaopatrzonej w zamknięcie olejowe i rurkę do wprowadzania gazu pod powierzchnię cieczy umieszczono roztwór selenenamidu (1 mmol) w acetonitrylu (20 ml). Kolbę ochłodzono w łaźni lodowej a rurkę połączono z wytwornicą cyjanowodoru składającą się z kolby ssawkowej zawierającej stały cyjanek potasu, wkraplacza z wodnym roztworem kwasu solnego (1:1) i płuczki wypełnionej bezw. chlorkiem wapnia. Po uruchomieniu mieszania przepuszczano powolny strumień gazu przez roztwór selenenamidu przez 10 min. Następnie odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość została zidentyfikowana jako niezmienny substrat.

#### 6.46. Reakcja selenenamidów z cyjankiem potasu w warunkach katalizy międzyfazowej – procedura ogólna.

W kolbie umieszczono roztwór seleneamidu (1 mmol) w benzenie (10 ml) i dodano do niego nasycony wodny roztwór cyjanku potasu (5 ml). Po uruchomieniu mieszadła wsypano bromek tetrabutylamoniowy (0,5 mmol) i intensywnie mieszano przez 60 min. Następnie oddzielono warstwy (w przypadku **176** lub **179** odsączono osad polimerycznego diselenidu). Fazę organiczną przemyto dwukrotnie wodą, wysuszono i usunięto rozpuszczalnik. Pozostałość oczyszczono przez krystalizację z metanolu lub mieszaniny DMF-woda. W zależności od użytego substratu uzyskano:

*Diselenid bis[2-(N-fenylokarbamoilo)fenylowy]* **93**, wydajność 90%.

*Diselenid bis[2-(N-n-propylokarbamoilo)fenylowy]* **258**, wydajność 91%.

*Diselenid bis[2-(etoksykarbonylometylo)karbamoilofenylowy]* **264**, wydajność 89%.

*Diselenid poli(bis-1,2-fenylenowy)* **174**, wydajność 97-98%.

*2,2'-Diselenobis(N-n-propylobenzenosulfonamid)* **254**, wydajność 94%.

*2,2'-Diselenobis(N-t-butylobenzenosulfonamid)* **255**, wydajność 89%.

#### 6.47. Synteza $\alpha$ -nitroacetofenonu **240**.

W kolbie trójszyjnej zaopatrzonej w termometr, chłodnicę zwrotną zabezpieczoną rurką z chlorkiem wapnia i wkraplacz przygotowano roztwór etanolanu sodu przez roztworzenie

sodu (3,7 g, 0,16 mol) w bezwodnym etanolu (100 ml). Roztwór ochłodzono w łaźni lodowej i wkraplano mieszaninę świeżo destylowanego benzaldehydu (18,0 g, 0,16 mol) i nitrometanu (15,0 g, 0,25 mol) co skutowało pojawieniem się białego osadu. Po zakończeniu wkraplania kontynuowano mieszanie przez 24 godz. w temperaturze pokojowej. Następnie odsączono osad i rozpuszczono w roztworze kwasu octowego (11 ml) w wodzie (75 ml). Produkt ekstrahowano eterem, ekstrakt wysuszono nad MgSO<sub>4</sub> i usunięto rozpuszczalnik. Pozostałość po odparowaniu rozpuszczono w kwasie octowym (60 ml) i ochłodzono do 5°C poczym rozpoczęto wkraplanie odczynnika Jonesa przygotowanego przez rozpuszczenie CrO<sub>3</sub> (33,3 g) w wodzie (97 ml) z dodatkiem kwasu siarkowego(VI) (28 ml). Podczas wkraplania utrzymywano temp. w granicach 10-20°C. Po utlenieniu dodano do mieszaniny pirosiarczyny sodu aż do zmiany barwy na zieloną. Surowy produkt wyekstrahowano chloroformem, wysuszono nad MgSO<sub>4</sub> a następnie roztwór zatężono na wyparce obrotowej. Po ochłodzeniu produkt wykrystalizował w postaci bezbarwnych igieł (tt. 104-106°C, lit.105°C<sup>190</sup>). Wydajność 16,2 g (64%).

#### **6.48. Synteza 2,2-dipodstawionych benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-onów – procedura ogólna.**

Roztwór aktywnego związku metylenowego (1 mmol) i bezwodnej trietyloaminy (2,8 mmol) w suchym octanie etylu (30 ml) ochłodzono w łaźni lodowej i wkroplono do niego roztwór chlorku 2-(chloroseleno)benzoilu **158** (0,25 g, 1 mmol) w suchym octanie etylu (20 ml). Następnie usunięto łaźnię chłodzącą i kontynuowano reakcję w temp. pokojowej przez 24 godz. Po tym czasie odsączono osad chlorowodoru trietyloaminy a przesącz zagęszczono na wyparce obrotowej. Do pozostałości dodano etanolu, ogrzano do wrzenia i pozostawiono w celu wykrystalizowania produktu (**241a-d**, **241h**). Związki **241f-g** izolowano i oczyszczano je stosując chromatografię kolumnową używając jako eluent octan etylu.

##### *2-Benzoilo-2-cyjanobenzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-on 241a*

Bezbarwne kryształy, wydajność 70%, tt. 138-139°C (etanol, lit. 140-142 °C<sup>189</sup>).

##### *2-Benzoilo-2-(etoksykarbonylo)benzo[*b*]selenofen-3(2*H*)-on 241b*

Żółte igły, wydajność 75%, tt. 110-112°C (etanol)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,17 (t, 3H, *J*=7,12Hz, CH<sub>3</sub>), 4,29 (q, 2H, *J*=7,10Hz, CH<sub>2</sub>), 7,36 (t, 1H, *J*=7,44Hz, ArH), 7,42-7,50 (m, 3H, ArH), 7,55-7,62 (m, 2H, ArH), 7,85 (dt, 3H, *J*=8,69Hz i *J*=1,12Hz, ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 469.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 766, 1233, 1671, 1675, 1699, 1736, 2891, 3063.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Se}$  (373,26): obliczono C, 57,92; H, 3,78; znaleziono C, 57,90; H, 3,73.

*2,2-Dibenzoilbenzo[b]selenofen-3(2H)-on* **241c**

Żółte kryształy, wydajność 78%, tt. 143-145°C (etanol)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,34-7,43 (m, 5H, ArH), 7,47-7,53 (m, 3H, ArH), 7,63 (dt, 1H,  $J=8,05\text{Hz}$  i  $J=7,91\text{Hz}$  i  $J=1,32\text{Hz}$ , ArH), 7,81-7,84 (m, 4H, ArH), 7,91-7,94 (m, 1H, ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 471.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 687, 1224, 1661, 1715, 3027, 3069.

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Se}$  (405,30): obliczono C, 65,19; H, 3,48; znaleziono C, 65,13, H, 3,49.

*2-Acetylo-2-benzoilbenzo[b]selenofen-3(2H)-on* **241d**

Pomarańczowe igły, wydajność 49%, tt. 158-162°C (lit. olej<sup>189</sup>).

*2-Benzoilo-2-nitrobenzo[b]selenofen-3(2H)-on* **241e**

Żółte pryzmy, wydajność 72%, tt. 174-176°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7,41 (dt, 1H,  $J=7,52\text{Hz}$  i  $J=0,97\text{ Hz}$ , ArH), 7,55 (t, 3H,  $J=8,03\text{Hz}$ , ArH), 6,65-7,71 (m, 2H, ArH), 7,94 (dd, 1H,  $J=7,69\text{ Hz}$  i  $J=1,35\text{ Hz}$ , ArH), 8,13 (dd, 2H,  $J=8,40\text{Hz}$  i  $J=1,29\text{Hz}$ , ArH).

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 409.

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 697, 1008, 1236, 1697, 1758, 3068.

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_4\text{Se}$  (346,20): obliczono C, 52,04; H, 2,62; N, 4,05; znaleziono C, 51,94; H, 2,56; N, 4,00.

*Ester dietylowy kwasu 2-benzoilo-3-okso-2,3-dihydrobenzo[b]selenofen-2-ylofosfonowego* **241f**

Bezbarwne kryształy, wydajność 70%, tt. 75-80°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,99 (t, 3H,  $J=7,07\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1,24 (t, 3H,  $J=7,08\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 4,05-4,12 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,24-4,54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7,21 (dd, 2H,  $J=8,35\text{Hz}$  i  $J=7,52\text{Hz}$ , ArH), 7,34 (t, 1H,  $J=7,41\text{Hz}$ , ArH), 7,39-7,41 (m, 1H, ArH), 7,53 (d, 1H,  $J=7,75\text{Hz}$ , ArH), 7,56-7,59 (m, 1H, ArH), 7,61 (dd, 2H,  $J=8,49\text{Hz}$  i  $J=1,16\text{Hz}$ , ArH), 7,83 (dd, 1H,  $J=7,76\text{Hz}$  i  $J=0,70\text{Hz}$ , ArH).

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14,6.

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 447 (d,  $J=20,30\text{Hz}$ ).

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 776, 1010, 1238, 1662, 1686, 1715, 2979, 3095.

C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>PSe (437,28): obliczono C, 52,19; H, 4,38; znaleziono C, 52,08; H, 4,30.

*Ester dietylowy kwasu 2-acetylo-3-okso-2,3-dihydrobenzo[b]selenofen-2-ylofosfonowego*  
**241g**

Ciało stałe o konsystencji wosku, wydajność 68%, tt. 35-37°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,20 (t, 3H, J=7,06Hz, CH<sub>3</sub>), 1,34 (t, 3H, J=7,08Hz, CH<sub>3</sub>), 2,42 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 4,16-4,34 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7,34 (ddd, 1H, J=8,01Hz i J=6,92Hz i J=1,24 Hz, ArH), 7,53 (d, 1H, J=7,35Hz, ArH), 7,56-7,62 (m, 1H, ArH), 7,84 (dd, 1H, J=7,80Hz i J=0,60Hz, ArH).

<sup>31</sup>P NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 14,6.

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 463 (d, J=51,0Hz).

IR (film, ν<sub>max</sub>): 791, 1019, 1256, 1688, 1715, 2984, 3069.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>PSe (375,22): obliczono C, 44,81; H, 4,57; znaleziono C, 44,77; H, 4,51.

*2,2-Diacetylobenzo[b]selenofen-3(2H)-on* **241h**

Pomarańczowe igły, wydajność 20%, tt. 106-110°C (lit. 109-111°C<sup>193</sup>).

**6.49. Reakcje benzo[b]selenofen-3(2H)-onów z hydrazynami –  
synteza 2-podstawionych 3-hydroksybenzo[b]selenofenów –  
procedura ogólna.**

2,2-dipodstawiony benzo[b]selenofen-3(2H)-on (1 mmol) rozpuszczono w etanolu (40 ml) i dodano odpowiednio hydrazyny, jej monoalkilo- lub arylo pochodnej (1 mmol) albo chlorowodoru hydroksyloaminy (1 mmol). W ostatnim przypadku konieczny był dodatek trietyloaminy (1,1 mmol). Mieszaninę ogrzewano przez 3 godz. pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wytrącały się odpowiednie hydrazony. Następnie odparowano lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt wydzielany był i oczyszczany na kolumnie chromatograficznej (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dla **324a-e** lub octan etylu dla **324f**).

*3-Hydroksy-2-cyjanobenzo[b]selenofen* **324a**

Bezbarwne kryształy, wydajność 76–81%, tt. 147-148°C

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 7,58 (quin., 2H, J=7,10Hz i J=1,08Hz, ArH), 8,05 (dd, 1H, J=8,10Hz i J=1,24Hz, ArH), 8,17 (dd, 1H, J=7,80Hz i J=1,17Hz, ArH), 12,12 (s, 1H, OH).

<sup>77</sup>Se NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 487.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 768, 1268, 2205, 3142.

C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>NOSe (222,10): obliczono C, 48,67; H, 2,27; N, 6,31; znaleziono C, 48,64; H, 2,22; N, 6,25.

*2-(etoksykarbonylo)-3-hydroksybenzo[b]selenofen 324b*

Żółte kryształy, wydajność 79–85%, tt. 86–87°C (lit. 87–88°C<sup>189</sup>).

*2-Benzoilo-3-hydroksybenzo[b]selenofen 324c*

Żółte igły, wydajność 78–87%, tt. 107–109°C (lit. 109–111°C<sup>189</sup>).

*2-Acetylo-3-hydroksybenzo[b]selenofen 324d*

Fioletowe pryzmy, wydajność 72–80%, tt. 76–77°C (lit. 76–78°C<sup>193</sup>).

*3-Hydroksy-2-nitrobenzo[b]selenofen 324e*

Żółte kryształy, wydajność 79–84%, tt. 155–157°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,33–7,38 (m, 1H, ArH), 7,53 (ddd, 1H, *J*=7,83Hz i *J*=1,05Hz i *J*=0,57Hz, ArH), 7,62 (ddd, 1H, *J*=7,82Hz i *J*=7,23 Hz i *J*=1,45 Hz, ArH), 7,89 (ddd, 1H, *J*=7,69Hz i *J*=1,42Hz i *J*=0,55Hz, ArH), 9,99 (s, 1H, OH).

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 435.

IR (KBr, ν<sub>max</sub>): 732, 997, 1284, 1687, 2984, 3087, 3147.

C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>Se (242,09): obliczono C, 39,69; H, 2,08; N, 5,79; znaleziono C, 39,54; H, 1,98; N, 5,58.

*Ester dietylowy kwasu 3-hydroksybenzo[b]selenofen-2-ylofosfonowego 324f*

Bezbarwny olej, wydajność 89–98%

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1,35 (t, 6H, *J*=7,06Hz, 2CH<sub>3</sub>), 4,08–4,20 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 7,41–7,47 (m, 2H, ArH), 7,82 (dd, 1H, *J*=6,18Hz i *J*=2,84Hz, ArH), 7,96 (dd, 1H, *J*=6,24Hz i *J*=3,06Hz, ArH), 10,46 (s, 1H, OH);

<sup>31</sup>P NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 14,6.

<sup>77</sup>Se NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 465 (d, *J*=45,5Hz);

IR (film, ν<sub>max</sub>): 731, 1020, 1526, 1574, 2984, 3062, 3389.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>PSe (333,18): obliczono C, 43,26; H, 4,54; znaleziono C, 43,14; H, 4,39.

## 6.50. Synteza kwasu 3-hydroksybenzo[b]selenofen-2-ylofosfonowego.

Ester dietylowy kwasu 3-hydroksybenzo[b]selenofen-2-ylofosfonowego (0,33 g, 1 mmol) rozpuszczono w suchym dichlorometanie (10 ml) i dodano kroplami trimetylobromosilan (0,60 g, 4 mmol). Klarowny roztwór mieszano przez 24 godz. poczym odparowano

rozpuszczalnik i lotne składniki. Ester sililowy rozłożono dodając metanolu (10 ml). Po odparowaniu metanolu pozostałość krystalizowano z etanolu. Otrzymano 0,22 g kwasu (78%) w postaci jasnopomarańczowych kryształów, tt. 158-160°C.

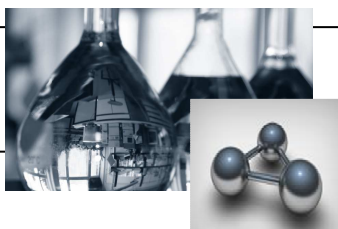
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 7,45 (dd, 2H,  $J=6,03\text{Hz}$  i  $J=3,19\text{Hz}$ , ArH), 7,79-7,82 (m, 1H, ArH), 8,04-8,07 (m, 1H, ArH), 11,11 (s, 1H, OH).

$^{31}\text{P}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 13,2.

$^{77}\text{Se}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 462 (d,  $J=51,23\text{ Hz}$ ).

IR (KBr,  $\nu_{\text{max}}$ ): 735, 1651, 2835, 3083, 3394.

$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{PSe}$  (277,07): obliczono C, 34,68; H, 2,55; znaleziono C, 34,59; H, 2,44.



## LITERATURA

### 7. Literatura.

1. Löwig, J.J. *Pogg. Ann.* 1836, **37**, 552.
2. Schwarz, K.; Foltz, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 3292.
3. Andreesen, J.R.; Ljungdahl L. *J. Bacteriol.* 1973, **116**, 867.
4. Turner, D.C.; Stadtman, T.C. *Arch. Biochem. Biophys.* 1973, **154**, 366.
5. Flohè, L.; Günzler, E.A.; Schock, H.H., *FEBS Lett.* 1973, **32**, 132.
6. (a) Rotruck, J.T.; Pope, A.L.; Ganther, H.E.; Swanson, A.B.; Hafeman, D.G.; Hoekstra, W.G. *Science* 1973, **179**, 588; (b) Murray, R.K.; Granner, D.K.; Mayes, P.A.; Rodwell, V.W. *Biochemia Harpera, Wydanie V.* Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2006, ss. 386-387.
7. (a) Klayman, D.L.; Günther, W.H.H. *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley, New York, 1973; (b) Młochowski, J. "1,2-Selenazoles", w Katritzky A.R.; Ramsden C.A.; Scriven E.V.F.; Taylor R.J.K. (eds), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier, Oxford, 2008, **4**, rozdz. 4.07.
8. Burk, R.F. *Selenium in Biology and Human Health*, Springer-Verlag; New York, 1994.
9. Patai S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Wiley, Chichester, 1986, **2**.
10. Black, T.G. "Selenium: Organoselenium Chemistry" in *Encyklopedia of Inorganic Chemistry*, R.B. King (ed.), John Wiley & Sons, Chichester, England, 1994, **8**, 3690.
11. Yamashita, Y.; Morio, Y.; Sasaki, H. *Jpn. Kokai Tokio Koho JP 05 45, 772 [9345, 772]* (C1. G03C1/09) (*Chem. Abs.*, 1994, **120**, 231749p).
12. Bochman, M. *Chem. Vap. Deposition* 1996, **2**, 85.
13. Kobayashi, H.; Cui, H.; Kobayashi, A. *Chem. Rev.* 2004, **104**, 5265.
14. Takimiya, K.; Kunugi, Y.; Konda, Y.; Ebata, H.; Toyoshima, Y.; Otsubo, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, **128**, 3044-3050.
15. Ebata, H.; Miyazaki, E.; Yamamoto, T.; Takimiya, K. *Org. Lett.* 2007, **9**, 4499.
16. Hope, E.G.; Levason, W. *Coord. Chem. Rev.* 1993, **122**, 109.
17. Brząszcz, M.; Kloc, K.; Młochowski, J. *Pol. J. Chem.* 2003, **77**, 1579.
18. Reich, H.J.; Renga, J.M. *J. Org. Chem.* 1975, **40**, 3313.
19. Mughesh, G.; Singh, H.B. *Chem. Soc. Rev.* 2000, **29**, 347.
20. Mughesh, G.; du Mont W.W.; Sies, H. *Chem. Rev.* 2001, **101**, 2125.
21. Piętka-Ottlik, M.; Wójtowicz-Młochowska, H.; Kołodziejczyk, K.; Piasecki, E.; Młochowski, J. *Chem. Pharm. Bull.* 2008, **56**, 1423.
22. Mocanda, S.; Higgs, A. *N. Engl. J. Med.* 1993, **329**, 2002.
23. Hatchett, R.J.; Gryglewski, R.J.; Młochowski, J.; Zembowicz, A.; Radziszewski, W. *J. Physiol. Pharmacol.* 1994, **45**, 55.
24. Masumoto, H.; Kissner, R.; Koppenol, W.H.; Sies, H. *FEBS Lett.* 1996, **398**, 179.

25. Młochowski, J.; Brząszcz, M.; Chojnacka, M.; Giurg, M.; Wójtowicz, H. *ARKIVOC* 2004, **iii**, 226.
26. Młochowski, J. *Chem. Papers* 1998, **52**, 45.
27. Młochowski, J.; Said, S.B. *Pol. J. Chem.* 1997, **71**, 149.
28. Pelkey, E.T. „Selenophenes“, w Katritzky A.R.; Ramsden C.A.; Scriven E.V.F.; Taylor R.J.K. (eds), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier, Oxford, 2008, **3**, rozdz. 3.13.
29. Tokitoh, N.; Ando, W.; Choi, N. “Three-member Rings with One Selenium and Tellurium Atom” w Katritzky, A. R.; Rees, C.W.; Scriven, E.V.F. (eds), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier, Oxford, 1996, 1A, 259.
30. Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 1986.
31. Gleiter, A.; Kratz, D.; Schafer, W.; Schelmann, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, **113**, 9258;
32. Detert, H.; Anthony-Mayer, C.; Meier, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1992, **31**, 791.
33. Van Ende, E.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* 1975, 2709.
34. Foulds, C. D.; Jaxa-Chamiec, A.A.; O’Sullivan, A.C., Sammes, P.G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1984, 51.
35. Trost, B. M., Chan, D.M.T. *J. Org. Chem.* 1983, **48**, 3346.
36. Uehlin, L.; Fragale, G.; Wirth, T. *Chem. Eur. J.* 2002, **8**, 1125.
37. Guziec, F.S.; Moustakis, C.A. *J. Org. Chem.* 1984, **49**, 198.
38. Guziec, F.S.; Moustakis, C.A. *Chem. Commun.* **1984**, 63.
39. Lalezari, I.; Schaffie, A.; Yalpani, M. *Tetrahedron Lett.* 1969, 5105.
40. Lalezari, I.; Schaffie, A.; Yalpani, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1970, **9**, 464.
41. Gleiter, A.; Kratz, D.; Schafer, W.; Schelmann, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, **113**, 9258.
42. Detert, H.; Anthony-Mayer, C.; Meier, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1992, **31**, 791.
43. Grivas, S. *Current Org. Chem.* 2000, **4**, 707.
44. Grivas, S.; Tian, W. *Acta Chem. Scand.* 1992, **46**, 1109.
45. Tian, W.; Grivas, S. *J. Heterocycl. Chem.* 1992, **29**, 1305.
46. Grivas, S.; Tian, W.; Andersson, R. *J. Chem. Res. (S)* 1992, 328.
47. Tian, W.; Grivas, S.; Olsson, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 257.
48. Tian, W.; Grivas, S. *Synthesis* 1992, 1283.
49. Grivas, S.; Tian, W.; Lindstrom, S.; Ronne, E.; Olsson, K. *Acta Chem. Scand.* 1993, **47**, 521.
50. Takikawa, Y.; Hikage, S.; Matsucha, Y.; Higashuayama, K.; Takeyshi, Y.; Shimada, K. *Chem. Lett.* 1991, 2043.
51. Bird, C.W.; Cheeseman, G.W.H.; Hornfeld, A.-B. “Selenophenes, Tellurophenes and their Benzo Derivatives” w Katritzky, A.R.; Rees, C.W. (eds) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I* Elsevier, Oxford, 1984, **4**, 951.
52. Wenhert, E.; Leflin, M.H.; Michelotti, E.L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 617.
53. Winkler, J.D.; Finc-Estes, M. *Tetrahedron Lett.* 1989, **30**, 7293.
54. Umemoto, T.; Ishihara, S. *Eur. Pat.* 382206 1990, (*Chem. Abstr.* 1991, **114**, 81569).
55. Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* 1990, **31**, 3527.
56. Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**, 2156.
57. Kurose, N.; Takahashi, T.; Koizumi, T. *J. Org. Chem.* 1996, **61**, 2932.
58. Kurose, N.; Takahashi, T.; Koizumi, T. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 4562.
59. Shimizu, T., Kamitaga, N. *Org. Prep. Proced. Int.* 1997, **29**, 603.
60. Młochowski, J.; Brząszcz, M.; Giurg, M.; Palus, J.; Wójtowicz, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 4329.
61. Zhang, J.; Koizumi, T. *Synth. Commun.* 2000, **30**, 979.



62. Procter, D. J.; Rayner, C. M. *Synth. Commun.* 2000, **30**, 2975
63. Młochowski, J.; Chojnacka M.; Giurg, M.; Wójtowicz, H. *ARKIVOC* 2004, **iii**, 226.
64. Engman, L.; Stern, D.; Cotgreave, I. A.; Anderson, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 9737.
65. Back, T. G.; Dyck, B.P. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**, 2079.
66. Młochowski, J.; Giurg, M.; Kubicz, E.; Said, S. B. *Synth. Commun.* 1996, **26**, 291.
67. Giurg, M.; Wójtowicz, H. Młochowski, J. *Polish J. Chem.* 2002, **76**, 537.
68. Said, S.B.; Skarżewski, J.; Młochowski, J. *Synthesis* 1989, 223.
69. Brząszcz, M.; Kloc, K.; Młochowski, J. *Polish J. Chem.* 2003, **77**, 537.
70. Wójtowicz, H.; Młochowski, J. *Annals of the Polish Chem. Soc.* 2001, 74.
71. Wójtowicz, H.; Brząszcz, M.; Kloc, K.; Młochowski, J. *Tetrahedron* 2001, **57**, 9743.
72. Wójtowicz, H.; Młochowski, J.; Syper, L.; Yadav, H. S. *Synth. Commun.* 2006, **36**, 1991.
73. Giurg M.; Wiech, E.; Piekielska, K.; Gębala, M.; Młochowski, J.; Wolański, M.; Ditkowski, B.; Peczyńska-Czoch, W. *Polish J. Chem.* 2006, **80**, 297.
74. Giurg, M.; Młochowski, J.; Wójtowicz, H. dane niepublikowane,
75. Potaczek, P.; Giurg, M.; Kloc, K.; Maliszewska, I.; Piasecki, E.; Piętka, M.; Młochowski, J. *Polish J. Chem.* 2004, **78**, 687.
76. Kumka, A.; Chojnacka, M.; Kloc, K.; Palus, J.; Mossakowska, I.; Wójcik, G.; Młochowski, J. *Annals of the Polish Chem. Soc.* 2005, 104.
77. De Miguel, Y.R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 2000, 4213.
78. Saluzzo, C.; ter Halle, R.; Touchard, F.; Fache, F.; Schulz, E.; Lemaire, M. *J. Organomet. Chem.* 2000, **603**, 30.
79. Shuttleworth, S.J.; Allin, S.M.; Wilson, R.D.; Nasturcia, D. *Synthesis* 2000, **8**, 1035.
80. Eames, J.; Watkinson, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, **7**, 1213.
81. Soroko, G.; Wójtowicz, H.; Młochowski, J. *Annals of the Polish Chem. Soc.* 2004, 147.
82. Wójtowicz, H.; Soroko, G.; Młochowski, J. *Synth. Commun.* 2008, **38**, 2000.
83. Brząszcz, M. *Praca doktorska, Politechnika Wrocławska, Wrocław* 2004.
- 84 Muller, A.; Cadenas, E.; Graf, P.; Sies, H. *Biochem. Pharmacol.* 1984, **33**, 3235.
85. Wendel, A.; Fausel, M.; Safayhi, H.; Tiegs, G; Otter, R. *Biochem. Pharmacol.* 1984, **33**, 3241.
86. Sies, H.; Masumoto, H. *Adv. Pharmacol.* 1997, **38**, 2229.
87. Detty, M. R.; Merkel, P. B.; Gibson S. L.; Hilf, R. *Oncology Res.* 1992, **4**, 367.
88. Bellnier, D. A.; Ypung, D. N.; Detty M. R.; Camacho, S.; Oseroff, A. R. *Photochem. Photobiol.* 1999, **70**, 630.
89. Leonard, K. A.; Hall, J. P.; Nelen, M. I.; Davies, S R.; Gollnick, S. O.; Comacho, S.; Oseroff, A.; Gibson, S. L.; Hilf, R.; Detty, M. R. *J. Med. Chem.* 2000, **43**, 4488.
90. Stadtman, T. C. *J. Biol. Chem.* 1991, **266**, 16257.
91. Ursini, F. w *Oxidative Processes and Antioxidants*, Paoletti, R.(ed.) Raven Press, New York, 1994, 25.
92. Maiorino, M.; Aumann, K.-D.; Brigelius-Flohe, R.; Doria, D.; van den Heuvel, J.; McCarthy, J.; Röver, A.; Ursini, F.; Flohe, L. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 1995, **376**, 651.
93. Rocher, C.; Lalanne, J.-L.; Chaudiere, J. *Eur. J. Biochem.* 1992, **205**, 955.
94. Maddipati, K. R.; Marnett, L. J. *J. Biol. Chem.* 1987, **262**, 17398.
95. Chu, F.-F.; Doroshov, J. H.; Esworthy, R. S. *J. Biol. Chem.* 1993, **268**, 2571.
96. Brigelius-Flohe, R. *Free Radical Biol. Med.* 1999, **27**, 951.
97. Maiorino, M.; Gregolin, C.; Ursini, F.; *Methods Enzymol.* 1990, **186**, 448.
98. Sarma, B.K.; Mughesh, G. *Chem. Eur. J.* 2008, **14**, 10603.

99. Haenen, G. R. M. M.; De Rooij, B. M.; Vermeulen, N. P. E.; Bast, A. *Mol. Pharmacol.* 1990, **37**, 412.
100. Beckman, J. S. "The Physiological and Pathophysiological Chemistry of Nitric Oxide" w *Nitric Oxide: Principles and Actions*; Lancaster, J. (ed.), Academic Press, San Diego, CA, 1996, 1.
101. Masumoto, H.; Kissner, R.; Koppenol, W. H.; Sies, H. *FEBS Lett.* 1996, **398**, 179.
102. Moncada, S.; Higgs, A. *N. Engl. J. Med.* 1993, **329**, 2002.
103. O'Dwyer, M.J.; Dempsey, F.; Crowley, V.; Kelleher, D.P.; McManus, R.; Ryan, T. *Crit. Care* 2006, **10**, 139.
104. Zhou, J.; Chen, R. *Heteroatom Chem.* 1999, **10**, 247.
105. Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug Res.* 1991, **36**, 9.
106. Nizawa, R.; Yokota, T.; Fujimoto, R. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989, **33**, 1388.
107. Bień, M.; Błaszczuk B.; Kalinowska, K.; Młochowski, J.; Inglot, A. *D. Arch. Immun. Ther. Exp.* 1999, **47**, 185.
108. Piasecki, E.; Inglot, A. D.; Inglot, A. D.; Zielińska-Jencylik, J.; Syper, L.; Młochowski, J. *Arch. Immun. Ther. Exp.* 1992, **40**, 229.
109. Młochowski, J.; Kloc, K.; Syper, L.; Inglot, A. D.; Piasecki, E. *Liebigs Ann. Chem.* 1993, 1239.
110. Czyrski, J. A.; Inglot, A. D. *Experientia* 1991, **47**, 95.
111. Cembrzyńska-Nowak, M.; Inglot, A. D. *Arch. Immun. Ther. Exp.* 1992, **40**, 235.
112. Singh, R.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 6931.
113. Chaudiere, J.; Yadan, J.-C.; Erdelmeier, I.; Tailhan-Lomont, C.; Moutet, M. w *Oxidative Processes and Antioxidants*, Paoletti, R.(ed.), Raven Press, New York, 1994, 165.
114. Wilson, S. R.; Dyck, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**, 2079.
115. Iwaoka, M.; Tomoda, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 2557.
116. Samuelsson, B. *Science* 1983, **220**, 568.
117. Kuhn, H.; Thiele, B. J. *FEBS Lett.* 1999, **449**, 7.
118. Galet, V.; Bernier, J.-L.; Heinchart, J.-P.; Lesieur, D.; Abadie, C.; Rochette, L.; Lindenbaum, A.; Chalas, J.; Renaud de la Faverie, J.-F.; Pfeiffer, B.; Renard, P. *J. Med. Chem.* 1994, **37**, 2903.
119. Vessman, K.; Ekstrom, M.; Berglund, M.; Andersson, C. M.; Engman, L. *J. Org. Chem.* 1995, **60**, 4461.
120. Engman, L.; Stern, D.; Frisell, H.; Vessman, K.; Berglund, M.; Ek, B.; Andersson, C. M.; *Bioorg. Med. Chem.* 1995, **3**, 1255.
121. Cotgreave, I. A.; Moldeus, P.; Brattsand, R.; Hallberg, A.; Andersson, C. M.; Engman, L. *Biochem. Pharmacol.* 1992, **43**, 793.
122. Ip, C.; Lisk, D. J.; Ganther, H. E. *Anticancer. Res.* 1998, **18**, 4019.
123. El-Bayoumy, K.; Chae, Y.-H.; Upadhayaya, P.; Ip, C. *Anticancer. Res.* 1996, **16**, 2911.
124. Andreadou, I.; Menge, W. M. P. B.; Commandeur, J. N. M.; Worthington, E. A.; Vermeulen, N. P. E. *J. Med. Chem.* 1996, **39**, 2040.
125. Jérôme, D.; Mazaud, D.; Ribault, M.; Bechgaard, K. *J. Phys. Lett.* 1980, **L95**, 1416.
126. Thorup, N.; Rindorf, G.; Soling, H.; Bechgaard, K. *Acta Cryst.* 1981, **B37**, 1236.
127. Anthony, J. E. *Chem. Rev.* 2006, **106**, 5028.
128. (a) Chen, C.T. *Chem. Mater.* 2004, **16**, 4389; (b) Kelley, T.W.; Baude, P.F.; Gerlach, C.; Ender, D.E.; Muyres, D.; Haase, M.A.; Vogel, D.E.; Theiss, S.D. *Chem. Mater.* 2004, **16**, 4413 oraz inne artykuły tego wydania.
129. Schumaker, R. P.; Lee, V. Y.; Engler, E. M. *IBM Res. Rep.* 1983.

130. Kato, R.; Kobayashi, H.; Kobayashi, A. *Synth. Met.* 1991, **41-43**, 2093.
131. Kato, R.; Kobayashi, H.; Kobayashi, A. *Chem. Lett.* 1991, 1045.
132. Fujiwara, M.; Tajima, N.; Imakubo, T.; Tamura, M.; Kato, R. *J. Solid State Chem.* 2002, **168**, 396.
133. Courcet, T.; Malfant, I.; Cassoux, P. *New J. Chem.* 1998, 585.
134. Takimiya, K.; Kataoka, Y.; Niihara, N.; Aso, Y.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* 2003, **68**, 5217.
135. Kobayashi, H.; Cui, H.; Kobayashi, A. *Chem. Rev.* 2004, **104**, 5265.
136. Bechgaard, K.; Cowan, D.O.; Bloch, A.N.; Henriksen, L. *J. Org. Chem.* 1974, **40**, 746.
137. Moradpour, A.; Peyrussan, V.; Johansen, I.; Bechgaard, K. *J. Org. Chem.*, 1983, **48**, 388.
138. Klayman, D.L.; Scott-Griffin, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, **95**, 177.
139. Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.* 1973, **6**, 25.
140. Grissom, J. W.; Gunawardena, G. U.; Klingberg, D.; Huang, D. *Tetrahedron* 1996, **52**, 6453.
141. Bowles, D. M.; Anthony, J. E. *Org. Lett.* 2000, **2**, 85.
142. Tsuchiya, T.; Sashida, H.; Kurahashi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 802.
143. Landis, C. A.; Payne, M. M.; Eaton, D. L.; Anthony, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 1338.
144. Lesser, R.; Weiss, R. *Chem. Ber.*, 1924, **57**, 1077.
145. Młochowski, J.; Gryglewski R.J.; Ingot, A.D.; Jakubowski, A.; Juchniewicz, L.; Kloc, K. *Liebigs Ann.* 1996, 1751.
146. Palus, J.; Młochowski, J.; Juchniewicz, L.; *Polish J. Chem.* 1998, **72**, 1931.
147. Engman, L. *J. Org. Chem.* 1981, **54**, 2964.
148. Zade, S.Z.; Panda, S.; Singh, H.; Wolmershauer, G. *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 665.
149. Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press, Oxford, 1986.
150. Jaspars, C.P.; Curran, D.P.; Fevig, T.L. *Chem. Rev.* 1991, **91**, 1237.
151. Kampmeier, J.A.; Evans, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**, 4096.
152. Benati, L.; Montevecchi, P.C.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1974, 272.
153. John, D.I.; Tyrrell, N.D.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 901.
154. Beckwith, A.L.J.; Boate, D.R. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 189.
155. Beckwith, A.L.J.; Boate, D.R. *J. Org. Chem.* 1988, **53**, 4339.
156. Tada, M.; Uetake, T.; Matsumoto, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1990, 1408.
157. Beckwith, A.L.J.; Duggan, S.A.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, 1509.
158. Fong, M.C.; Schiesser, C.H. *Tetrahedron Lett.* 1995, **36**, 7329.
159. Fong, M.C.; Schiesser, C.H. *J. Org. Chem.* 1997, **62**, 3103.
160. Weber, R.; Renson, M. *Bull. Chim. Soc. Fr.* 1976, 1124.
161. Kloc, K.; Młochowski, J.; Osajda, K.; Syper, L.; Wójtowicz, H. *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 4071.
162. Kloc, K.; Młochowski, J. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 67.
163. Lucchesini, F.; Bertini, V.; De Munno, A.; Poggi, M.; Picci, N.; Liquori, M. *Heterocycles* 1987, **26**, 1578.
164. Larsen, R.D. w *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F.V. (eds) Pergamon, Oxford, 1996, **3**, 475.
165. Ueda, T.; Kawai, S.; Sakakibara, J. *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, **35**, 389.
166. Ueda, T.; Shibata, Y.; Sakakibara, J. *Chem. Pharm. Bull.* 1985, **33**, 3065.
167. Dallacker, F.; Peisker, A. *Chem. Ztg.* 1991, **115**, 169.
168. Welter, A.; Leych, S.; Etschenberg, E.E. *Ger. Offen. DE 3,407,511*, 1985.

169. Mbuyi, M.; Christiaens, L.E.; Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1989, **98**, 395.
170. Młochowski, J.; Kloc, K.; Lisiak, R.; Potaczek, P.; Wójtowicz, H. *ARKIVOC* 2007, **vi**, 14.
171. Nakashima, Y.; Shimizu, K.; Hirabayashi, K.; Kamitaga, N. *J. Org. Chem.* 2005, **70**, 868.
172. Kalai, T.; Mugesh, G.; Roy, G.; Sies, H.; Berente, Z.; Hideg, K. *Org. Biomol. Chem.* 2005, **3**, 3564.
173. Glass, R.S.; Farooqui, M.; Sabahi, M.; Ehler, K.W. *J. Org. Chem.* 1989, **54**, 1092.
174. Kawai, Y.; Matsubayashi, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1996, **44**, 1561.
175. Reich, H.; Wollowitz, S.; Trend J.E.; Chow, F.; Wendelborn, D.F. *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 1697.
176. Hori, T.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 1689.
177. Kloc, K.; Młochowski, J.; Mhiza, S. *Synth. Commun.* 1997, **27**, 4049.
178. Kołodziejczyk, K.; Wójtowicz, H.; Młochowski, J. dane niepublikowane.
179. Dallacker, F.; Peisker, A. *Chem. Ztg.*, 1991, **115**, 135.
180. Yang, X.; Wang, Q.; Xu, H. *Carbohydr. Res.* 2002, **337**, 1309.
181. Kamigata, N.; Iizuka, H.; Iizuoka, A.; Kabayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1986, **59**, 2179.
182. Chojnacka, M. *Praca Doktorska*, Politechnika Wrocławska, Wrocław, 2007.
183. Arteel, G.E.; Bribiva, K.; Sies, H. *Chem. Res. Toxicol.* 1999, **12**, 264.
184. Palus, J.; Dąbrowska, E.; Piętka-Ottlik, M.; Piasecki, E.; Młochowski, J. *Polish. J. Chem.*, 2008, **82**, 1015.
185. Filipovska, A.; Kelso, G.F.; Brown, S.E.; Beer, S.M.; Smith, R.A.J.; Murphy, M.P. *J. Biol. Chem.* 2005, **280**, 24113.
186. Webber, R.; Renson, M. *J. Het. Chem.* 1975, **12**, 1091.
187. Giurg, M.; Syper, L. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and Related Elements*, 2008, **183**, 970.
188. Syper, L.; Młochowski, J. *Tetrahedron* 1988, **44**, 6119.
189. Kloc, K.; Osajda, M.; Młochowski, J. *Chem. Lett.* 2001, **30**, 826.
190. Long, L.M.; Troutman, H.D. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, **71**, 2469.
191. Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.* 1946, 39.
192. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. ; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon, Oxford, 1966, 158.
193. Kloc, K.; Młochowski, J. *Tetrahedron Lett.* 2001, **42**, 4899.
194. Fisher, H.; Dereu, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1987, **96**, 757.
195. Hende, J.H.; Klingsberg, E. *J. Am. Chem. Soc.*; 1966, **88**, 5045.
196. Potapov, V.A.; Amosova, S.V.; Petrov, P.A.; Romanenko, L.S.; Keiko, V.V. *Sulfur Lett.* 1992, **15**, 121.
197. Kice, J.L.; Lee, T.W.S. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, **100**, 5094.
198. Ahrika, A.; Auger, J.; Paris, J. *New J. Chem.* 1999, **23**, 679.
199. Stryer, L. *Biochemia*; PWN, **2000**, 37-39, 58.
200. Drabowicz, J.; Mikołajczyk, M.; *Synthesis* 1980, **1**, 32.
201. Jaffe, E.K. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1995, **27**, 169.
202. Farina, M.; Barbosa, N.B.V.; Nogueira, C.W.; Folmer, V.; Zeni, G.; Andrade, L.H.; Braga, A.L.; Rocha, J.B.T. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2002, **35**, 623.
203. Potaczek, P. *Praca doktorska*, Politechnika Wrocławska, Wrocław 2007.
204. Andersson, L.; Kuehler, T.; Nilsson, M. *Synthesis* 1981, **6**, 468.
205. Chattaway, F.D. *J. Chem. Soc.* 1907, 1323.
206. McKenna, C.E.; Traylor, T.G. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, **93**, 2313.

207. Dyll, L.K.; Sufflok, P.M.; Dehaen, W.; L'abbe, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1994, **10**, 2115.
208. Chatgililoglu, C.; Guerra, M.; Guerrini, A.; Seconi, G. *J. Org. Chem.* 1992, **57**, 2427.
209. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Temperini, A.; Terlizzi, R.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 5165.
210. Reich, H.J.; Renga, J.M.; Reich, I.L. *J. Am. Chem. Soc.* 1975, **97**, 5434.
211. Hori, T.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.* 1978, **43**, 1689.
212. Hyugano, T.; Liu, S.; Ouchi, A. *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 8861.
213. Takada, H.; Oda, M.; Miyake, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.* 1998, 1557.
214. Krief, A.; Hevesi, L. w *Organoselenium Chemistry*, Springer-Verlag: Berlin, 1988, **1**.
216. Xie, M.H.; Wu, L.L.; Huang, X. *Chin. Chem. Lett.* 2003, **14**, 255.
217. Xu, W.M.; Zhang, Y.C.; Huang, X. *Chin. Chem. Lett.* 2003, **14**, 797.
218. Nishino, T.; Okada, M.; Kuroki, T.; Watanabe, T.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* 2002, **67**, 8696.
219. Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* 2007, **72**, 4, 1241-1245.
220. np. Fieser, L.F. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 1*, 353.
221. np. Wiley, R.H.; Hexner, P. *Organic Syntheses, Coll. Vol. 4*, 351.
222. Bird, C.W.; Cheeseman, G.W.H. "Structure of five-membered rings with one heteroatom" w Katritzky, A.R.; Rees, C.W. (eds) *Comprehensive heterocyclic chemistry*. 1984, Pergamon, Oxford, 1.
223. Balaban, A.T.; Oniciu, D.C.; Katritzky, A.R. *Chem. Rev.* 2004, **104**, 2777.
224. Raczyńska E.D.; Kosińska, W.; Ośmiałowski, B.; Gawinecki, R. *Chem. Rev.* 2005, **105**, 3561.
225. Zubatyuk, R.I.; Volovenko, Y.M.; Shishkin, O.V.; Gorb, L.; Leszczyński, J. *J. Org. Chem.* 2006, **72**, 725
226. Elguero, J.; Kartitzky, A.R.; Dfinsko, O.V. *Adv. Heterocycl. Chem.* 2000, **76**, 1.
227. Evers, M.; Weber, R.; Thibaut, Ph.; Christiaens, L.; Renson, M.; Croisy, A.; Jacquignon, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1976, **22**, 2452.
228. Laitem, L.; Christiaens, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, **9-10**, 2294.
229. Baiwir, M.; Llabres, G.; Christiaens, L.; Luxen, A.; Piette, Jean L. *Spectrochimica Acta* 1983, **39A**, 693.
230. von Eller, H. *Acta Crystallographica* 1952, **5**, 142.
231. Kiss, A. I.; Muth, B. R. *Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae* 1957, **11**, 57.
232. Lesser, R.; Weiss, R. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* 1912, **45**, 1835.
233. Vogel, A.I. *Preparatyka organiczna WNT*, Warszawa, 2006.
234. Wróbel, J.T. *Preparatyka i elementy syntezy organicznej PWN*, Warszawa, 1983.
235. Waitkins, G.R.; Shutt, R. *Inorganic Syntheses* 1946, **2**, 186.
236. Giurg, M.; Said, B.S.; Syper, L.; Młochowski, J. *Synth. Commun.* 2001, **31**, 3151.
237. Mhiza, S. *Tetrahedron* 1997, **53**, 17751.
238. Gorlushko, D.A. *Tetrahedron Lett.* 2008, **49**, 1080.
239. Choy, J. *Synth. Commun.* 2008, **38**, 3840.
240. inne metody syntezy: (a) Watanabe, M.; Date, M.; Tsukazaki, M.; Furakawa, S. *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, **37**, 36; (b) Kataoka, T.; Tomimatsu, K.; Shimizu, H.; Hori, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1984, **32**, 2666; (c) Lesser, R. *Ber.* 1914, **47**, 2510.
241. Krief, A.; Delmotte, C.; Dumont, W. *Tetrahedron* 1997, **53**, 12147.

