

Органічна хімія

УДК 547.76

СИНТЕЗ 5-ЗАМІЩЕНИХ 2-АМІНОСЕЛЕНАЗОЛІВ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ ХЛОРАРИЛЮВАННЯ АКРОЛЕЇНУ

М. Остап'юк , О. Барабаш , М. Обушак , Ю. Остап'юк* 

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: yurii.ostapiuk@lnu.edu.ua

Описано метод отримання нових 2-аміно-5-(R-бензил)селеназолів хлорарилюванням акролеїну з подальшою циклізацією із селеносечовиною. Показано, що реакцію хлорарилювання акролеїну та взаємодію отриманих 3-арил-2-хлорпропаналів з селеносечовиною можна проводити як двостадійним синтезом, так і за однореакторною методикою.

Ключові слова: 2-аміноселеназоли, арендіазоній хлориди, реакція Меєрвейна.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6701.139>

1. Вступ

Органічні селеномісні сполуки викликають постійний інтерес хіміків у фундаментальних дослідженнях. Потужним поштовхом для розвитку хімії органічних сполук селену стало відкриття важливих біологічних властивостей селену як необхідного мікроелемента для тварин і людини [0–3]. Важливу роль в організмі відіграє фермент глутатіонпероксидаза, активним центром якого є атом селену. Ряд селеноорганічних сполук проявляють високу глутатіонпероксидазоподібну активність [4, 5].

Протягом останніх десятиліть досить інтенсивно розвивається низка важливих напрямів хімії селеноорганічних сполук, включаючи синтез та властивості похідних 1,3-селеназолу. Серед похідних 1,3-селеназолу виявлено сполуки, що проявляють різноманітну біологічну активність, зокрема протівірусну [6], антибактеріальну [7], протиракову [8–10], протипаразитарну [11], нейропротекторну [12] активності та є інгібіторами ксантинооксидази [13].

Як приклад, на рис. 1 наведено деякі структури біологічно активних сполук, що містять 2-аміноселеназолний фармакофор. Одна з найперспективніших селеноорганічних сполук – селеназофурин – виявляє високу протипухлинну та протівірусну активність (рис. 1) [14–18]. Селеназофурин активний проти широкого спектра ДНК- та РНК-вірусів, включаючи віруси грипу А та В, він значно ефективніший за свій сірковмісний аналог, протівірусний препарат тіазофурин. Селеназофурин вважають першим протівірусним засобом, що містить селен і може знайти медичне застосування [14].

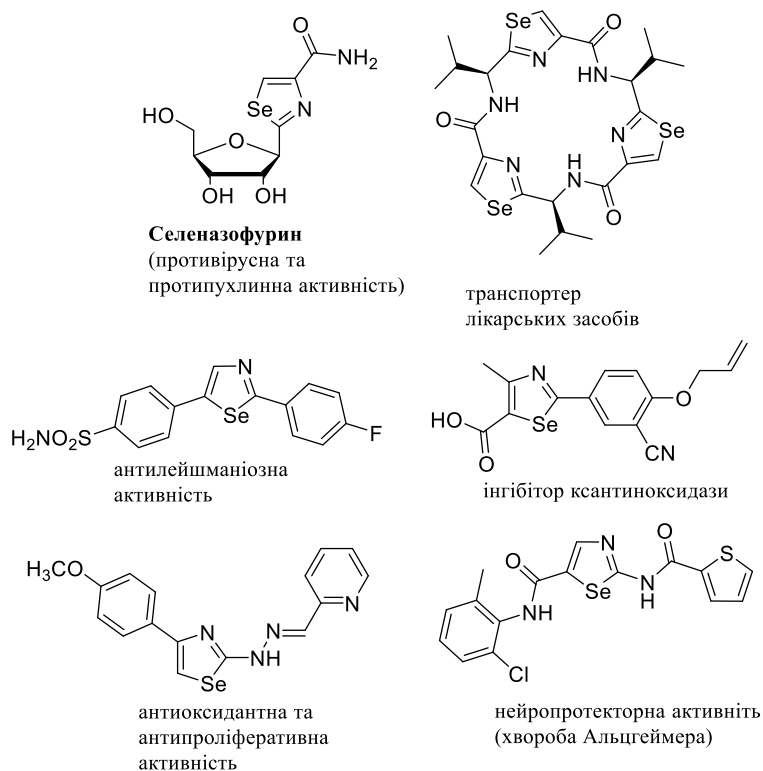


Рис. 1. Приклади медичних препаратів із селеназольним скафолдом
Fig. 1. Examples of medical drugs with a selenazole scaffold

Серед похідних селеназолу особливу увагу привертають 2-аміноселеназоли [19, 20], зокрема як біологічно активні сполуки. Описано їх антимікробну та нейропротекторну [12, 21], протиракову [10, 22, 23], протигрибкову [24] та протисудомну [25, 26] активність. Серед заміщених 2-аміноселеназолів знайдено також інгібітори кінази СК2 з високою афінністю та ефективні фосфоресцентні біомаркери [27].

Здебільшого похідні 2-аміноселеназолу отримують реакцією α -галогенокарбонільних сполук **I** з селеносечовиною (рис. 2) [26–28]. Описано також декілька підходів, які передбачають використання ізоселеноціанатоалкенів **II** [29], або сульфоксидів ілідів **III** [30] як вихідних сполук (рис. 2). У цих випадках синтезу заміщених аміноселеназолів використовують важкодоступні вихідні субстрати чи дорогі іридієві каталізатори [29, 30]. α -Галогенокарбонільні сполуки є зручними попередниками, якщо їх можна отримати галогенуванням карбонільних сполук. Однак пряме галогенування придатне для обмеженого кола вихідних субстратів [31, 32]. Вигідною альтернативою є реакція Меєрвейна, яка відкриває зручний доступ до широкого спектра галогенозаміщених сполук та забезпечує високу різноманітність структур [33–39].

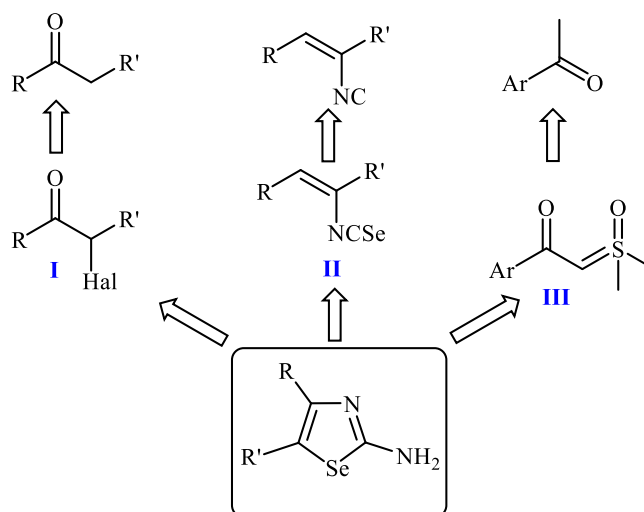


Рис. 2. Синтетичні підходи до конструювання 2-аміноселеназолів
Fig. 2. Synthetic routes to 2-aminoselenazoles

2. Результати досліджень та їх обговорення

У нашій попередній роботі ми описали синтез 2-аміноселеназолів реакцією селеносечовини з 3-арил-2-бромо-1-*R*-пропан-1-онами, отриманими бромарилуванням алкілвінілкетонів в умовах реакції Меєрвейна [39]. Цей підхід допомагає розробити економічнішу та екологічно вигіднішу методику, яка може зменшити використання летких органічних розчинників без збільшення часу реакції.

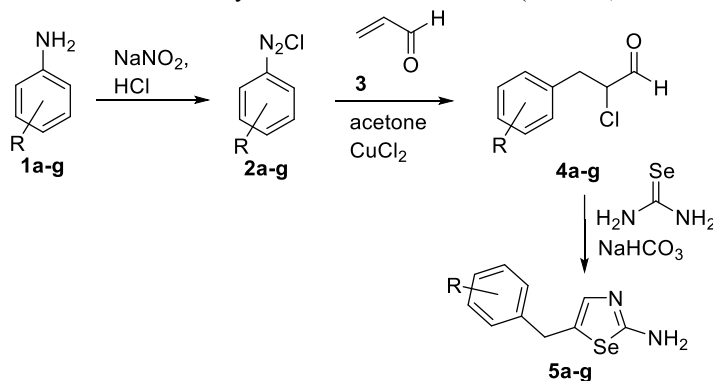
Як продовження наших досліджень синтетичного потенціалу діазонієвих солей [37–41] у цій статті ми демонструємо ефективний протокол однореакторного синтезу 5-*R*-бензил-2-аміноселеназолів за допомогою хлорарилування за Меєрвейном та циклізацією Ганча.

Реакцію хлоридів арендіазонію з акролеїном проводили за наявності хлориду міді(II) [42]. Спочатку ариламін **1a-g** додавали до водного розчину хлороводню. Після охолодження до -5°C до отриманого ариламоній хлориду додавали за перемішування нітрит натрію у температурному діапазоні від -5 до 5°C . Через 5 хв отримані арилдіазоній хлориди **2a-g** докрапували до суміші акролеїну, хлориду міді(II) та ацетону за інтенсивного перемішування. Потім суміш продовжували перемішувати, поки не припинялось виділення азоту. Реакції вели у системі ацетон/вода (1:1) за наявності CuCl_2 (0,5 моль %) при $20\text{--}30^{\circ}\text{C}$ і одержували 3-арил-2-хлорпропаналі з виходами 41–81 %.

Отримані альдегіди **4a-g** можна виділити екстракцією дихлорметаном з реакційної суміші та перегонкою за зниженого тиску (1–5 мм рт. ст.). Перегонка під дещо вищим тиском ($\sim 10\text{--}15$ мм рт. ст.) призводить до значного осмолення в перегінній колбі та нижчих виходів цільових альдегідів.

Очевидно, що α -хлоральдегіди **4a-g** є синтетичними еквівалентами C_2 -синтону та придатні для формування селеназольного циклу. З'ясовано, що за їх взаємодії з селеносечовиною, за наявності каталітичних кількостей KI (3 мольні %),

у киплячому етанолі утворюються 5-(R-бензил)селеназол-2-аміни **5a-g** з хорошими виходами. Водночас проведення реакції без калій йодиду призводить до утворення цільових аміноселеназолів з дуже низькими виходами (9–18 %).



R = H (**a**), 4-CH₃ (**b**), 4-OCF₃ (**c**), 4-F (**d**), 2-CF₃ (**e**), 3-CF₃ (**f**), 3-C(O)CH₃ (**g**)

Ми також розробили процедуру для однореакторного синтезу цільових селеназолів без попереднього виділення альдегідів **4a-g**. У цьому разі після того, як азот перестав виділятися, реакційну суміш нейтралізували бікарбонатом натрію, після чого додавали селеносечовину та кип'ятили реакційну суміш зі зворотним холодильником. Усі 5-(R-бензил)селеназол-2-аміни **5a-g** можна отримати за допомогою цієї однореакторної методики або ж за дві стадії.

Як зазначено в табл. 1, у всіх випадках виходи за однореакторною процедурою є вищими. Ми припустили, що температура проведення реакції, яка визначається температурою кипіння розчинника, в якому проводиться реакція, може мати вагомий вплив на перебіг реакції альдегідів **4a-g** з селеносечовиною. У разі проведення реакції в етанолі чи у суміші ацетон/вода отримали співставимі результати. А от використання більш висококиплячих розчинників (пропанол, діоксан та ДМФА), під час проведення реакції за температури їх кипіння, спричиняло значне осмолення реакційної суміші та призводило до суттєво нижчих виходів цільових продуктів.

Таблиця 1

Виходи 5-R-бензил-2-аміноселеназолів **5a-g**

Table 1

Yields of 5-R-benzyl-2-aminoselenazoles **5a-g**

Сполука	R	Вихід*		
		I	IIa	IIb
5a	H	50	41	42
5b	4-CH ₃	44	38	38
5c	4-OCF ₃	83	65	67
5d	4-F	76	63	68
5e	2-CF ₃	85	77	78
5f	3-CF ₃	77	60	62
5g	3-Ac	72	60	58

* Виходи розраховано на взятий в реакцію ариламін.

I – Однореакторний синтез.

IIa – Двостадійний синтез. Взаємодія альдегідів **4** з селеносечовиною в киплячому етанолі.

IIb – Двостадійний синтез. Взаємодія альдегідів **4** з селеносечовиною в киплячій суміші ацетон–вода (1:1).

3. Висновки

Ми розробили зручний і простий метод однореакторного синтезу не описаних раніше 2-аміно-5-(*R*-бензил)селеназолів хлорарилуванням акролеїну з подальшою циклізацією із селеносечовиною. Широкий спектр вихідних анілінів допомагає досягти структурної різноманітності замісників у позиції 5 селеназольного кільця, що досі було важкодосяжною метою іншими способами. Отже, запропонований метод є простою і доступною процедурою для отримання 5-заміщених 2-аміноселеназолів.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на прикладі Bruker DRX 500 (500 МГц) та Bruker Avance 400 (400 МГц): розчинник – $[D_6]DMSO$; внутрішній стандарт – ТМС. Мультиплетність описано за допомогою таких скорочень: с – синглет; д – дублет; т – триплет; дд – дублет дублетів; м – мультиплет. Мас-спектри ESI вимірювали на мас-спектрометрі Bruker Impact II, розпилюючи зразки з ацетонітрилу (MeCN).

Загальна методика отримання 5-(*R*-бензил)-1,3-селеназол-2-амінів 5. Метод I (двостадійний синтез)

Синтез 3-арил-2-хлорпропаналів **4**. Відповідний анілін **1** (20 ммоль) додавали до 35 % водного розчину HCl (3,9 мл, 42 ммоль). Потім суміш охолодили до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ і краплинами додали 1,45 г (21 ммоль) нітриту натрію у вигляді насиченого розчину з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Далі холодний розчин свіжоприготованої діазонієвої солі **2** докрапували за інтенсивного перемішування до суміші ацетону (30 мл), $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (1,00 г, 5,8 ммоль) і акролеїну (1,3 мл, 20 ммоль). Суміш перемішували при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, поки азот не перестав виділятися. Після цього додавали 100 мл води, відокремлювали органічний шар і водний шар екстрагували дихлорметаном (3×10 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували над $MgSO_4$, розчинник упарювали, а залишок переганяли під зниженим тиском.

Суміш відповідного 3-арил-2-хлорпропаналу **4**, отриманого на першій стадії, селеносечовини (1 екв.) та KI (3 мол. %) і 5 мл етанолу перемішували за температури кипіння протягом 2 год. Потім до суміші додавали 100 мл гарячої води, водний шар відокремлювали і підлужнювали 20 % розчином NH_3 до $pH \approx 11$. Суміш охолоджували до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, після чого утворювався осад, який відфільтровували, сушили на повітрі і перекристалізовували (гексан/толуен).

Загальна методика отримання 5-(*R*-бензил)-1,3-селеназол-2-амінів 5. Метод II (однореакторний синтез)

Відповідний анілін **1** (20 ммоль) додавали до 35 % водного розчину HCl (3,9 мл, 42 ммоль). Потім суміш охолодили до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ і краплинами додали 1,45 г (21 ммоль) нітриту натрію у вигляді насиченого розчину з такою швидкістю, щоб температура не перевищувала $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Далі холодний розчин свіжоприготованої діазонієвої солі **2** докрапували за інтенсивного перемішування до суміші ацетону (30 мл), $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (1,00 г, 5,8 ммоль) і акролеїну (1,3 мл, 20 ммоль). Суміш перемішували при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, доки азот не перестав виділятися. Після цього реакційну суміш нейтралізували насиченим розчином $NaHCO_3$ і додавали селеносечовину (2,46 г, 20 ммоль), після чого додавали KI (0,1 г, 3 мол. %). Суміш кип'ятили за інтенсивного перемішування протягом 2 год і фільтрували, додавали 100 мл гарячої води, водний шар відокремлювали і підлужнювали 20 % розчином NH_3 до $pH \approx 11$.

Суміш охолоджували до 20 °С, отриманий осад відфільтровували, сушили на повітрі і перекристалізували (гексан/толуен).

5-Бензил-1,3-селеназол-2-амін 3а. Вихід 50 %. Світло-жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 120 °С. $^1\text{H NMR}$ (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3,93$ с (2H, CH_2), 6,61 с (1H, 4-Нтіазол), 6,97 с (2H, NH_2), 7,16–7,24 м (3H, C_6H_5), 7,26–7,31 м (2H, C_6H_5). $^{13}\text{C NMR}$ (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 34,9, 126,2, 128,1, 128,3, 128,4, 130,8, 136,2, 141,2, 170,2$. MS (ESI): $m/z = 239,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{Se}$. Знайдено, %: С, 50,56; Н, 4,20; N, 19,25. Обчислено, %: С, 50,64; Н, 4,25; N, 19,14.

5-(4-Метилбензил)-1,3-селеназол-2-амін 3б. Вихід 44 %. Світло-жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 94 °С. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 2,25$ с (3H, CH_3), 3,87 с (2H, CH_2), 6,59 с (1H, 4-Нтіазол), 6,97 с (2H, NH_2), 7,09 с (4H, C_6H_4). MS (ESI): $m/z = 253,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Se}$. Знайдено, %: С, 50,49; Н, 4,73; N, 11,07. Обчислено, %: С, 52,60; Н, 4,82; N, 11,15.

5-(4-(Трифторометокси)бензил)-1,3-селеназол-2-амін 3с. Вихід 83 %. Світло-жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 136 °С. $^1\text{H NMR}$ (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3,92$ с (2H, CH_2), 6,60 с (1H, 4-Нтіазол), 6,98 с (2H, NH_2), 7,11 д ($J = 8,1$ Hz, 2H, C_6H_4), 7,21 д ($J = 8,6$ Hz, 2H, C_6H_4). MS (ESI): $m/z = 323,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{OSe}$. Знайдено, %: С, 41,09; Н, 2,71; N, 8,64. Обчислено, %: С, 41,14; Н, 2,82; N, 8,72.

5-(4-Фторобензил)-1,3-селеназол-2-амін 3д. Вихід 76 %. Світло-жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 104 °С. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3,92$ с (2H, CH_2), 6,60 с (1H, 4-Нтіазол), 6,99 с (2H, NH_2), 7,10 т ($J = 8,9$ Hz, 2H, C_6H_4), 7,25 дд ($J = 8,6, 5,7$ Hz, 2H, C_6H_4). $^{13}\text{C NMR}$ (126 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 33,9, 115,0$ (d, $J = 21,2$ Hz), 128,3, 129,9 (d, $J = 8,1$ Hz), 136,3, 137,37, 137,39, 160,8 д ($J = 241,5$ Hz). MS (ESI): $m/z = 257,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{Se}$. Знайдено, %: С, 46,99; Н, 3,50; N, 10,89. Обчислено, %: С, 47,07; Н, 3,56; N, 10,98.

5-(2-(Трифлорометил)бензил)-1,3-селеназол-2-амін 3е. Вихід 85 %. Світло-жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 152 °С. $^1\text{H NMR}$ (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4,00$ с (2H, CH_2), 6,67 с (1H, 4-Нтіазол), 7,02 с (2H, NH_2), 7,33–7,45 м (2H, C_6H_4), 7,59 т ($J = 7,5$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, C_6H_4). MS (ESI): $m/z = 307,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{Se}$. Знайдено, %: С, 43,21; Н, 2,90; N, 9,09. Обчислено, %: С, 43,29; Н, 2,97; N, 9,18.

5-(3-(Трифлорометил)бензил)-1,3-селеназол-2-амін 3ф. Вихід 77 %. Світло-жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 89 °С. $^1\text{H NMR}$ (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3,96$ с (2H, CH_2), 6,61 с (1H, 4-Нтіазол), 7,00 с (2H, NH_2), 7,61–7,43 м (4H, C_6H_4). MS (ESI): $m/z = 307,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{Se}$. Знайдено, %: С, 43,19; Н, 2,92; N, 9,11. Обчислено, %: С, 43,29; Н, 2,97; N, 9,18.

1-(3-((2-Аміно-1,3-селеназол-5-іл)метил)феніл)етан-1-он 3г. Вихід 72 %. Світло-жовті кристали. $T_{\text{пл}}$ 120 °С. $^1\text{H NMR}$ (500 МГц, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 3,95$ с (2H, CH_2), 6,60 с (1H, 4-Нтіазол), 6,99 с (2H, NH_2), 7,50–7,58 м (1H, C_6H_4), 7,82–7,94 м (2H, C_6H_4), 8,00 с (1H, C_6H_4). MS (ESI): $m/z = 281,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OSe}$. Знайдено, %: С, 51,54; Н, 4,30; N, 9,95. Обчислено, %: С, 51,62; Н, 4,33; N, 10,03.

5. Подяки

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та фондом Simons Foundation (SFI-PD-Ukraine-00014574).

1. Longtin R. A forgotten debate: Is selenocysteine the 21st amino acid? // J. Nat. Cancer Inst. 2004. Vol. 96. P. 504–505. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/96.7.504>

2. *Iwaoka M., Arai K.* From sulfur to selenium. A new research arena in chemical biology and biological chemistry // *Curr. Chem. Biol.* 2013. Vol. 7. P. 2–24. DOI: <https://doi.org/10.2174/2212796811307010002>
3. *Gandhil U. H., Nagaraja T. P., Prabhu K. S.* Selenoproteins and their role in oxidative stress and inflammation // *Curr. Chem. Biol.* 2013. Vol. 7. P. 65–73. DOI: <https://doi.org/10.2174/2212796811307010007>
4. *Refaay D. A., Ahmed D. M., Mowafy A. M., Shaaban S.* Evaluation of novel multifunctional organoselenium compounds as potential cholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease // *Med. Chem. Res.* 2022. Vol. 31. P. 894–904. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-022-02879-x>
5. *Mamgain R., Kostic M., Singh F. V.* Synthesis and antioxidant properties of organoselenium compounds // *Curr. Med. Chem.* 2023. Vol. 30. P. 2421–2448. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867329666220801165849>
6. *Qiao J., Zhao C., Liu J., Du Y.* Design and synthesis of selenazole-substituted ritonavir analogs // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018. Vol. 28. P. 2379–2381. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.06.027>
7. *Eibergen N. R., Im I., Patel N. Y., Hergenrother P. J.* Identification of a novel protein synthesis inhibitor active against gram-positive bacteria // *ChemBioChem.* 2012. Vol. 13. P. 574–583. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbic.201100727>
8. *Marković S. B., Maciejewska N., Olszewski M.* et al. Study of the anticancer potential of Cd complexes of selenazolyl-hydrazones and their sulfur isosters // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 238. Art. 114449. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114449>
9. *Wu T.-Y., Chen X.-C., Tang G.-X.* et al. Development and characterization of benzoselenazole derivatives as potent and selective c-MYC transcription inhibitors // *J. Med. Chem.* 2023. Vol. 66. P. 5484–5499. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01808>
10. *Araškov J. B., Nikolić M., Armačević S.* et al. Structural, antioxidant, antiproliferative and in-silico study of pyridine-based hydrazonyl-selenazoles and their sulphur isosteres // *J. Mol. Struct.* 2021. Vol. 1240. Art. 130512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130512>
11. *Al-Tamimi A.-M. S., Etxebeste-Mitxelorena M., Sanmartín C.* et al. Discovery of new organoselenium compounds as antileishmanial agents // *Bioorg. Chem.* 2019 Vol. 86. P. 339–345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.069>
12. *Wang H., Yue Y., Zhao H.* et al. Neuroprotective effects of 2-substituted 1,3-selenazole amide derivatives on amyloid-beta-induced toxicity in a transgenic caenorhabditis elegans model of Alzheimer's disease // *Neurotoxic. Res.* 2021. Vol. 39. P. 841–850. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12640-020-00321-x>
13. *Šmelcerović A., Tomović K., Šmelcerović Ž.* et al. Xanthine oxidase inhibitors beyond allopurinol and febuxostat; an overview and selection of potential leads based on in silico calculated physico-chemical properties, predicted pharmacokinetics and toxicity // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 135. P. 491–516. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.04.031>
14. *Jain V. K., Priyadarsini K. I.* Selenium compounds as promising antiviral agents // *New J. Chem.* 2024. Vol. 48. P. 6534–6552. DOI: <https://doi.org/10.1039/D3NJ05180C>

15. *Leyssen P., Van Lommel A., Drosten C. et al.* A novel model for the study of the therapy of Flavivirus infections using the Modoc virus // *Virology*. 2001. Vol. 279. P. 27–37. DOI: <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0723>
16. *Paragas J., Whitehouse C. A., Endy T. P., Bray M.* A simple assay for determining antiviral activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // *Antivir. Res.* 2004. Vol. 62. P. 21–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2003.11.006>
17. *Chung D.-H., Sun Y., Parker W. B. et al.* Ribavirin reveals a lethal threshold of allowable mutation frequency for Hantaan virus // *J. Virol.* 2007. Vol. 81. P. 11722–11729. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00874-07>
18. *Roth J. P., Li J. K.-K., Smee D. F. et al.* A recombinant, infectious human parainfluenza virus type 3 expressing the enhanced green fluorescent protein for use in high-throughput antiviral assays // *Antivir. Res.* 2009. Vol. 82. P. 12–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.01.001>
19. *Dzedulionytė K., Voznikaitė P., Bieliauskas A. et al.* Methyl 2-Amino-4-[1-(tert-butoxycarbonyl)azetidin-3-yl]-1,3-selenazole-5-carboxylate // *Molbank* 2021. No.2. M1207. DOI: <https://doi.org/10.3390/M1207>
20. *Schwartz Radatz C., Lange Coelho F., Sangiogo Gil E. et al.* Ground and excited-state properties of 1,3-benzoselenazole derivatives: A combined theoretical and experimental photophysical investigation // *J. Mol. Struct.* 2020. Vol. 1207. P. 127817. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.127817>
21. *Nishina A., Sekiguchi A., Fukumoto R.-H., Koketsu M. et al.* Selenazoles (selenium compounds) facilitate survival of cultured rat pheochromocytoma PC12 cells after serum-deprivation and stimulate their neuronal differentiation via activation of Akt and mitogen-activated protein kinase, respectively // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 352. P. 360–365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.11.025>
22. *Poerschke R. L., Moos P. J.* Thioredoxin reductase 1 knockdown enhances selenazolidine cytotoxicity in human lung cancer cells via mitochondrial dysfunction // *Biochem. Pharmacol.* 2011. Vol. 81. P. 211–221. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2010.09.024>
23. *Angeli A., Trallori E., Ferraroni M., Di Cesare Mannelli L. et al.* Discovery of new 2, 5-disubstituted 1,3-selenazoles as selective human carbonic anhydrase IX inhibitors with potent anti-tumor activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 157. P. 1214–1222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.096>
24. *Laczkowski K., Misiura K., Biernasiuk A., Malm A.* Discovery and Evaluation of Efficient Selenazoles with High Antifungal Activity Against *Candida* spp. *Med. Chem.* 2015. Vol. 11. P. 118–127.
25. *Laczkowski K. Z., Biernasiuk A., Baranowska-Laczkowsky A., Zielinska S. et al.* Synthesis, antimicrobial and anticonvulsant screening of small library of tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl based thiazoles and selenazoles // *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 2016. Vol. 31. P. 24–39. DOI: <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1186020>
26. *Kuchar J., Reinhold K., Rösger V., Nöthling N. et al.* Synthesis, Reactivity and Antimicrobial Activity of a Series of 2-Arylamino-1,3-selenazoles // *Molecules* 2021. Vol. 26. 7695. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26247695>

27. *Vahter J., Viht K., Uri A., Manoharan G. B.* et al. Thiazole- and selenazole-comprising high-affinity inhibitors possess bright microsecond-scale photoluminescence in complex with protein kinase CK2 // *Bioorg. Med. Chem.* 2018. Vol. 26. P. 5062–5068. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.003>
28. *Malinauskienė V., Kveselytė A., Dzedulionytė K., Bieliauskas A.* et al. L-Proline and related chiral heterocyclic amino acids as scaffolds for the synthesis of functionalized 2-amino-1,3-selenazole-5-carboxylates // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2018. Vol. 54. P. 469–473. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-018-2291-1>
29. *Liu H.-W., Fang Y., Wang S.-Y., Ji S.-J.* Base-Promoted Multicomponent Reactions: A Synthesis of 2-Amino-1,3-selenazole Derivatives // *J. Org. Chem.* 2020. Vol. 85. P. 3508–3516. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03234>
30. *Hassell-Hart S., Speranzini E., Srikwanjai S., Hossack E.* et al. Synthesis of a Thiazole Library via an Iridium-Catalyzed Sulfur Ylide Insertion Reaction // *Org. Lett.* 2022. Vol. 24(43). P. 7924–7927. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02996>
31. *Erian A. W., Sherif S. M., Gaber H. M.* The Chemistry of α -Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis // *Molecules* 2003. Vol. 8. P. 793–865. DOI: <https://doi.org/10.3390/81100793>
32. *Pravst I., Zupan M., Stavber S.* Halogenation of ketones with *N*-halosuccinimides under solvent-free reaction conditions // *Tetrahedron* 2008. Vol. 64. P. 5191–5199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.03.048>
33. *Meerwein H., Buchner E., van Emster K.* Über die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen // *J. Prakt. Chem.* 1939. Vol. 152. P. 237–266. DOI: <https://doi.org/10.1002/prac.19391520705>
34. *Kindt S., Heinrich M. R.* Recent Advances in Meerwein Arylation Chemistry // *Synthesis*. 2016. Vol. 48. P. 1597–1606. DOI: [10.1055/s-0035-1561586](https://doi.org/10.1055/s-0035-1561586)
35. *Mo F., Qiu D., Zhang L., Wang J.* Recent Development of Aryl Diazonium Chemistry for the Derivatization of Aromatic Compounds // *Chem. Rev.* 2021. Vol. 121. P. 5741–5829. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01030>
36. *Shukla C. A., Atapalkar R. S., Kulkarni A. A.* Efficient Processing of Reactions Involving Diazonium Salts: Meerwein Arylation in an Impinging-Jet Reactor // *Org. Process Res. Dev.* 2020. Vol. 24. P. 1658–1664. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00271>
37. *Batsyts S., Shehedyn M., Goreshnik E. A., Obushak M. D.* et al. 2-Bromo-2-chloro-3-arylpropanenitriles as C-3 Synthons for the Synthesis of Functionalized 3-Aminothiophenes // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. Vol. 2019. P. 7842–7856. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901512>
38. *Ostapiuk Y. V., Shehedyn M., Barabash O. V., Demydchuk B.* et al. Bromoarylation of Methyl 2-Chloroacrylate under Meerwein Conditions for the Synthesis of Substituted 3-Hydroxythiophenes // *Synthesis* 2022. Vol. 54. P. 732–740.
39. *Ostapiuk Y. V., Shehedyn M., Barabash O. V., Demydchuk B.* et al. One-Pot Syntheses of Substituted 2-Aminothiazoles and 2-Aminoselenazoles via Meerwein Arylation of Alkyl Vinyl Ketones // *Synthesis* 2022. Vol. 54(16). P. 3658–3666. DOI: [10.1055/s-0041-1738070](https://doi.org/10.1055/s-0041-1738070)

40. *Ostapiuk Y. V., Barabash O. V., Ostapiuk M. Y., Kravets M. et al.* 2-(Methoxycarbonyl)thiophen-3-yl-diazonium Salts: Efficient Precursors for the Formation of C–C Bonds in Thiophene-Containing Heterocyclic Systems // *Molecules*. 2025. Vol. 30(18). P. 3758.
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30183758>
41. *Ostapiuk Y. V., Barabash O. V., Ostapiuk M. Y., Goreschnik E. et al.* Thiocyanatoarylation of methyl vinyl ketone under Meerwein conditions for the synthesis of 2-aminothiazole-based heterocyclic systems // *Org. Lett.* 2022. Vol. 24(25). P. 4575–4579. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01677>
42. *Finiuk N., Klyuchivska O., Ivasechko I., Hreniukh V. et al.* Proapoptotic effects of novel thiazole derivative on human glioma cells // *Anti-Cancer Drugs*. 2019. Vol. 30. P. 27–37.

SYNTHESIS OF 5-SUBSTITUTED 2-AMINOSELENAZOLES BASED ON ACROLEIN CHLOROARYLATION PRODUCTS

M. Ostapiuk, O. Barabash, M. Obushak, Y. Ostapiuk*

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, UA–79005 Lviv, Ukraine
e-mail: yurii.ostapiuk@lnu.edu.ua

Organoselenium compounds are of constant interest to chemists in fundamental research. In addition, the discovery of important biological properties of selenium as an essential trace element for animals and humans has given a powerful impetus to the development of the chemistry of organoselenium compounds. The enzyme glutathione peroxidase, whose active centre is a selenium atom, plays an important role in the body. A number of organoselenium compounds exhibit high glutathione peroxidase-like activity.

Over the past decades, a number of important areas of selenoorganic chemistry have been developing quite intensively, including the synthesis and properties of 1,3-selenazol derivatives. In fact, among the derivatives of 1,3-selenazol, compounds have been found that exhibit various biological activities, including antiviral, antibacterial, anticancer, antiparasitic, neuroprotective activity, and are xanthine oxidase inhibitors.

In this work a method for obtaining a series of new 2-amino-5-(R-benzyl)selenazoles by cyclization of 3-aryl-2-chloropropanals with selenourea followed by chloroarylation of acrolein is described. It is shown that the sequential reactions of chloroarylation of acrolein and interaction of the resulting 3-aryl-2-chloropropanals with selenourea can be carried out both by a two-step synthesis and by a one-pot method.

Keywords: 2-aminoselenazoles, arenediazonium chlorides, Meerwein reaction.

Стаття надійшла до редколегії 15.11.2025

Після доопрацювання 30.01.2026

Прийнята до друку 12.02.2026

Оприлюднена онлайн 29.05.2026