

Міністерство освіти і науки України
Національний університет «Києво-Могилянська академія»
Факультет природничих наук
Кафедра хімії

Кваліфікаційна робота

освітній ступінь - бакалавр

на тему: «РОЗРОБКА «ЗЕЛЕНОГО» МЕТОДУ СИНТЕЗУ
5-ОРГАНІЛСЕЛЕНІЛПЕРИДИН-2-ОНІВ НА ОСНОВІ
ФОТОІНІЦІЙОВАНОЇ СЕЛЕНОЦИКЛІЗАЦІЇ АМІДІВ
5-ФЕНІЛПЕНТ-4-ЕНОВОЇ КИСЛОТИ»

Виконала: студентка 4-го року навчання,
Спеціальності 102 Хімія

Мисяк Анастасія Юріївна

Керівник: Побігай Г. А.
кандидат технічних наук, доцент

Рецензент: Ютілова К. С.

Кваліфікаційна робота захищена
з оцінкою «Відмінно (99)»

Секретар ЕК: Третініченко В. А.
«11» червня 2025 р.

Київ – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	8
1.1. Селеноіндукована циклізація алкенільних амідів і карбаматів: методи синтезу 5- і 6-членних гетероциклів.....	9
1.2. Внутрішньомолекулярна селеноциклізація у синтезі імінолактонів і лактамів	22
РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	31
2.1. Матеріали й устаткування	31
2.1.1. Хімічні реагенти та розчинники	31
2.1.2. Обладнання	31
2.2. Синтез вихідних амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти.....	32
2.2.1. Двостадійна методика синтезу амідів з використанням тіонілхлориду	32
2.2.2. Одностадійне пептидне каплінгування (EDCI/DMAP).....	33
2.3. Селеноциклізація до 5-органіселенілпіперидин-2-онів	33
2.4. Аналітичні методи.....	35
2.4.1. ЯМР-спектроскопія	35
2.4.2. Хроматомас-спектроскопія високого розділення	36
2.4.3. Рентгеноструктурний аналіз	36
2.4.4. Визначення температур плавлення	36
2.5. Оцінка виходу й чистоти продуктів	37

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ.....	38
3.1. Інтерпретація спектрів амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти	38
3.1.1. Інтерпретація ^1H - та ^{13}C -ЯМР-спектрів.....	38
3.2. Підтвердження структури 5-органіселенілпіперидин-2-онів	41
3.2.1. Інтерпретація ^1H - та ^{13}C -ЯМР-спектрів	41
3.2.2. Мас-спектрометричне підтвердження молекулярної маси та елементний аналіз (HRMS, EA)	48
3.2.3. Верифікація за результатами рентгеноструктурного аналізу.....	50
3.2.4. Температури плавлення синтезованих сполук.....	51
3.3. Вплив умов реакції на вихід і селективність.....	51
3.3.1. Оцінка хімічних виходів та ефективності синтезу	51
3.3.2. Вплив замісників на атомі нітрогену	52
3.3.3. Оптимізація реакційних параметрів селеноциклізації	52
3.3.4. Вплив природи селенілюючого реагенту	53
3.4. Біологічна оцінка синтезованих сполук	54
ВИСНОВКИ.....	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	56
ДОДАТКИ.....	61
Додаток А. Додаткові ^1H - та ^{13}C -ЯМР-спектри	61
Додаток Б. Результати біологічного тестування синтезованих сполук.....	66

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

¹H-ЯМР (proton NMR) – протонна ЯМР-спектроскопія

¹³C-ЯМР (carbon-13 NMR) – ЯМР-спектроскопія карбону-13

4CzIPN (1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene) – фотокаталізатор
1,2,3,5-тетракарбол-9-іл-4,6-диціанобензен

5-exo-trig (5-membered exo-trigonal cyclization) – п'ятичленна зовнішня
тригональна циклізація

6-endo-trig (6-membered endo-trigonal cyclization) – шестичленна внутрішня
тригональна циклізація

6-exo-trig (6-membered exo-trigonal cyclization) – шестичленна зовнішня
тригональна циклізація

A-549 (adenocarcinomic human alveolar basal epithelial cells) – клітинна лінія
аденокарциноми альвеолярного базального епітелію легень

Ar (aryl group) – арильна група

BHT (butylated hydroxytoluene) – бутильований гідрокситолуол

DMAP (4-dimethylaminopyridine) – 4-диметиламінопіридин

EA (elemental analysis) – елементний аналіз

EDCI (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) – 1-етил-3-(3-
диметиламінопропіл)карбодіїмід

ESI-HRMS (electrospray ionization high-resolution mass spectrometry) –
високороздільна мас-спектрометрія із електроспрей-іонізацією

FWHM (full width at half maximum) – ширина на піввисоті

HCT-116 (human colorectal carcinoma cell line) – клітинна лінія колоректального раку з мутацією в KRAS

LED (light-emitting diode) – світлодіод

MRC-5 (Medical Research Council cell strain 5) – диплоїдна клітинна лінія фетальних легкових фібробластів

N-PSP (N-phenylseleno-phthalimide) – N-(фенілселеніл)фталімід

N-PSS (N-phenylseleno-succinimide) – N-(фенілселеніл)сукцинімід

Ph (phenyl group) – фенільна група

R, R₁ (generic substituents) – загальні позначення замісників

SCOPUS – база даних наукових публікацій Scopus

SI (selectivity index) – індекс селективності

SKOV-3 (human ovarian adenocarcinoma cell line) – клітинна лінія серозної цистаденокарциноми яєчника

TBDPS (tert-butyl diphenylsilyl) – трет-бутилдифенілсиліл

TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl) – 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксил

TFA (trifluoroacetic acid) – трифтороцтова кислота

TFSA (trifluoromethanesulfonic acid) – трифторметансульфо кислота

TLC (thin-layer chromatography) – тонкошарова хроматографія

TMSOTf (trimethylsilyl triflate) – триметилсілійтрифлат

U-2 OS (human osteosarcoma cell line) – клітинна лінія остеосаркоми великогомілкової кістки

ВСТУП

Селеновімісні гетероцикли останніми роками привертають значну увагу в органічному синтезі та медичній хімії: за п'ять років у SCOPUS опубліковано понад 120 досліджень, присвячених селеноциклізації амідів і карбаматів.

Зокрема, піперидин-2-они (δ -лактами) із органоселенільними фрагментами поєднують конформаційну гнучкість піперидин-2-онового ядра з унікальними фізико-хімічними властивостями селенільних фрагментів, що робить їх перспективними як оригінальні молекулярні платформи для пошуку нових біоактивних сполук, а також як зручні синтетичні блоки для структурної модифікації піперидинового ядра з метою конструювання фармакологічно орієнтованих речовин і каталізаторів у фармацевтичній хімії.

Водночас існуючі методи потребують токсичних реагентів, жорстких температурних режимів або дорогих металевих каталізаторів, що ускладнює їх практичне застосування й масштабування. Саме тому розробка «зеленого» фотохімічного підходу до синтезу 5-органілселенілпіперидин-2-онів за помірної температури й безметалевого каталізу має високу наукову та прикладну **актуальність**.

Мета дослідження полягає в розробці та оптимізації LED-ініційованої селеноциклізації N-заміщених амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти з використанням диорганілдиселеніду для одержання цільових δ -лактамів з високою атомекономією та виходами $\geq 56\%$.

Щоб досягти мети, були поставлені такі **завдання**:

- синтезувати серію амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти з різними замісниками при атомі азоту;
- розробити фотохімічний протокол селеноциклізації з диорганілдиселенідами;

- відпрацювати умови реакції: обрати оптимальний тип диселеніду, співвідношення реагентів, сольову добавку та розчинник;
- ідентифікувати продукти за даними ^1H - та ^{13}C -ЯМР, ESI-HRMS і рентгеноструктурного аналізу;
- визначити виходи та чистоту після очищення колонковою хроматографією;
- провести попередню оцінку протипухлинної активності на клітинних лініях A-549, U-2 OS, HCT-116, SKOV-3 і MRC-5 (IC_{50} , SI).

Об'єктом дослідження була фотоініційована селеноциклізація N-алкенілкарбонівих амідів за участю диселенідів (дифеніл і дибензилдиселеніду) під дією видимого випромінювання при кімнатній температурі, що призводить до утворення конденсованих піперидин-2-онів.

Предметом дослідження є вивчення впливу реакційних умов, зокрема природи селенового прекурсора, природи та положення R-замісника в амідному субстраті, вибору й складу розчинників, концентрації реагентів на вихід продуктів, їх селективність та кінетику селеноциклізації.

Запропонована методика забезпечує високу атомекономію та енергоощадність без використання метало- чи органофотокаталізаторів. Отримані виходи (56–72%) і низька загальна цитотоксичність більшості сполук ($\text{IC}_{50} > 50$ μM) підтверджують привабливість цього «зеленого» підходу для масштабованого синтезу δ -лактамів, які можуть слугувати вихідними структурами в розробці нових протипухлинних і антипроліферативних препаратів.

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

За останні два десятиліття селеноциклізація алкенільних амідів і карбаматів зарекомендувала себе як потужний метод для синтезу п'яти- та шестичленних гетероциклів. Традиційні стратегії, що базуються на використанні фенілселенільних галогенідів у присутності металевих каталізаторів (наприклад, Pd, Cu), забезпечують високу регіоселективність та виходи, однак часто потребують жорсткого температурного контролю й застосування токсичних реагентів.

Водночас радикальні методи за участі фенілдиселенідів розширили діапазон можливих замісників і надали можливість масштабувати реакцію до грамових кількостей. Проте питання екологічної безпеки залишається відкритим через необхідність застосування радикальних ініціаторів і органічних розчинників із високою леткістю.

Останнім часом усе більшу увагу привертають фотохімічні протоколи селеноциклізації, у яких гомоліз Se–Se-зв'язку досягається під дією світла в діапазоні 400–450 нм без залучення металевих каталізаторів. Такі методи суттєво знижують енергетичні витрати і відповідають принципам «зеленої хімії», проте детальний порівняльний аналіз їхньої ефективності щодо атомекономії, утворення побічних продуктів і масштабованості залишається неповним.

Тому комплексне узагальнення як класичних, так і фотоініційованих стратегій селеноциклізації, інтерпретація реакційних механізмів та їх критична оцінка з урахуванням сучасних екологічних стандартів є необхідною передумовою для розробки стійкого, безпечного і економічно обґрунтованого методу отримання 5-органілселенілпіперидин-2-онів.

1.1. Селеноіндукована циклізація алкенільних амідів і карбаматів: методи синтезу 5- і 6-членних гетероциклів

У контексті сучасних методів гетероциклізації було розглянуто селеноіндуковану циклізацію алілацетамідів та –тіоамідів для синтезу оксазол(тіазол)інів і оксазинів (тіазинів). Запропонований дослідниками протокол циклізації передбачає застосування PhSeBr в якості селенілюючого реагента у CHCl_3 при кімнатній температурі та майже у всіх випадках забезпечує високий вихід цільових продуктів циклізації **2** (**3**). Регіоселективність та ефективність реакції визначається характером замісників біля кратного $\text{C}=\text{C}$ зв'язку амідного фрагмента. Зокрема, реакція субстратів **1** із незаміщеним термінальним Csp^2 атомом карбону, а також 3,3-диметилалілтіобензаміда перебігає за механізмом електрофільної *5-exo-trig* циклізації з утворенням 5-феніласеленілметилоксазол(тіазол)інів **2**. Для N-кротилбенз(тіо)амідів **1** реалізується також конкурентний *6-endo-trig* напрямок, який стає домінуючим у випадку N-цинамілбензтіоаміду. В той же час стеричні ефекти термінальних замісників перешкоджають циклізації у випадку 3,3-диметилаліл- і цинамілбензамідів. Механізм реакції включає утворення епіселенонієвого йона шляхом приєднання фенілселененілброміду до подвійного зв'язку субстрату. Подальша внутрішньомолекулярна нуклеофільна атака атомом Оксигену (Сульфуру) приводить до продуктів циклізації **2** та **3** [1].

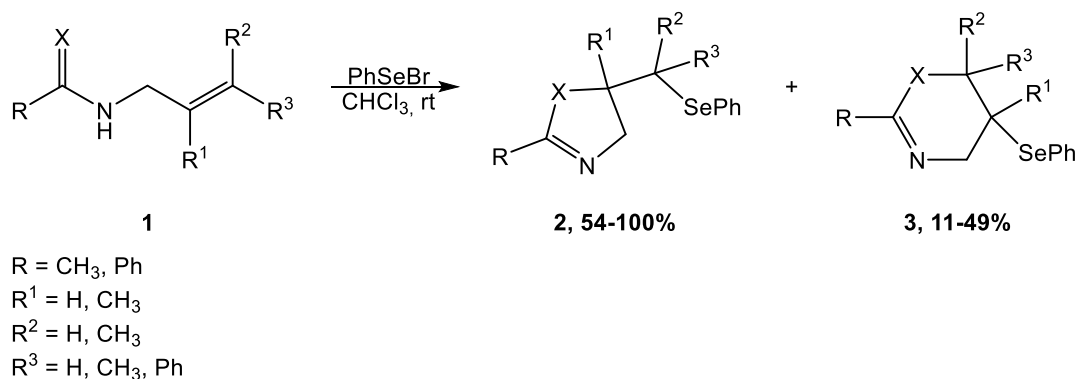


Рис. 1.1. Селеноциклізація субстрату **1** у присутності PhSeBr.

Відповідно до літературних даних, N-пентеніламіди **4** під дією PhSeCl і PhSeBr у CH₃CN при 20 °C зазнають N-циклізації 5-*exo-trig* типу з утворенням піролідинів **5** із виходами 25–94%. Ефективність селеноциклізації залежить від природи електрофільного реагента, і, загалом, PhSeBr давав на 20–30% вищі виходи порівняно з PhSeCl. Відмічається, що додавання в реакційне середовище силікагелю у випадку PhSeCl мало позитивний вплив на виходи цільових продуктів **5**. Важливим фактором впливу на продуктивність реакції є наявність замісників у 2-му положенні алкенільного сайту. Так, субстрат, де R=R¹=H, утворював продукт **5** з виходом 36%, у випадку R=Me вихід піролідину **5** складав 83%, а для субстрату, де R=R¹=Me, досягнув 98% [2].

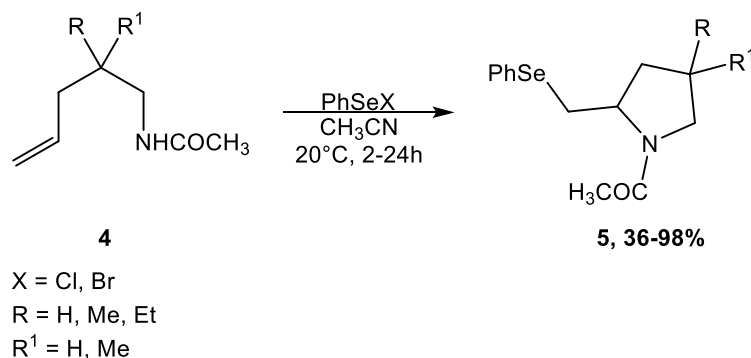


Рис. 1.2. Селеноциклізація субстрату **4** за участю фенілселенгалогенідів.

5-фенілзаміщені субстрати **6** у наведених умовах утворюють продукти *endo*-циклізації – піперидини **8** з виходом 79%. Заміна фенільного замісника на метильний призводила до утворення суміші **7/8** у співвідношенні 85:15 із загальним виходом 76% [2].

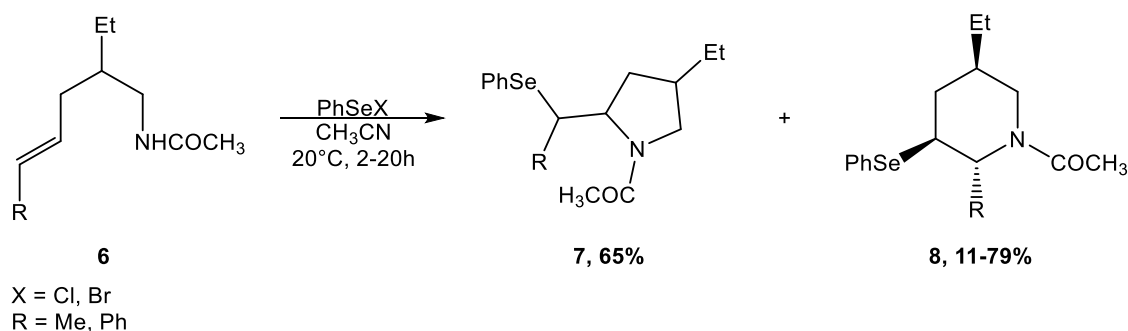


Рис. 1.3. Селеноциклізація субстрату **6** під дією фенілселенгалогенідів.

Знайдений протокол виявився ефективним також для синтезу біциклічних структур з субстратів 9 та 11 [2].

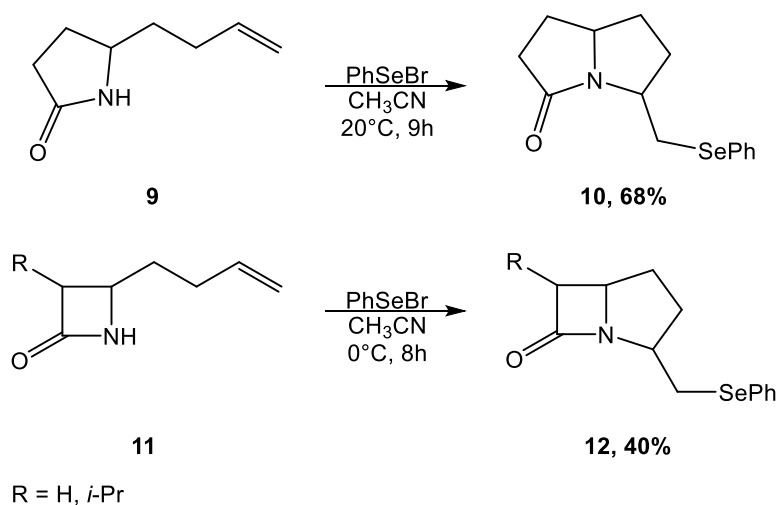


Рис. 1.4. Методи селеноциклізації у синтезі біциклічних сполук.

Взаємодія гекс-5-енілкарбаматів 13 з PhSeCl у CH₃CN при -78 °C відбувається за 6-*exo-trig* схемою за участю атома Нітрогену з утворенням 2-фенілселенметилпіперидин-1-карбоксилатів 14 з виходами до 95%. Відмічається, що присутність у реакційному середовищі силікагелю каталізує утворення епіселеніранового йону, сприяючи циклізації. Силікагель, ймовірно, виконує роль кислоти Льюїса, а також стабілізує позитивний заряд на атомі селену або сприяє правильній конформації субстрату. На ефективність циклоутворення впливають β- або γ-замісники: етильна група підвищує вихід, фенільна — знижує [3].

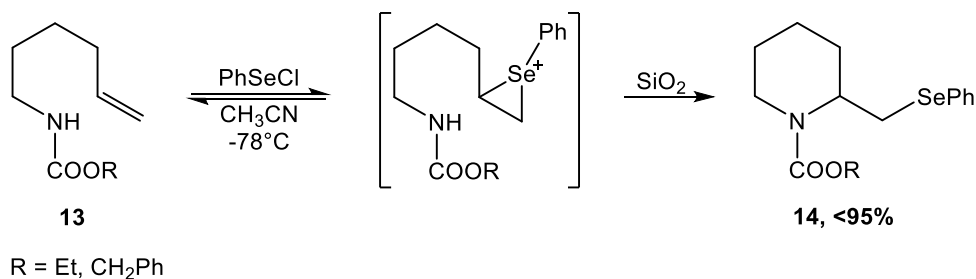
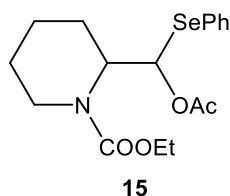


Рис. 1.5. Селеноциклізація субстрату 13 під дією PhSeCl в присутності силікагелю

Протонні розчинники (наприклад, оцтова кислота) уповільнюють реакцію, сприяючи утворенню ацетоксипохідних 15 [3].



У роботі Cooper та Ward, *Tetrahedron Lett.*, 1992 [4] запропоновано синтезувати 2-(селенометил)-3-гідроксипіролідини селеноіндукованою циклізацією N-захищених 3-гідрокси-4-пентеніламінів 16 при дії PhSeCl(Br). Взаємодію амідів 16 з PhSeCl(Br) проводили у присутності силікагелю та K₂CO₃ у CH₂Cl₂, CHCl₃ або діоксані за температури -78 °C. Реакція перебігає за схемою 5-*exo-trig* циклізації та характеризується високою регіо- та діастереоселективністю (dr = 90:10). Такий стереохімічний результат, вірогідно, обумовлений утворенням водневого зв'язку між гідроксильною групою та N-нуклеофільним центром, що обмежує конформаційну гнучкість та спрямовує атаку атома Нітрогену на електрофільний селенонієвий інтермедіат зі сторони ОН-групи, результатом чого є переважне утворення *цис*-продуктів 17. Характер селеніюючого реагента та полярність розчинника визначають швидкість реакції, однак мало впливають на виходи та співвідношення діастереомерів [4].

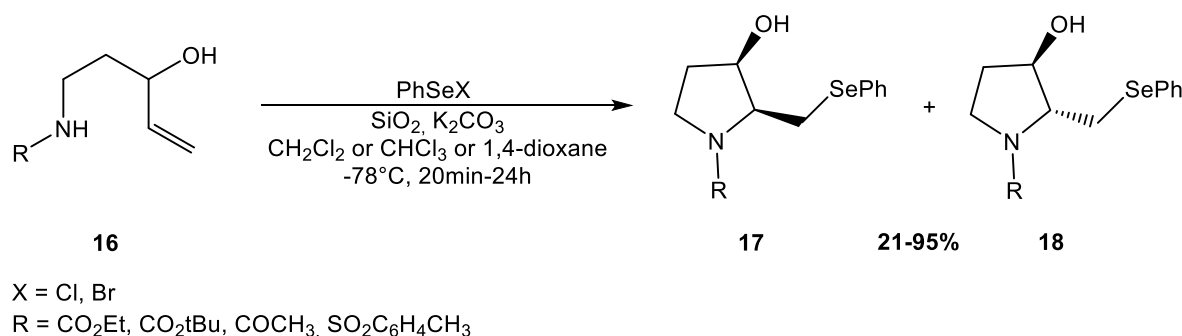


Рис. 1.6. Селеноциклізація N-захищених 3-гідрокси-4-пентеніламінів

N-заміщені 4-гідрокси-5-гексеніламіни 19 взаємодіють з PhSeCl або PhSeBr у CH₂Cl₂ чи CHCl₃ за температури -78 °C у присутності силікагелю та K₂CO₃ з

утворенням 2-(фенілселенометил)-3-гідроксипіперидинів. Регіо- та стереоселективність реакції залежить від природи реагентів і умов її проведення. Зокрема, карбамати, аміди та сульфонаміди циклізувалися з переважним утворенням транс-піперидинів 20 із виходами 27–61%. При цьому співвідношення стереоізомерних продуктів 20 і 21 становило 5:1. Використання O-сілільованих похідних продукту 19 ($R = \text{TBDPS}$) не призвело до підвищення стереоселективності процесу [5].

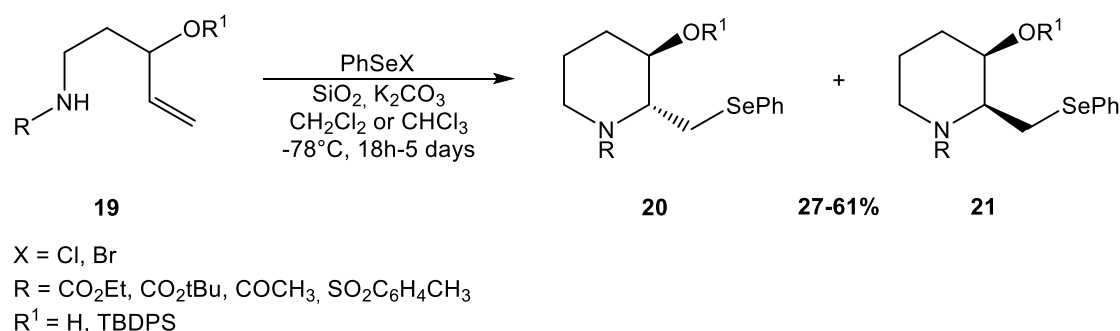


Рис. 1.7. Селеноциклізація N-заміщених 4-гідрокси-5-гексеніламінів

Селеноциклізація 4-гідрокси-5-гексеніламінів 19, на відміну від більш швидкої *cis*-циклізації 3-гідрокси-4-пентеніламінів, перебуває під термодинамічним контролем. Сполуки 20 ($R = \text{CO}_2\text{Et}$, $R^1 = \text{H}$; $R = \text{COCH}_3$, $R^1 = \text{H}$; $R = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $R^1 = \text{TBDPS}$) можна виділити як стабільні кристалогідрати 22 після тривалого проходження реакції або при взаємодії відповідного селеніду з сумішшю THF/води при кімнатній температурі [5].

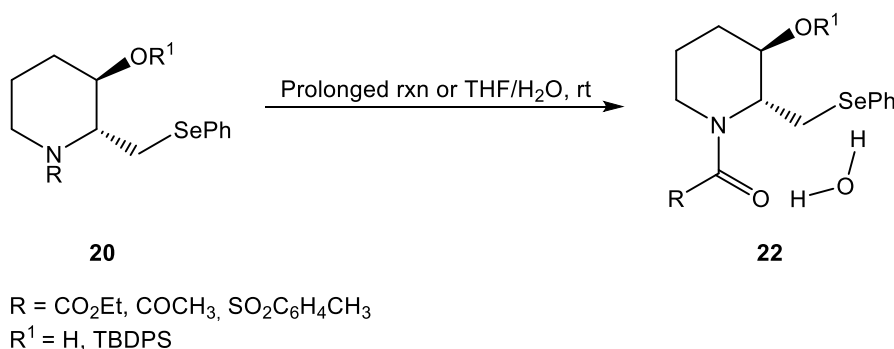
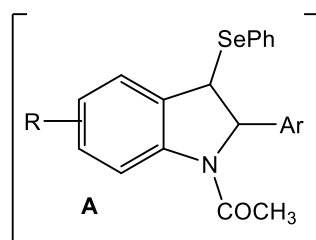


Рис. 1.8. Термодинамічна селеноциклізація 4-гідрокси-5-гексеніламінів: формування стабільних кристалогідратів 22

З метою селективного синтезу індолів вивчено внутрішньомолекулярну селеноциклізацію заміщених 2-стирилацетанлідів 23 під дією різноманітних селеніюючих реагентів (PhSeBr, PhSeCl, N-PSS, N-PSP, PhSeSePh). Реакцію проводили в дихлорметані або тетрагідрофурані при кімнатній температурі або за умов помірного нагрівання у присутності р-толуолсульфоїкислоти (CH₃C₆H₄SO₃H) з тривалістю від 12 до 48 годин. Серед досліджуваних реагентів найбільшу ефективність продемонстрував N-PSS. Оптимізований протокол передбачав взаємодію 2-стирилацетанлідів 23 із 2,4 еквівалентами N-PSS у дихлорметані при кімнатній температурі. Основними продуктами були 1-N-ацетил-2-феніл-3-(фенілселено)індоли 24 та 1-N-ацетил-2-феніліндоли 25, а не очікуваний дигідроіндол А [6].



Реакція сполуки 23 (R = 5-Me, Ar = Ph) з 1,2 еквівалентами N-PSS давала в основному продукт 25 з виходом 54% при незначному утворенні 24 (вихід 9%), тоді як при використанні 2,4 еквівалентів N-PSS основним продуктом став 24 (вихід 82%), а 25 дався лише у 10% виході. Ці результати та моніторинг за допомогою TLC (силікагель) свідчать про те, що амідоселенування сполуки 23 безпосередньо дає 1-N-ацетиліндоли 25, з яких подальша реакція з N-PSS призводить до утворення 1-N-ацетил-2-феніл-3-фенілселеноіндолів 24 [6].

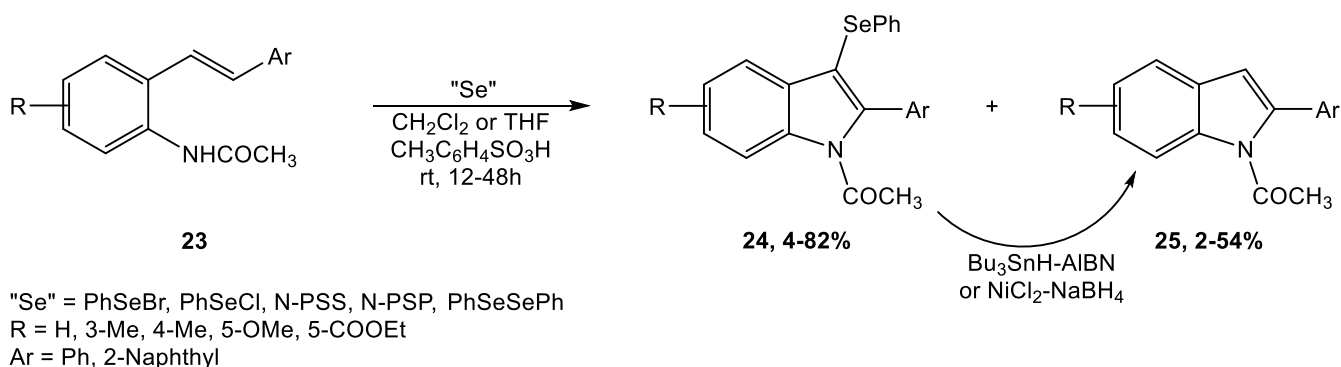


Рис. 1.9. Селеноциклізація 2-стирилацетанілідів різноманітними селеніюючими реагентами для синтезу 3-(фенілселено)індолів та 2-феніліндолів

Взаємодія N-алілбензамідів з N-(фенілселеніл)фталімідом (NPSP) була успішно використана для синтезу 2-оксазолінів (напрям а). Ефективність перебігу реакції забезпечувалась присутністю у реакційному середовищі еквівалентної кількості SnCl_4 , як кислоти Льюїса для активації утворення епіселенонієвого катіону, та її проведенням у дихлорметані при $-78\text{ }^\circ\text{C}$, з подальшим нагріванням до кімнатної температури, що дозволило отримати цільові 2-оксазоліни з виходами до 90%. Протестовані як добавки TMSOTf і BF_3 виявилися менш продуктивними, як і використання кислот Льюїса в каталітичних кількостях (0,01 екв.). Окрім замикання кільця на атом оксигену, розкриття епіселенонієвого йону може завершуватися атакою зовнішнім електрофілом (напрям б) – гідроксианіоном та приводити до β -гідроксиселенідів 28, що характерно для третинних амідів, а також участю як внутрішнього нуклеофіла активованого електронодонорними замісниками ароматичний фрагмент в орто-позиції може здійснювати внутрішньомолекулярну атаку (напрям с), приводячи до утворення тетрагідрохінолінів 29, як це спостерігається для амінів із $X = \text{H}$ та $Y = \text{NH}$ або NMe [7].

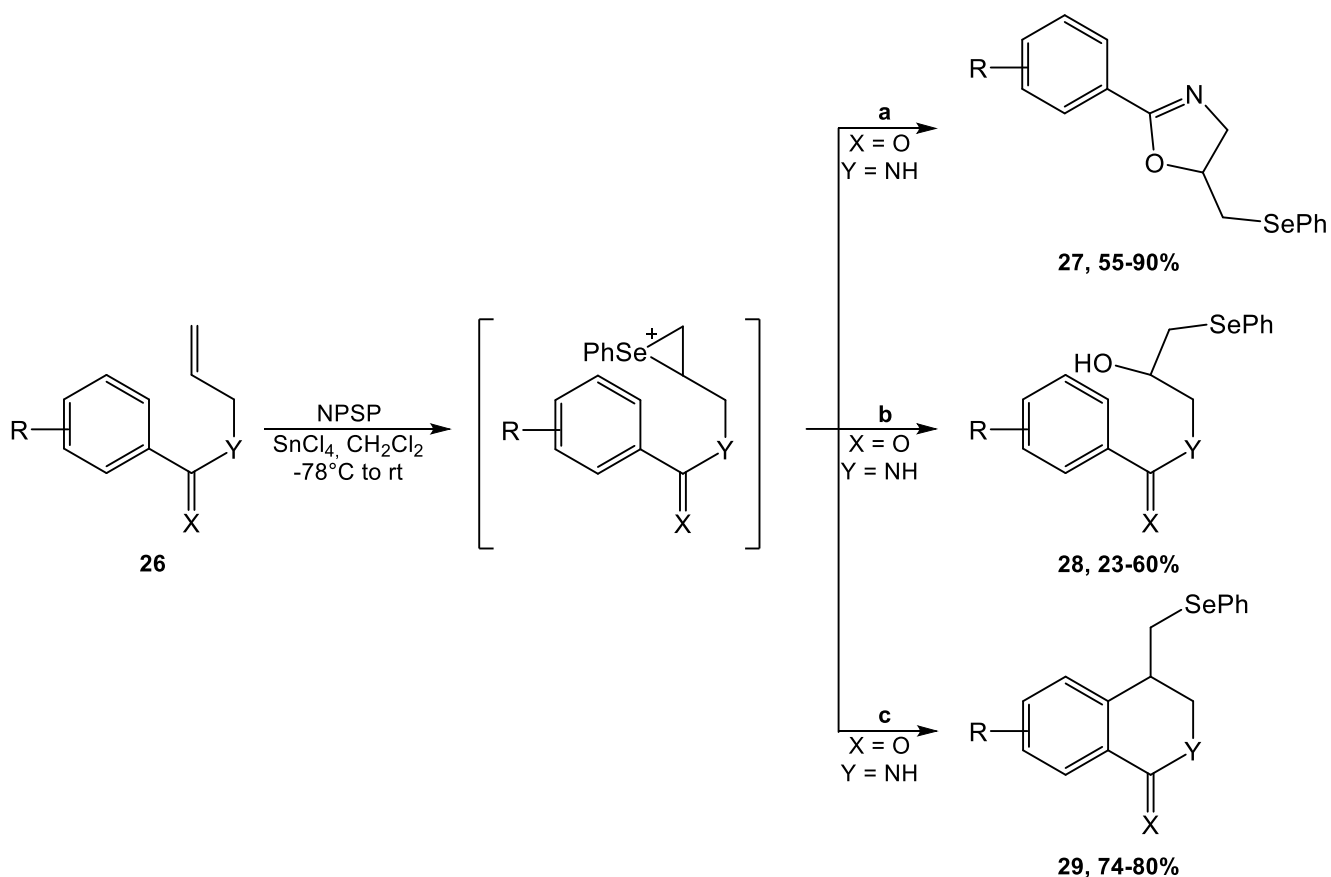


Рис. 1.10. Метод селеноіндукованої циклізації субстрату **26** із NPSP: отримання 2-оксазолінів, β-гідроксиселенідів та тетрагідрохінолінів

У роботі Тіессо та ін., *J. Org. Chem.*, 1990 [8] запропонували використовувати як селенілюючий агент дифенілдиселенід, який переводять в активну форму за допомогою окиснення амоній пероксидисульфатом. При взаємодії N-пентенілацетаміда **30** із системою (PhSe)₂/(NH₄)₂S₂O₈ в ацетонітрилі при нагріванні до 70 °С утворюються похідні піролідину **31**. В цьому випадку атом азоту виступає як нуклеофіл, оскільки атом кисню знаходиться у несприятливому положенні, і його участь могла б призвести до утворення семичленного продукту [8].

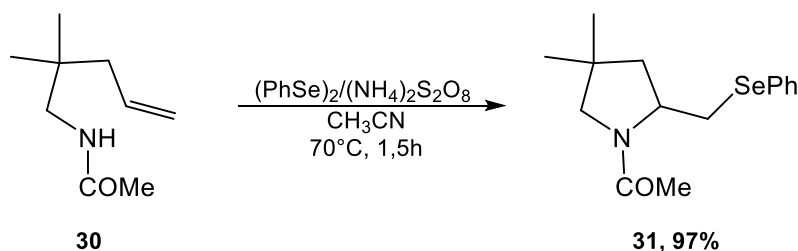


Рис. 1.11. Отримання піролідинових похідних 31 через реакцію з активною формою дифенілдиселеніду

Авторами Sun та ін., *Org. Lett.*, 2019 [9] досліджено купрум-каталізовану радикальну селеноциклізацію ненасичених амідів під дією $(\text{PhSe})_2$ з метою отримання 4-селено- α,α -дифторо- γ -лактамів. Реакцію проводили у присутності йодиду купруму(I) та фенантроліну у 1,2-дихлоретані при 120 °C в атмосфері азоту. Метод забезпечує функціоналізацію піролідинону селено- та дифлуорометильними фрагментами в один синтетичний крок з виходами 46–91% [9].

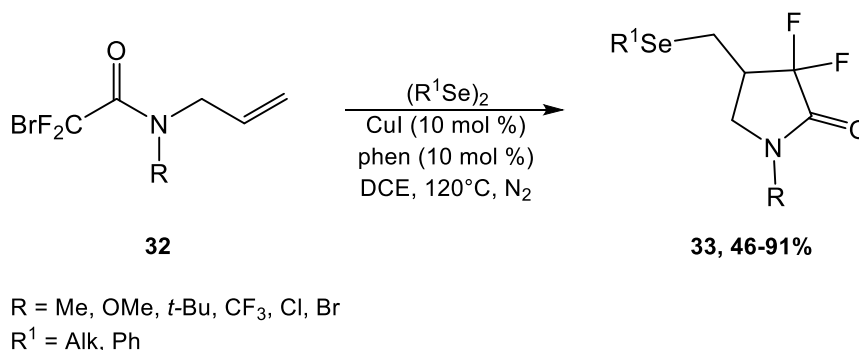


Рис. 1.12. Купрум-каталізована радикальна селеноциклізація ненасичених амідів

Запропонований авторами механізм реакції включає окиснення купруму(I) до купруму(II) бромдифлуорацетамідом та генерування флуороалкільного радикала. Останній зазнає *5-exo-trig* циклізації з утворенням α,α -дифторо- γ -лактамного радикала, подальша взаємодія якого з диселенідом дає кінцевий продукт та регенерує купрум(I). Радикальна природа процесу підтверджена інгібуванням у присутності 2,6-ді-трет-бутил-4-метилфенолу (ВНТ, 95%

відновленого субстрату) та 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксику (TEMPO, 21% виходу) [9].

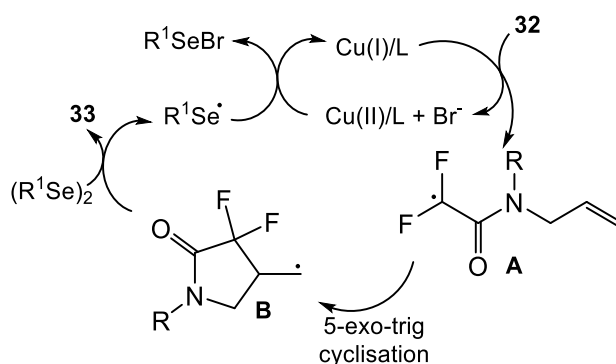


Рис. 1.13. Радикальний механізм Cu-каталізованої селеноциклізації: окиснення Cu(I) і 5-ехо-trig циклізація

Метод демонструє широку толерантність до замісників: як електронодонорні (Me, OMe, t-Bu), так і електроноакцепторні (CF₃, Cl, Br) фрагменти забезпечують виходи до 91%. Діалкілдиселеніди 33 (виходи 80–91%), де R¹ = Me, виявилися дещо ефективнішими за арильні аналоги (46–82%), з ди(тіофен-2-іл)диселенідом вихід лактаму складав 56%. Обмеженням методу є неможливість циклізації алкенів з внутрішнім подвійним зв'язком, зокрема циннамільних похідних. Реакція придатна до масштабування: при 5 ммольному завантаженні вихід становив 62% [9].

У статті Zhang та ін., *Org. Lett.*, 2019 [10] досліджено фотокаталітичну селеноциклізацію ненасичених амідів за участю дифенілдиселеніду та молекулярного кисню в присутності фотокаталізатора 4CzIPN під дією видимого світла. Реакція відбувається з високими виходами (44–97%) та забезпечує утворення селенооксазолінів і споріднених гетероциклів.

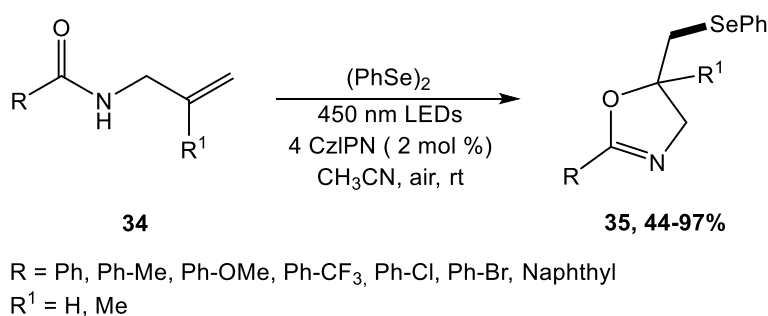


Рис. 1.14. Фотокаталітична селеноциклізація під видимим світлом із $(\text{PhSe})_2/\text{O}_2$

Механізм включає фотоактивацію 4CzIPN, що ініціює утворення радикального катіону диселеніду з подальшим генеруванням селеноній-іону. Внутрішньомолекулярна атака амідного кисню сприяє циклізації з утворенням п'яти- та шестичленних систем. N-алільні аміди формують 2-оксазоліни, тоді як α,β -ненасичені карбонові кислоти циклізуються з утворенням лактонів.

Метод демонструє широку толерантність до функціональних груп: електродонорні (OMe, Me) та електроноакцепторні (CF₃, Cl, Br) замісники забезпечують високі виходи (83–97%). Використання діалкільних диселенідів дозволяє отримати селенофункціоналізовані продукти (71–75%), хоча їх ефективність дещо поступається арильним диселенідам ($\geq 83\%$).

Реакція добре масштабується, що підтверджено отриманням цільового продукту з виходом 80% при 5 ммольному завантаженні. Отримані оксазоліни можуть бути модифіковані окисненням до селеноксидів або гідролізом до аміноспиртів.

Методологія вирізняється м'якими умовами, високою селективністю та екологічністю завдяки використанню молекулярного кисню як окисника та видимого світла як джерела енергії, що робить її перспективною для синтезу функціональних гетероциклів [10].

Досліджено фотохімічну селеноциклізацію алкенів під дією синього LED-випромінювання за участю фенілдиселеніду та тетрабромметану, що генерує PhSeBr *in situ*. Формування реагенту підтверджено даними ^{77}Se ЯМР-спектроскопії. Реакція відбувається без потреби в інертній атмосфері та забезпечує виходи до 98% [11].

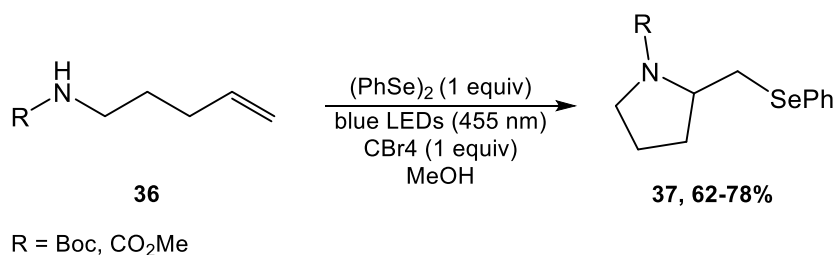


Рис. 1.15. Фотохімічна селеноциклізація субстрату 36 під дією синього LED-випромінювання

Механізм процесу включає світлоіндукований гомоліз PhSeSePh або перенесення електрона між PhSeSePh і CBr₄, що приводить до утворення PhSeBr та трибромметильних радикалів. Взаємодія PhSeBr з алкеном ініціює формування селеноній-іону, який піддається внутрішньомолекулярній атаці нуклеофілом.

Метод ефективно застосовується до нітрогенфункціоналізованих алкенів, зокрема Boc-захищеного 5-аміно-1-пентену та 5-(метоксикарбоніл)-1-пентену. У випадку Boc-піролідину реакція у CH₂Cl₂ під дією синього світла дає циклізований продукт із виходом 62%, що може вказувати на дезактивацію субстрату електроннодонорним Boc-заміщенням. Для метилкарбамату вихід покращується до 78%, що свідчить про сприятливий вплив карбаматної групи на активний центр селенізації [11].

Досліджено внутрішньомолекулярну селеноциклізацію N-алілбромдифлуорацетамідів у присутності дифенілдиселеніду під дією видимого світла без каталізаторів. Реакція відбувається за радикальним механізмом, забезпечуючи утворення 4-селенозаміщених 3,3-дифлуоро-γ-лактамів із виходами 37–85% [12].

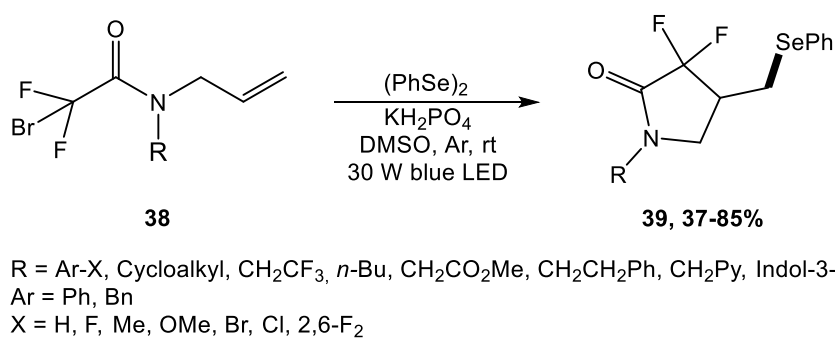


Рис. 1.16. Фотокаталітична селеноциклізація субстрату 38 під видимим світлом без каталізатора

Процес проводять під впливом синього світлодіодного випромінювання (30 Вт) у диметилсульфоксиді за кімнатної температури. Як основу використовують гідрофосфат калію (2,0 екв.), а оптимальне співвідношення реагентів становить 1:2 (субстрат:дифенілдиселенід). Реакція триває 10 годин і приводить до утворення 5-ехо-*trig* циклізованих продуктів.

Встановлено, що електронодонорні замісники на ароматичному кільці підвищують вихід продуктів, тоді як електроноакцепторні його знижують. Наприклад, *N*-бензильні похідні (R = Ar – X, де Ar = Bn) дають виходи 61–85%, тоді як *N*-циклопентильні (R = *c*-Pent, *c*-Hex) – лише 43–47%.

Механізм передбачає світлову активацію диселеніду, що спричиняє його гомолітичний розпад із утворенням Se-радикала. Останній ініціює 5-ехо-*trig* циклізацію через бромдифлуорацетамідний радикал, а подальше радикально-радикальне зшивання призводить до стабільного продукту.

Метод відзначається екологічністю завдяки відсутності металовмісних каталізаторів, проте має обмеження: алкільні диселеніди не вступають у реакцію, а вихід продуктів значною мірою залежить від електронних і стеричних характеристик субстратів [12].

1.2. Внутрішньомолекулярна селеноциклізація у синтезі імінолактонів і лактамів

Вивчено внутрішньомолекулярну селеноциклізацію амідів ненасичених карбонових кислот при дії фенілселенілгалогенідів. Реакцію амідів з PhSeCl та PhSeBr проводять в ацетонітрилі при кімнатній температурі протягом 2–3 годин, після чого продукти очищують стандартною екстракцією та хроматографією. Реакція відбувається з високою хемо- та регіоселективністю і утворює імінолактони та лактами з високими виходами (до 94%) [13-15].

Показано, що структура алкенільного фрагмента вихідного субстрату визначає напрямок циклізації та тип утвореного продукту. У випадку незаміщених у термінальному положенні алкенільних субстратів 40 відбувається 5-ехо-триг циклізація за участю атома кисню, що приводить до імінолактонів 41. Замісники в α -положенні ненасиченого ацильного фрагмента 40 та природа галогена селеніюючого реагента суттєво впливають на виходи цільових продуктів. У випадку C2-незаміщеного ($R^1 = H$) субстрату 40 очікуваний продукт циклізації не був отриманий з PhSeCl, однак при використанні PhSeBr утворювався імінолактон з виходом 73%. Етильна група у положенні C2 підвищує ефективність реакції, у випадку 2-фенільного замісника спостерігається зниження виходів продуктів циклізації, тоді як оксигеновмісна група (OPh) блокує циклізацію, що очевидно обумовлено зв'язуванням атома селену з атомом кисню цієї групи. Характер замісника (R^2) біля атома нітрогену також відіграє важливу роль у перебігу селеноциклізації. На відміну від бутилзаміщеного субстрату, N-фенілзаміщений або N-незаміщений амід не циклізуються при дії PhSeCl, і тільки при використанні PhSeBr дають імінолактони з високими виходами (80-85%).

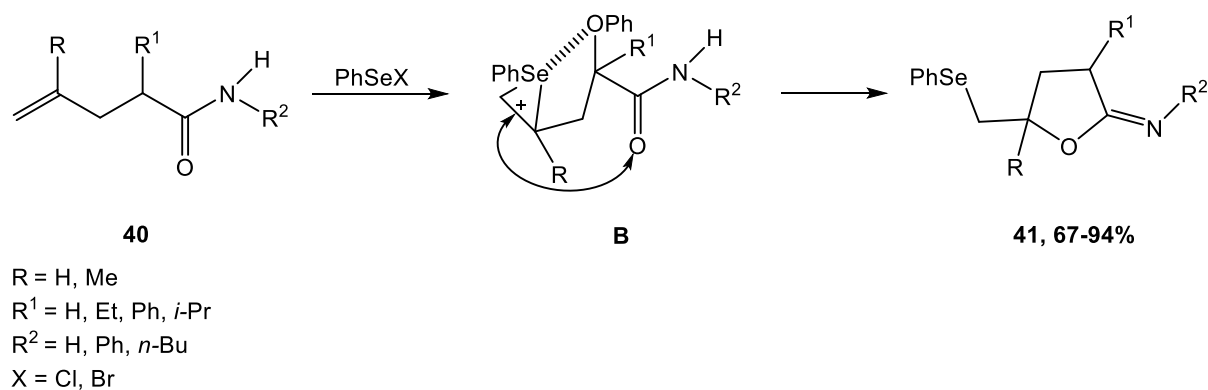


Рис. 1.17. Метод одержання імінолактонів 41 під дією фенілселенгалогенідів

Для амідів 42 з термінальним фенільним замісником ($R^1 = \text{Ph}$) при селеноциклізації характерним є замикання шестичленного кільця на атомі нітрогену з утворенням δ -лактамів 43.

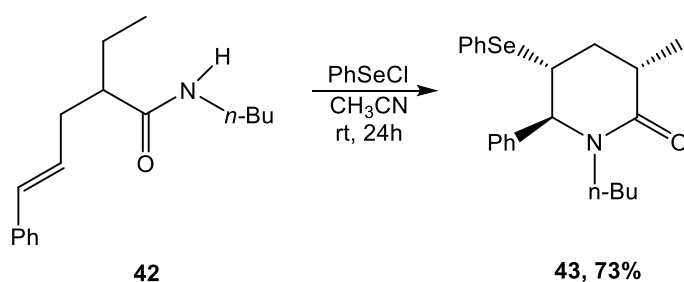


Рис. 1.18. Селеноциклізація амідів із термінальним фенільним замісником: утворення δ -лактамів

Реакцією фенілселененілхлориду з амідом 44, що містить ендочиклічний C=C зв'язок, отримано біциклічний імінолактон 45 з виходом 73% у вигляді суміші двох стереоізомерів.

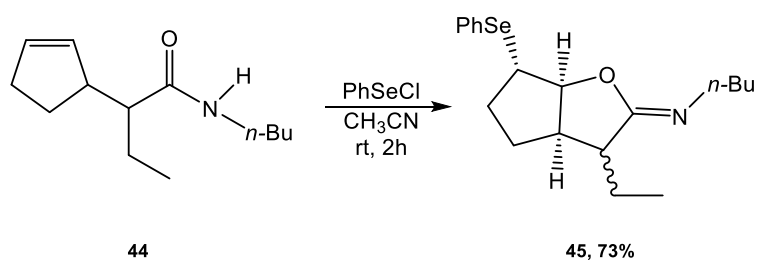


Рис. 1.19. Формування біциклічного імінолактону 45

Порівняльні дослідження показали, що довші аліфатичні вуглеводневі ланцюги в амідах сприяють утворенню імінолактонів з вищими виходами, тоді як насичені циклічні аміди демонструють нижчу реакційну здатність у селеноциклізації.

У випадку селенілювання 3-пропенілзаміщеного лактаму **46** було отримано біциклічний імінолактон з ендочиклічною іміногрупою **47** з виходом 91%.

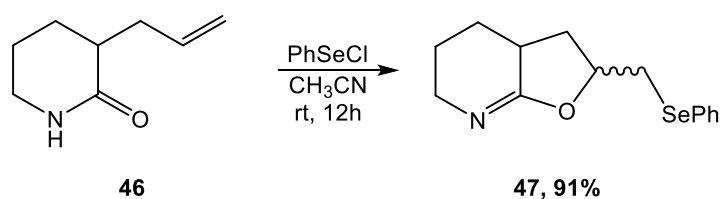


Рис. 1.20. Вплив довжини аліфатичного ланцюга на селеноциклізацію імінолактонів

Інноваційний аспект дослідження полягає в розширенні циклів імінолактонів із галоалкільними замісниками, що дозволило отримати 8- і 9-членні гетероциклічні сполуки. Реакції включають нуклеофільну заміну галогену та внутрішньомолекулярний розрив зв'язків, забезпечуючи високий ступінь селективності та виходів [13-15].

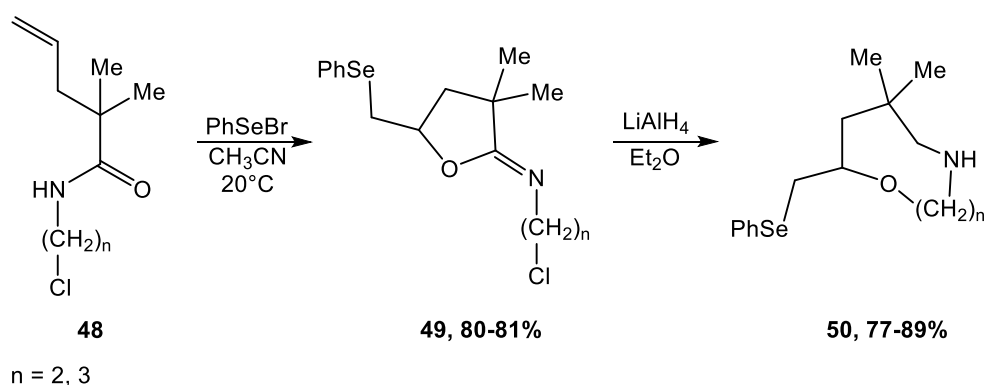


Рис. 1.21. Розширення циклів імінолактонів із галоалкільними замісниками: утворення 8- та 9-членних гетероциклів

Запропоновано підхід до стереоселективного синтезу селенофункціоналізованих індолізидинів і хінолізидинів шляхом трансанулярної електрофільної циклізації макроциклічних ненасичених лактамів **51** при дії PhSeBr. Характерно, що отримані біциклічні гетероцикли мають *транс*-конфігурацію, внаслідок анти-приєднання електрофільної компоненти та нітрогену до E-подвійного зв'язку лактаму [16, 17].

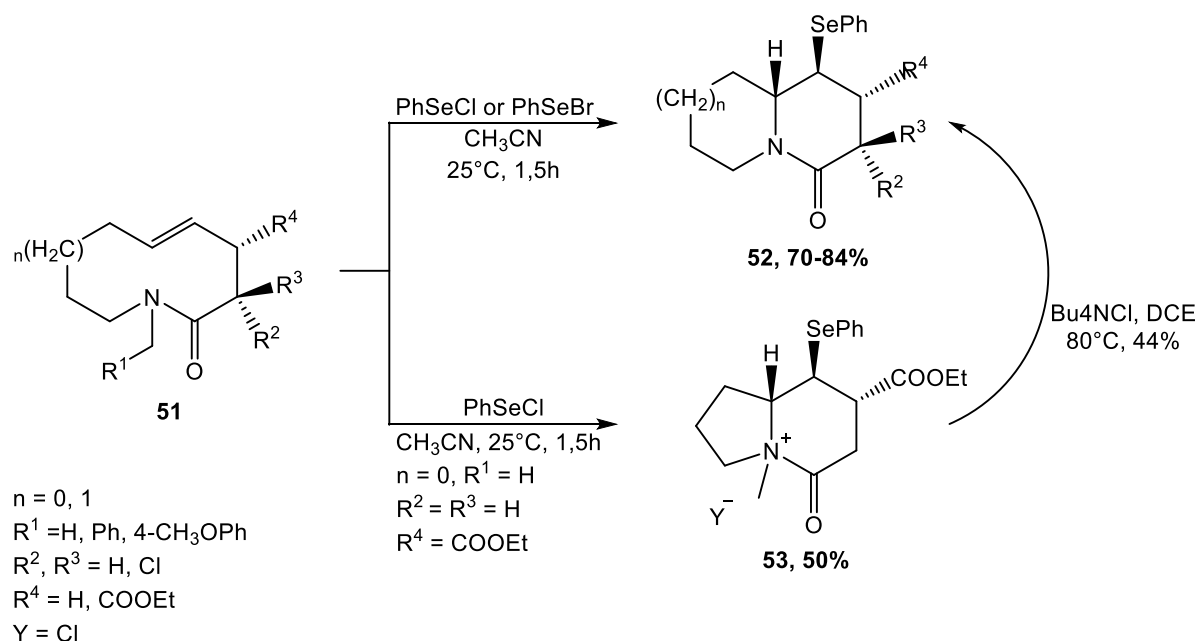


Рис. 1.22. Синтез селенофункціоналізованих індолізидинів і хінолізидинів

Авторами продемонстровано ефективність використання ненасичених імідатів та оксазолінів як синтетичних еквівалентів амідів для синтезу γ -лактамів внутрішньомолекулярною амідоселенізацією під дією фенілселененілброміду (PhSeBr). Зокрема, взаємодія метил N-бутил-2-фенілпент-4-енімідату **54** з фенілселененілбромідом відбувається за схемою *5-exo-trig* циклізації з утворенням γ -лактаму **55**. Характерним є проведення реакції при концентрації субстрату $1,0 \times 10^{-2}$ М при 0 °С, оскільки при вищих температурах або концентраціях вихід **55** був нижчим через побічні реакції. Іншою характерною особливістю є вплив галоген-аніона селеновмісного реагенту, і фенілселененілхлорид дає лактам **55** з набагато нижчим виходом, ніж фенілселененілбромід [16, 17].

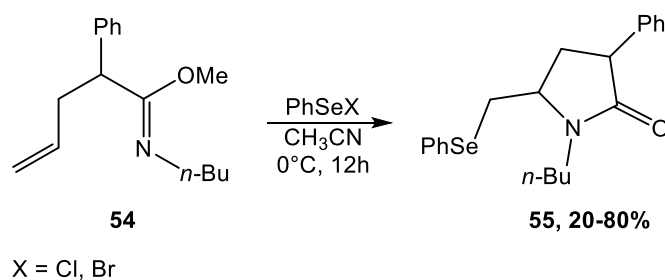


Рис. 1.23. Внутрішньомолекулярна амідоселенізація γ -лактамів

2-Алкеніл-1,3-оксазоліни (оксазини) **56** реагують з PhSeCl(Br) селективно з утворенням N-галогеноетил(пропіл)лактамів. Механізм включає утворення епіселеноній-йона, який зазнає внутрішньомолекулярної атаки атомом нітрогену з розкриттям під дією галогенід-аніону оксазолінового кільця та утворенням цільових продуктів. Показано вплив C2 замісника на вихід продуктів реакції циклізації, і вихід диметилзаміщених продуктів був набагато кращим, ніж вихід монозаміщених [16, 17].

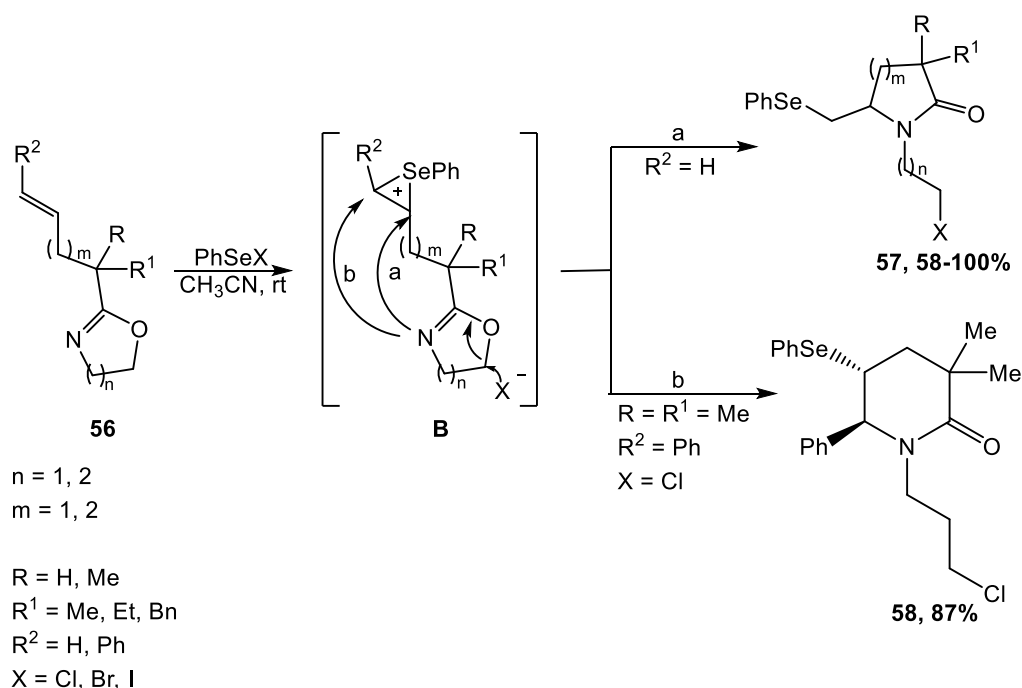


Рис. 1.24. Селеноциклізація 2-алкеніл-1,3-оксазолінів із PhSeCl(Br): утворення N-галогеноетил(пропіл)лактамів

Автори запропонували використовувати в якості селеніюючого реагенту для реоселективної селенолактонізації γ,δ -ненасичених карбонових кислот та їх похідних фенілселененіл трифлату (PhSeOTf), що отримують при взаємодії бензенселененілхлориду з трифлатом срібла. Завдяки зниженій нуклеофільності аніону цей реагент виявляє високу електрофільність, що підвищує його реакційну здатність у взаємодії з ненасиченими субстратами. Зокрема, селеноциклізація аміду 3-метилпентен-4-ової кислоти при дії фенілселененіл трифлату (PhSeOTf) в дихлорометані при температурі 0 °C приводить до суміші транс/цис лактонів у співвідношенні 5:1 з виходом 49% [18].

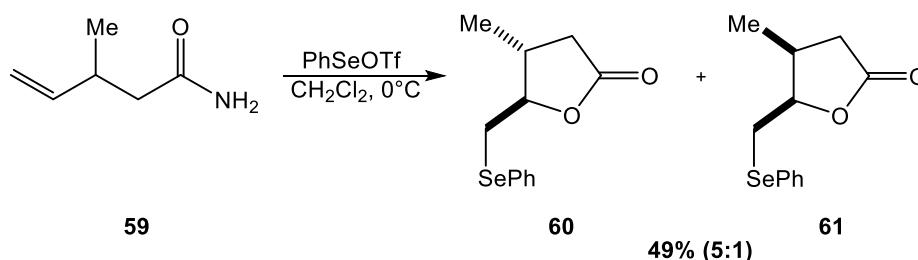


Рис. 1.25. Реоселективна селеноциклізація γ,δ -ненасичених карбонових кислот із PhSeOTf

Запропоновано підхід до синтезу ізохінол-1-онів через селеноциклізацію амідів стирилбензойних кислот при дії N-PSS. Зокрема, реакція 2-стирилбензаміду 62 (R = H) з N-PSS у дихлорметані за кімнатної температури призводила до утворення продукту внутрішньомолекулярного амідоселеніювання 1-кето-3-феніл-4-(фенілселено)-1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну 64 (R = H). Однак при використанні за аналогічних умов 4-метил-2-стирилбензаміду та 4-хлоро-2-стирилбензаміду ізохінолони 64 (R = 6-Me) та 64 (R = 6-Cl) утворювалися з низькими виходами (12–13%), тоді як основними продуктами були 3-феніл-1-ізохінолони 63, які утворюються внаслідок елімінування фенілселенільного фрагмента від сполук 64. Крім того, окиснення продукту 64 за допомогою 3-хлорпербензойної кислоти також приводило до утворення 63 [19].

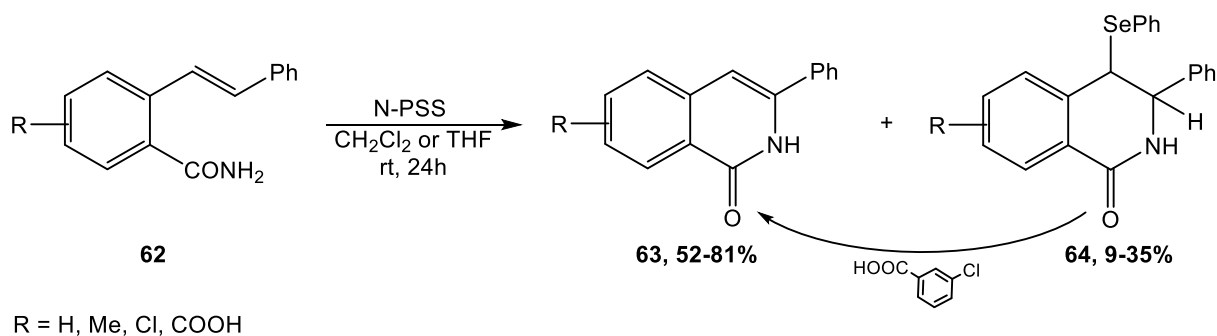


Рис. 1.26. Синтез ізохінол-1-онів через селеноциклізацію стирилбензамідів із N-PSS

Досліджено циклізацію γ -заміщених β,γ -ненасичених гідроксамових кислот при дії дифенілдиселеніду, з *in situ* генеруванням активного селенілюючого реагенту окисненням амоній персульфатом в присутності трифторметансульфоїкислоти (TFSA). Встановлено, що в залежності від будови вихідного субстрату та умов проведення експерименту реакція з високою регіоселективністю приводить або до п'ятичленних циклічних N-гідроксиїмідатів 66, або до N-гідрокси- γ -лактамів 67. Зокрема, при дії на γ -алкільні похідні селенілюючого реагенту в умовах кінетичного контролю при кімнатній температурі утворюються N-гідроксиїміди 66 з виходами 68%. Підвищення температури реакції до 50 °C сприяє синтезу термодинамічно стабільних N-гідрокси- γ -лактамів [20].

γ -Феніл гідроксамові кислоти завдяки електронним ефектам фенільної групи демонструють вищу реакційну здатність в селеноциклізації і при -20 °C селективно преворюються в іміди, тоді як за кімнатної температури відбувається їх повна конверсія в γ -лактами. Також, експериментально встановлено, що селено-індукована O-циклізація ненасичених гідроксамових кислот є оборотним процесом і при пролонгації часу реакції до 16 годин чи нагріванні при 50 °C протягом 2 годин у присутності TFSA іміди трансформуються у відповідні γ -лактами.

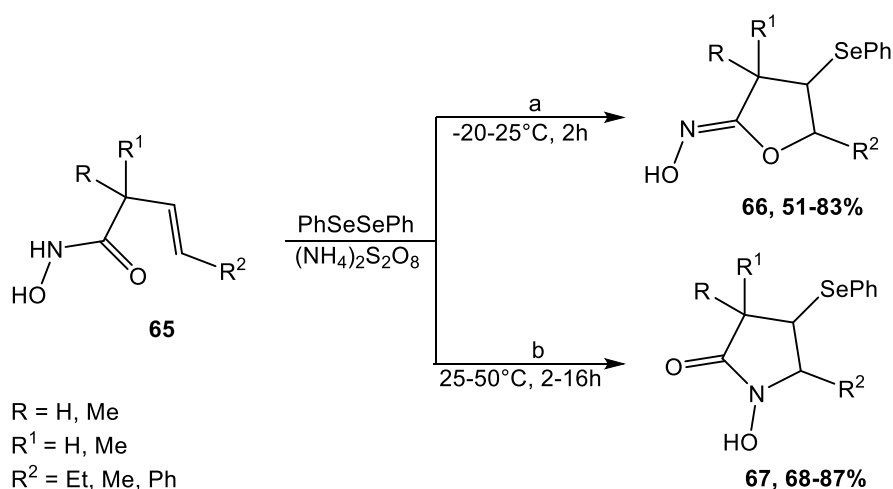


Рис. 1.27. Селеноциклізація γ -заміщених β,γ -ненасичених гідроксамових кислот: регіоселективне формування N-гідроксиїмідів і γ -лактамів

Реакція N-Ацетил-2,2-диметилпент-4-енаміду **68** з дифенілдиселенідом в умовах активації амоній пероксодисульфатом у ацетонітрилі перебігає за схемою 5-ехо-триг O-циклізації в імінолактони **69**, що при виділенні зазнають гідролізу в лактони **70** [21].

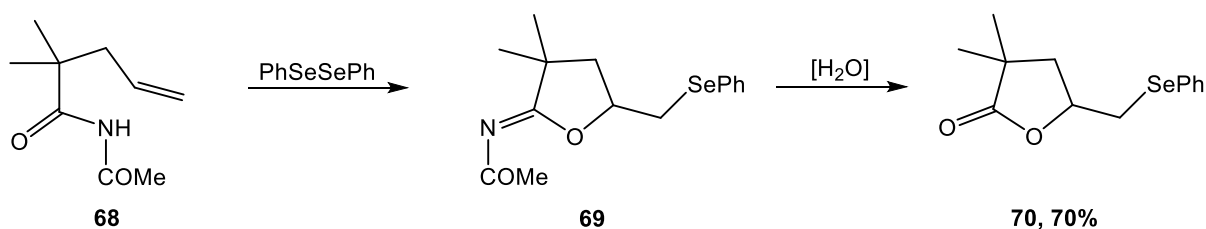


Рис. 1.28. Селеноциклізація субстрату **68** під дією дифенілдиселеніду

Запропоновано інноваційний метод синтезу селенованих іміноізобензофуранів та ізоіндолінонів шляхом регіоселективної та хемоселективної циклізації о-вінілбензамідів і диселенідів під впливом сонячного світла. На модельних N-тозил-2-вінілбензаміді та дифенілдиселеніді авторам вдалося, варіюючи реакційні умови, розробити селективні підходи до O- та N-циклізації. Найвищий вихід продукту O-циклізації (80%) досягнуто при використанні сонячного світла та 0,2 еквівалента TFA в ацетонітрилі. Дослідження спектру субстратів та диарилдиселенідів показало толерантність

реакційних умов до різноманітних функціональних груп в арилсульфонільному чи арилселенільному фрагментах, при цьому як електронодонорні групи (Me, t-Bu, OMe) так і галоген-замісники (F, Cl, Br) незалежно від їх положення в ароматичному ядрі забезпечують високий вихід іміноізобензофуранів (69-83%). Окрім того, в реакцію були успішно залучені N-алкокси та N-бензилокси вінілбензаміди, утворюючи цільові продукти з помірними та високими виходами, однак з N-метил амідом вихід імінолактону складав 31%, а N-фенільна похідна не реагує взагалі. Також показано можливість масштабування реакції до грамової кількості з виходом 60% [22].

Для синтезу селенованих ізоіндолінонів необхідно використання фотокаталізатора Na₂-eosin Y та Na₂CO₃ як основи, ацетонітрилу як розчинника. Спектр субстратів, індукованої сонячним світлом N-циклізації олефінових амідів 71 з дифенілдиселенідом, обмежується N-сульфоніл-2-вінілбензамідами, оскільки при обробці N-OMe та N-OBn олефіноамідів за стандартних умов бажаних продуктів не отримано [22].

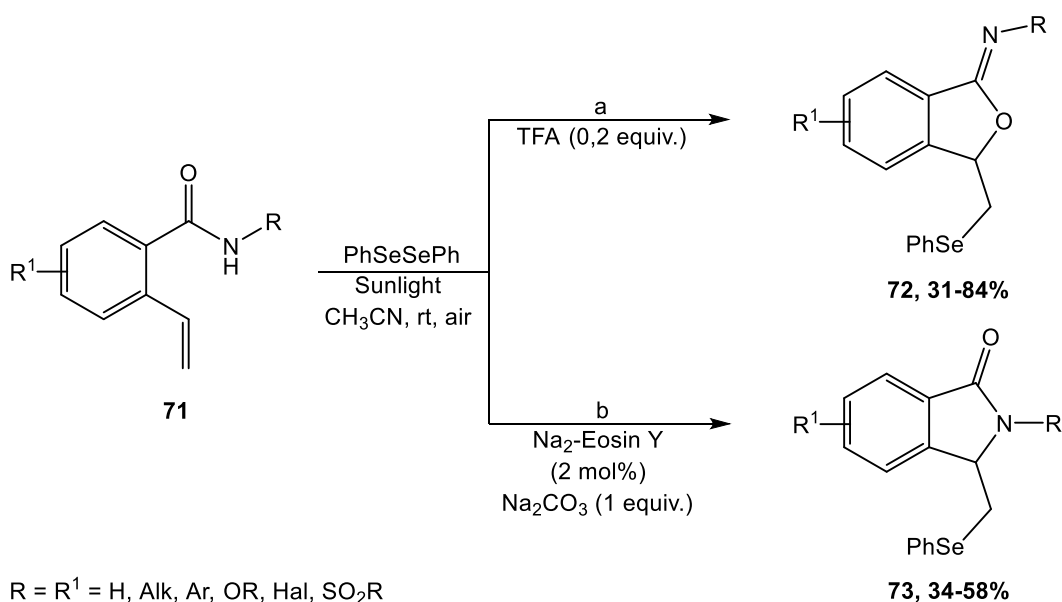


Рис. 1.29. Селеноциклізація о-вінілбензамідів із диселенідами під дією сонячного світла

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

2.1. Матеріали й устаткування

2.1.1. Хімічні реагенти та розчинники

- 4-фенілпент-3-єнова кислота ($C_{11}H_{12}O_2$);
- Тіонілхлорид ($SOCl_2$);
- Відповідний амін ($R-NH_2$);
- Триетиламін (Et_3N);
- Феніл- та бензилдиселеніди ($R-Se-Se-R$);
- Перхлорат літію ($LiClO_4$);
- Оцтова кислота (CH_3COOH) — реакційний розчинник;
- Хлороформ ($CHCl_3$) — реакційний розчинник;
- Гексан та етилацетат — для флеш-хроматографії;
- Дистильована вода (H_2O) — для промивок;
- 0,5 М HCl (HCl/H_2O) — для промивок;
- 0,5 М $NaOH$ ($NaOH/H_2O$) — для промивок.

2.1.2. Обладнання

Для синтезу вихідних амідів та їх подальшої фотоініційованої селеноциклізації використовували таке обладнання:

- Аналітичні ваги (3 клас точності, дискретність 0,001 грама);
- Магнітна мішалка з підігрівом;
- Водяна баня;

- LED-лампа UV-A (10 Вт, $\lambda_{\text{peak}} = 455$ нм);
- Роторний випарник під вакуумом із водяним конденсатором.

2.2. Синтез вихідних амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти

2.2.1. Двостадійна методика синтезу амідів з використанням тіонілхлориду

До розчину (*E*)-5-фенілпент-4-енової кислоти **1** (2,8 ммоль, 0,5 г) в хлороформі (25 мл) при перемішуванні за кімнатної температури додавали по краплям розчин тіонілхлориду (4,2 ммоль, 0,45 г) в хлороформі (5 мл). Після завершення прикапування реакційну суміш нагрівали на водяній бані до 55 °С до припинення газовиділення. Розчинник та надлишок тіонілхлориду відганяли у вакуумі при температурі 40 °С, отримуючи хлорангідрид (*E*)-5-фенілпент-4-енової кислоти **2**, який використовували в подальшому без додаткової очистки. До розчину відповідного аміну (3,1 ммоль) та триетиламіну (0,31 г, 3,1 ммоль) в хлороформі при перемішуванні за кімнатної температури по краплям додавали розчин неочищеного хлорангідриду (*E*)-5-фенілпент-4-енової кислоти. Реакційну суміш перемішували 4 години, поетапно промивали водою, 0,5 М водним розчином хлоридної кислоти, водою, 0,5 М розчином лугу та насиченим розчином натрій хлориду. Органічний шар сушили сульфатом натрію, фільтрували, розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи відповідні аміди **3**. За необхідності додаткове очищення проводили кристалізацією з відповідного розчинника або флеш-хроматографією на силікагелі (елюент етилацетат: гексан = 1:4).

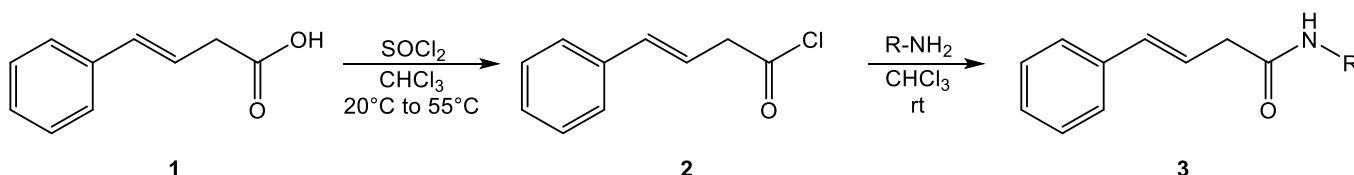


Рис. 2.1. Загальна схема синтезу амідів (*E*)-4-фенілпент-3-енової кислоти з використанням тіонілхлориду

2.2.2. Одностадійне пептидне каплінгування (EDCI/DMAP)

Інший метод синтезу вихідних амідів передбачає безпосередню взаємодію (*E*)-5-фенілпент-4-енової кислоти **1** (2,8 ммоль, 0,5 г) з відповідним аміном (3,1 ммоль) у присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (EDCI) (3,1 ммоль) та 4-диметиламінопіридину (DMAP) (5,6 чи 8,4 ммоль) у дихлорметані в молярному співвідношенні кислота : амін : EDCI : DMAP = 1 : 1,1 : 1,1 : 2. При використанні аміну у формі HCl-солі співвідношення реагентів коригували до 1 : 1 : 1,1 : 3. Усі реагенти завантажували в у реактор, після чого суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі до повного витрачання вихідної кислоти. Отриманий продукт, за необхідності, очищували кристалізацією з відповідного розчинника або флеш-хроматографією на силікагелі (елюент EtOAc/гексан).

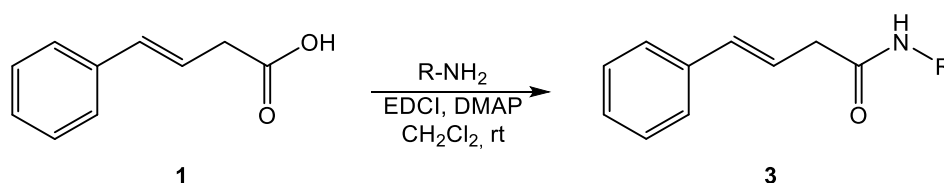


Рис. 2.2. Загальна схема синтезу амідів 4-фенілпент-3-енової кислоти з використанням EDCI/DMAP

2.3. Селеноциклізація до 5-органілселенілпіперидин-2-онів

Методика синтезу 5-органілселенілпіперидин-2-онів передбачає фотохімічно ініційовану селеноциклізацію N-заміщених амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти з діорганілдиселенідами в кислому середовищі.

У суху реакційну колбу завантажували 1,0 ммоль відповідного амиду та 0,6 ммоль діорганілдиселеніду, після чого додавали 10 мл оцтової кислоти та 0,112 г (1,05 ммоль) LiClO₄, який слугує джерелом йонної сили та сприяє активації селеногрупи. Суміш перемішували при 30 °С, одночасно опромінюючи синім світлом LED-лампи ($\lambda = 455$ нм, 10 Вт) протягом 24 год. Після завершення реакції

розчинник випарювали у вакуумі, а осад очищували колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи елюент гексан–етилацетат (спочатку 5:1, потім 4:1). Чисті 5-органілселенілпіперидин-2-они вдалося ізолювати із виходом 56–72 %.

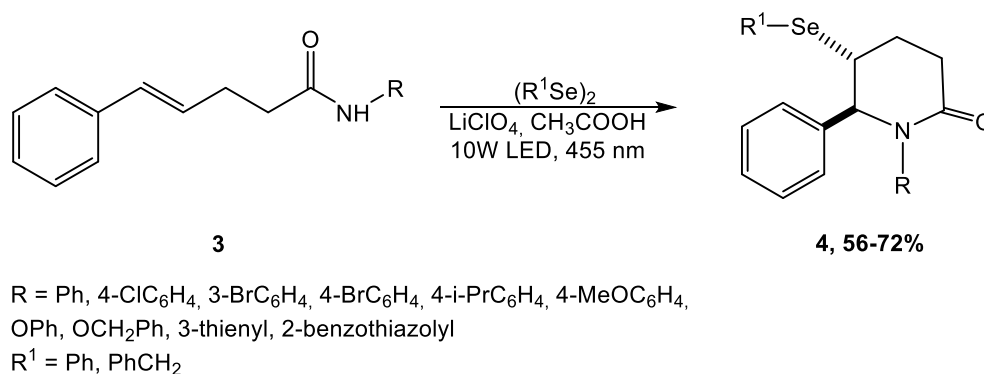


Рис. 2.3. Схема синтезу 5-органілселенілпіперидин-2-онів за розробленою методикою

Запропонований метод синтезу 5-органілселенілпіперидин-2-онів поєднує м'які фотохімічні умови та застосування доступних і безпечних реагентів. Реакція проводиться при помірній температурі з використанням 0,6 еквівалента стабільного діорганілдиселеніду як селенілюючого агента, без метало- чи органофотокаталізаторів, а роль ініціатора процесу виконує синє світло ($\lambda = 455 \text{ nm}$). Завдяки атом-економності, енергоощадним умовам та відсутності токсичних або вибухонебезпечних речовин метод відповідає принципам «зеленої» хімії й забезпечує високу селективність і виходи.

Згідно з узагальненими даними літератури [23-25], що стосуються селенофункціоналізації органічних молекул під дією видимого світла, запропоновано можливий механізм циклоселенілювання амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти.

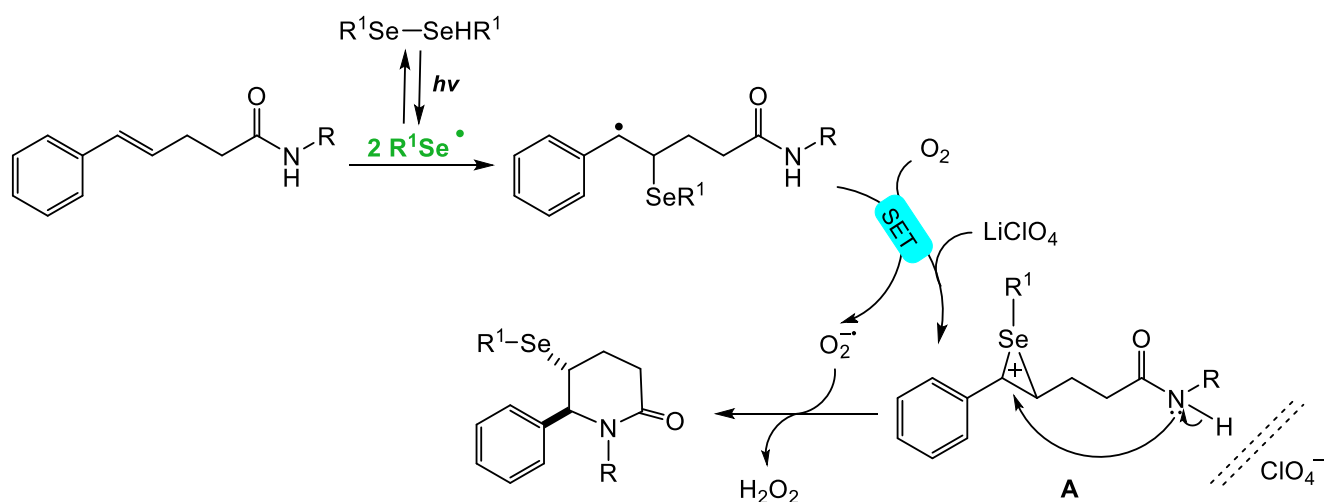


Рис. 2.4. Механізм циклоселенілювання амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти до 5-органіселенілпіперидин-2-онів

Спочатку під впливом синього світла відбувається гомоліз зв'язку Se–Se в диселенідах з утворенням селенільних радикалів $RSe\bullet$, які приєднуються до подвійного C=C зв'язку амиду, формуючи карборадикали A. Окиснення цих радикалів молекулярним киснем повітря призводить до появи епіселенонієвих катіонів, які в середовищі оцтової кислоти за наявності $LiClO_4$ існують у вигляді сольватно-розділених йонних пар B. Низьконуклеофільний перхлорат-аніон у цьому комплексі запобігає побічному ациклічному приєднанню. Завершальним етапом є транс-атака азотного атому амідної групи на епіселенонієвий катіон, що забезпечує діастереоселективне закриття кільця та утворення цільових 5-органіселенілпіперидин-2-онів.

2.4. Аналітичні методи

2.4.1. ЯМР-спектроскопія

1H - та ^{13}C -ЯМР-спектри реєстрували на високопольному спектрометрі (300 МГц для 1H , 76-151 МГц для ^{13}C) у розчині $DMSO-d_6$ за температури 25 °С. Внутрішнім стандартом використовували тетраметилсилан (TMS, $\delta = 0$ ppm). Затримка відновлення становила 1,0 с для 1H і 2,0 с для ^{13}C . Спектри обробляли

програмою MestreNova з фонофором Лоренца–Гаусса ($LB = 0,3$ Гц, $GB = 0,1$) для оптимізації співвідношення сигнал/шум.

2.4.2. Хроматомас-спектроскопія високого розділення

Молекулярні маси та фрагментаційні йонні профілі синтезованих сполук одержували на високороздільному мас-спектрометрі із електроспрей-іонізацією (ESI-HRMS). Спектри реєстрували у позитивному та негативному режимах у діапазоні m/z 50–1500 з роздільною здатністю $\geq 30\,000$ (FWHM). Інтерпретацію даних проводили з використанням внутрішнього калібрування масами поліетиленгліколю.

2.4.3. Рентгеноструктурний аналіз

Однокристалічні рентгенівські дифракційні дані збирали на дифрактометрі з монохроматизованим $Cu\ K\alpha$ -випромінюванням ($\lambda = 1,5418$ Å) при 100 К. Кристали опромінювалися у φ - та ω -режимах із кроком $0,5^\circ$. Структурне вирішення проводили методом прямого аналізу (SHELXT), а рафінування – повністю анізотропними коефіцієнтами теплової динаміки у SHELXL. Гідрогени моделювали в геометрично замкненому положенні.

2.4.4. Визначення температур плавлення

Методика визначення температури плавлення на плитці Кофлера полягає в калібруванні приладу референтним зразком, нанесенні мінімальної кількості досліджуваного зразка на відповідну ділянку плитки та встановленні повзуна-індикатора на межу розплаву й кристалічної рештки. Через 10 с або в момент появи першої краплі розплаву (для легких зразків) фіксують показник температури під повзуном із точністю ± 1 °С. Після вимірювання плитку очищують сухою тканиною або відповідним розчинником, рухаючись від холодної до гарячої зони.

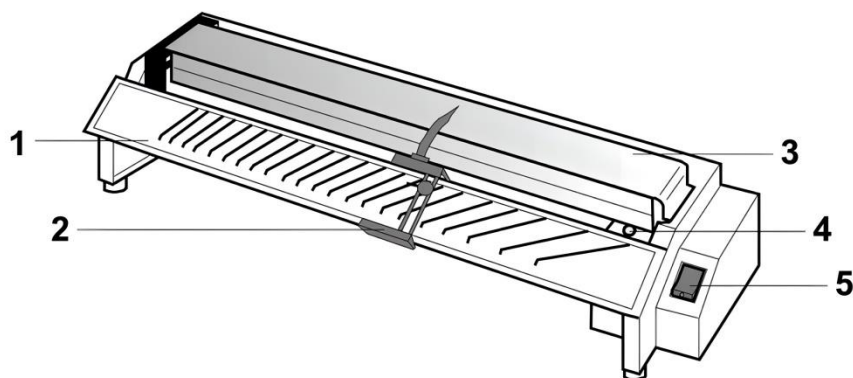


Рис. 2.5. Схема пристрою Кофлера для визначення температури плавлення органічних сполук: 1 – температурна шкала, 2 – індикатор, 3 – нагрівальна поверхня, 4 – зелений індикатор живлення, 5 – мережевий вимикач [26].

2.5. Оцінка виходу й чистоти продуктів

Одержані продукти очищували методом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням елюентної системи гексан–етилацетат (спочатку 5:1, потім 4:1). Вихід сполук обчислювали у відсотках відносно теоретично можливої маси, розрахованої за кількістю лімітуючого реагента, після повного випаровування розчинника та очищення.

Чистоту синтезованих речовин підтверджували за результатами ^1H ЯМР-спектроскопії, враховуючи відсутність сторонніх сигналів, коректне інтегральне співвідношення протонів та характерну мультиплетність. Для обраних зразків додатково застосовували хроматомас-спектроскопію високого розділення (HRMS), яка підтверджувала цілісність молекули та відповідність точної молекулярної маси очікуваним значенням.

РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ

3.1. Інтерпретація спектрів амідів 5-феніл-4-пентенової кислоти

Первинна верифікація вихідних амідів проводилася шляхом реєстрації та аналізу ^1H - і ^{13}C -ЯМР-спектрів. До ключових маркерів належать сигнали, що свідчать про наявність $\text{C}=\text{C}$ -фрагмента та амідного протону NH . Порівняння величин хімічних зсувів і мультиплетності дозволяє однозначно підтвердити ізомерну однорідність та виключити наявність домішок у реакційному середовищі.

3.1.1. Інтерпретація ^1H - та ^{13}C -ЯМР-спектрів

^1H -ЯМР-спектри характеризуються двома дуплетами в області δ 6,50–6,80 ппм, що відповідають вініловим протонам, а інтегральна інтенсивність ароматичних сигналів узгоджується із заявленим замісним рядом. ^{13}C -ЯМР-спектроскопія фіксує резонанс карбонільного вуглецю при $\delta \approx 170$ ппм та сигнали подвійно зв'язаних атомів карбону в діапазоні δ 128–136 ппм, що однозначно підтверджує наявність алкенільного фрагмента в молекулі.

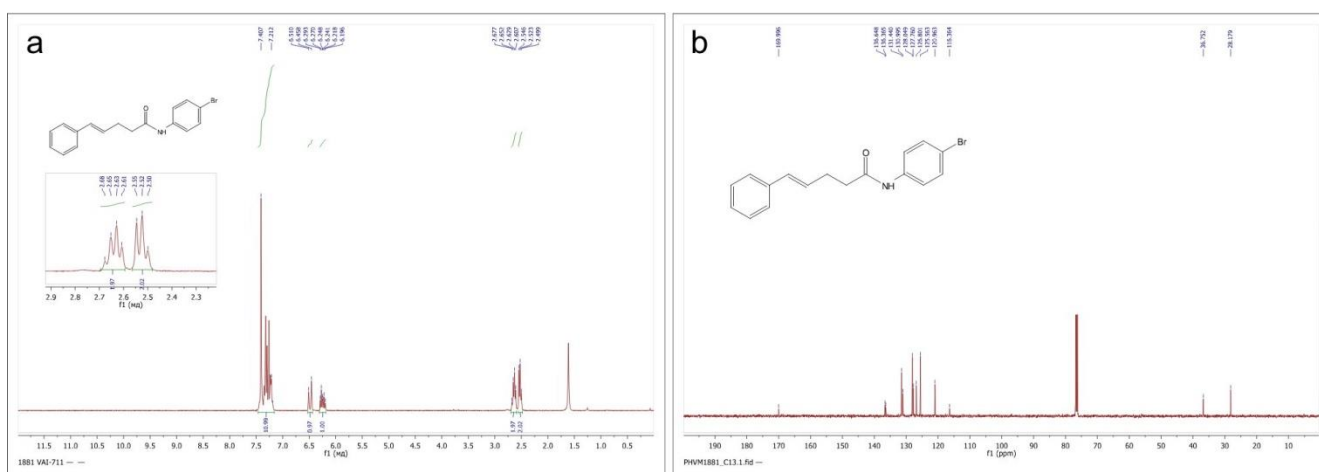
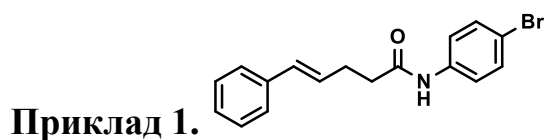
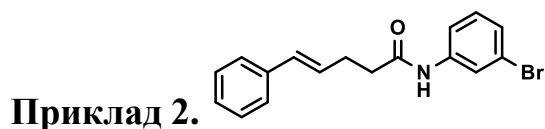


Рис. 3.1. ЯМР-спектри зразка N-(4-бромфеніл)-5-фенілпент-4-енаміду: (а) спектр ^1H -ЯМР (302 МГц, CDCl_3); (б) спектр ^{13}C -ЯМР (126 МГц, CDCl_3)



N-(4-бромфеніл)-5-фенілпент-4-енамід. Спектр ^1H -ЯМР (302 МГц, cdCl_3) δ 7.41-7.21 (m, 12H, 9ArH + NH), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, -CH=), 6.24 (dt, $J = 15.6$, 6.9 Hz, 1H, -CH=), 2.68- 2.61 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2.55-2.50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2); Спектр ^{13}C -ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170.00, 136.63, 136.35, 131.42, 130.98, 128.03, 127.74, 126.79, 125.55, 120.95, 76.75, 76.24, 36.75, 28.18.



N-(3-бромфеніл)-5-фенілпент-4-енамід. Спектр ^1H -ЯМР (302 МГц, cdCl_3) δ 7.78 (s, 1H, 1ArH), 7.40-7.13 (m, 10H, 8ArH + NH), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, -CH=), 6.24 (dt, $J = 15.8$, 6.6 Hz, 1H, -CH=), 2.67-2.60(q, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.55-2.50(t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2); Спектр ^{13}C -ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 170.35, 138.60, 136.66, 130.93, 129.73, 128.03, 127.74, 126.77, 125.57, 122.46, 122.06, 117.96, 76.79, 76.54, 76.28, 36.67, 28.20 (див. Рис. А.1 у Додатку А).

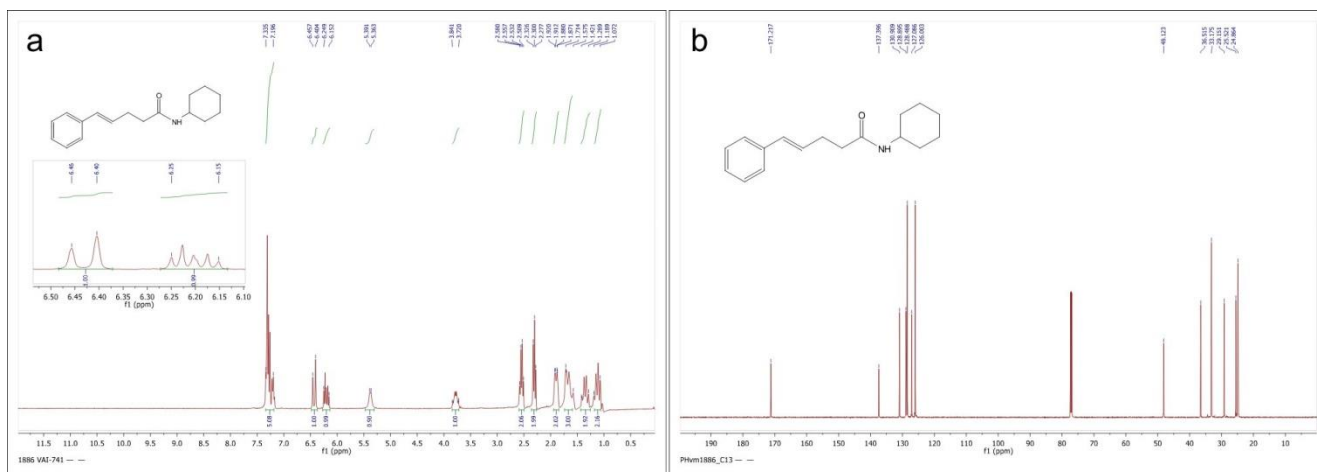
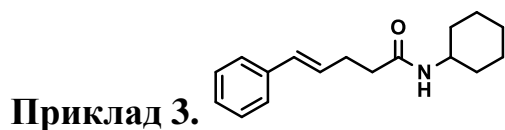
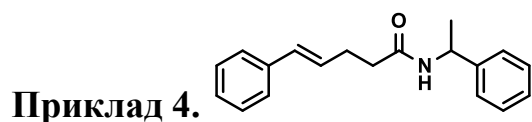


Рис. 3.2. ЯМР-спектри зразка N-циклогексил-5-фенілпент-4-енаміду: (а) спектр ^1H -ЯМР (302 МГц, CDCl_3); (b) спектр ^{13}C -ЯМР (151 МГц, CDCl_3)

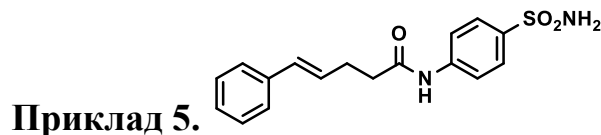


N-циклогексил-5-фенілпент-4-енамід. Спектр ^1H -ЯМР (302 МГц, cdCl_3) δ 7.33-7.20 (m, 5H, ArH), 6.43 (d, $J=15.9$ Hz, 1H, -CH=), 6.25-6.15 (m, 1H, -CH=), 5.38

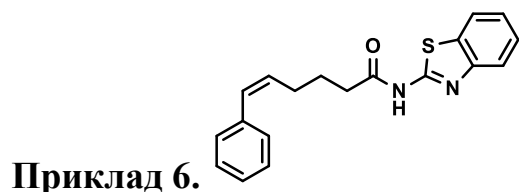
(d, $J=8.1$ Hz, 1H, NH), 3.84-3.72 (m, 1H, CH), 2.55 (q, $J=8.1$ Hz, 2H, CH₂), 2.30 (t, $J=7.4$ Hz, 2H, CH₂), 1.89 (m, 2H, CH₂), 1.71-1.57 (m, 3H, CH₂+CH), 1.42-1.29 (m, 2H, CH₂), 1.19-1.07 (m, 2H, CH₂); Спектр ¹³C-ЯМР (151 МГц, cdcl₃) δ 171.22, 137.40, 130.91, 128.89, 128.49, 127.09, 126.00, 48.12, 36.51, 33.18, 29.15, 25.52, 24.86.



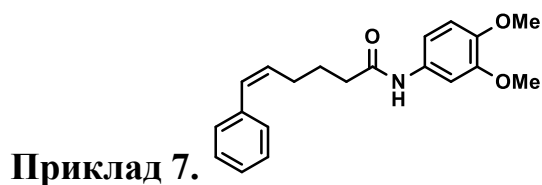
5-феніл-N-(1-фенілетил)пент-4-енамід. Спектр ¹H-ЯМР (302 МГц, cdcl₃) δ 7.30- 7.18 (m, 10H, ArH), 6.42 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, -CH=), 6.23-6.14 (m, 1H, -CH=), 5.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, NH), 5.20-5.10 (m, 1H, CH), 2.55 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.42-2.26 (m, 2H, CH₂), 1.47 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃); Спектр ¹³C-ЯМР (151 МГц, cdcl₃) δ 171.26, 143.24, 137.33, 131.11, 128.71, 128.63, 128.52, 127.28, 127.16, 126.18, 126.07, 48.64, 36.41, 29.04, 21.75 (див. Рис. А.2 у Додатку А).



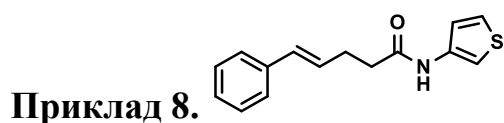
5-феніл-N-(4-сульфамойлфеніл)пент-4-енамід. Спектр ¹³C-ЯМР (126 МГц, dmso) δ 171.56, 142.60, 138.58, 137.54, 130.58, 129.76, 129.01, 127.50, 127.14, 126.31, 119.02, 49.06, 36.52, 28.70(див. Рис. А.3 у Додатку А).



N-(бензо[d]тіазол-2-іл)-6-фенілгекса-5-енамід. Спектр ¹³C-ЯМР (126 МГц, dmso) δ 172.01, 158.31, 148.98, 137.45, 131.88, 130.78, 129.39, 129.00, 127.54, 126.50, 126.33, 123.90, 122.10, 120.91, 35.32, 28.24 (див. Рис. А.4 у Додатку А).



N-(3,4-диметоксифеніл)-6-фенілгекса-5-енамід. Спектр ^{13}C -ЯМР (126 MHz, CDCl_3) δ 169.77, 148.66, 145.44, 136.76, 131.05, 130.88, 128.01, 126.72, 125.56, 111.41, 111.06, 104.70, 55.65, 55.38, 45.20, 36.69, 28.30, 24.83 (див. Рис. А.5 у Додатку А).



5-феніл-N-(тіофен-3-іл)пент-4-енамід. Спектр ^1H -ЯМР (302 MHz, cdcl_3) δ 7.57 (s, 2H, Thiophene-H), 7.35-7.20 (m, 7H, ArH), 6.97 (d, $J=5.1$ Hz, 1H, NH), 6.47 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, -CH=), 6.30-6.20 (m, 1H, -CH=), 2.64 (q, $J=7.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.51 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2); Спектр ^{13}C -ЯМР (76 MHz, cdcl_3) δ 170.30, 137.31, 135.75, 131.35, 128.67, 128.56, 127.37, 126.20, 124.62, 121.32, 110.48, 36.71, 29.01, 27.13 (див. Рис. А.6 у Додатку А).

3.2. Підтвердження структури 5-органіселенілпіперидин-2-онів

Після селеноциклізації в спектрах ^1H -ЯМР з'являються нові резонанси при δ 3,7–4,0 ppm, а в спектрах ^{13}C -ЯМР — при δ 69–71 ppm, що однозначно вказує на утворення зв'язків C–Se і формування піперидинового кільця. Атомарно-точна мас-спектрометрія (HRMS) із розбіжністю $\Delta m/z < 5$ ppm підтверджує молекулярну формулу цільових сполук і високий ступінь їх чистоти.

3.2.1. Інтерпретація ^1H - та ^{13}C -ЯМР-спектрів

У ^1H -ЯМР-спектрах мультиплет у діапазоні δ 3,7–4,0 ppm відповідає протонам, зв'язаним із селеном (CH–Se), а зменшення інтегральної площі ароматичних резонансів корелює з утворенням циклічної структури. У ^{13}C -ЯМР-спектрах сигнали при δ 69–71 ppm остаточно підтверджують включення селеніл-

групи до піперидинового каркасу, тоді як відсутність нехарактерних сигналів засвідчує високу чистоту продукту.

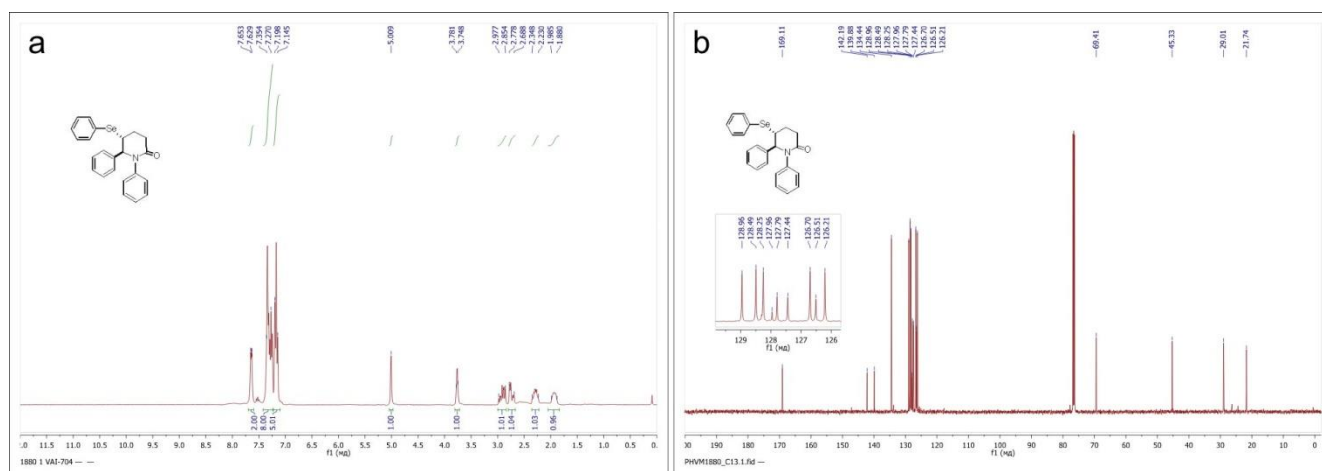
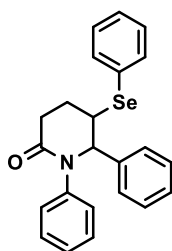


Рис. 3.3. ЯМР-спектри зразка (5*RS*,6*SR*)-1,6-дифеніл-5-(фенілселеніл) піперидин-2-ону: (а) спектр ^1H -ЯМР (302 МГц, CDCl_3); (б) спектр ^{13}C -ЯМР (126 МГц, CDCl_3)



Приклад 1.

(5*RS*,6*SR*)-1,6-дифеніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4a. Спектр ЯМР ^1H (302 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.65-7.63 (м, 2H, 2ArH), 7.35-7.27 (м, 8H, 8ArH), 7.20-7.14 (м, 5H, 5ArH), 5.01 (s, 1H, CH-N), 3.78-3.75 (м, 1H, CH-Se), 2.98-2.85 (м, 1H, CH_2), 2.78-2.69 (м, 1H, CH_2), 2.35-2.23 (м, 1H, CH_2), 1.98-1.88 (м, 1H, CH_2); Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 169.1, 142.2, 139.9, 134.4, 129.0, 128.5, 128.3, 128.0, 127.8, 127.4, 126.7, 126.5, 126.2, 69.4, 45.3, 29.0, 21.7.

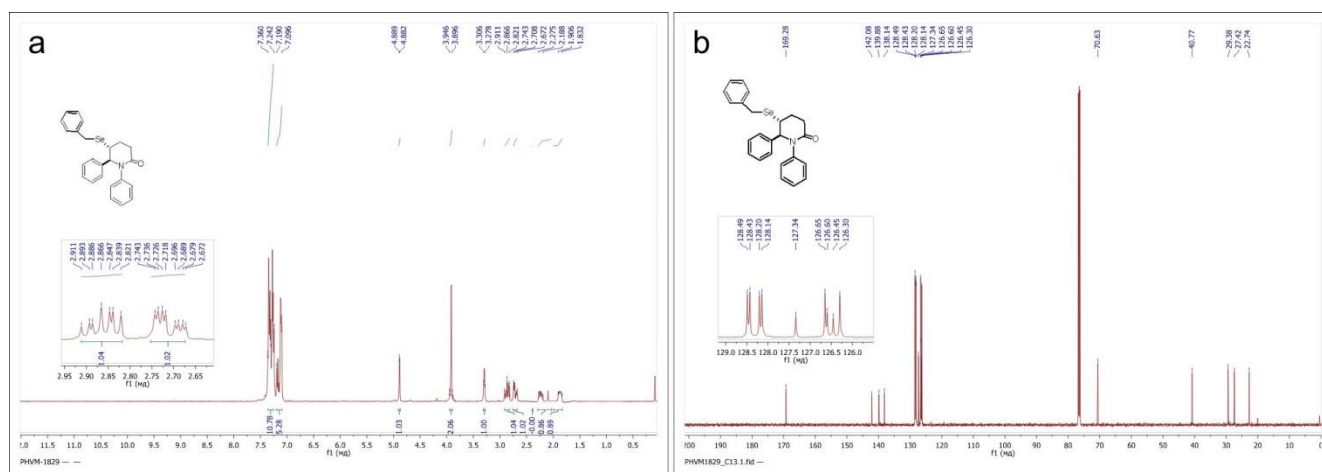
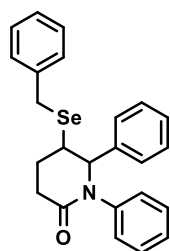


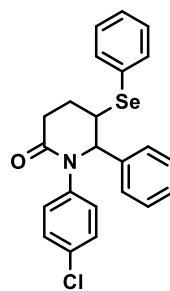
Рис. 3.4. ЯМР-спектри зразка (5*RS*,6*SR*)-5-(бензилселеніл)-1,6-дифенілпіперидин-2-ону: (а) спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3); (б) спектр ^{13}C -ЯМР (126 МГц, CDCl_3)

Приклад 2.



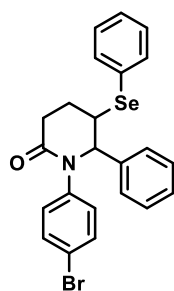
(5*RS*,6*SR*)-5-(бензилселеніл)-1,6-дифенілпіперидин-2-он 4b. Спектр ЯМР ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.36-7.24 (м, 10H, 10ArH), 7.19-7.10 (м, 5H, 5ArH), 4.89 (д, $J = 2.8$, 1H, CH-N), 3.95-3.90 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-Se}$), 3.31-3.28 (м, 1H, CH-Se), 2.87 (ддд, $J = 7.2, 10.8, 18.8$, 1H, CH_2), 2.71 (ддд, $J = 2.8, 7.2, 18.8$, 1H, CH_2), 2.28-2.19 (м, 1H, CH_2), 1.91-1.83 (м, 1H, CH_2); Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 169.3, 142.1, 139.9, 138.1, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.3, 126.7, 126.6, 126.5, 126.3, 70.6, 40.8, 29.4, 27.4, 22.7.

Приклад 3.



(5*RS*,6*SR*)-1-(4-хлорофеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4с.

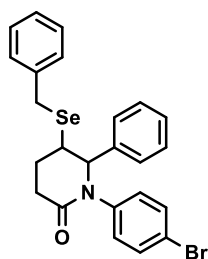
Спектр ЯМР ^1H (302 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.64-7.60(м, 2H, 2ArH), 7.36-7.21 (м, 8H, 8ArH), 7.16-7.14 (м, 2H, 2ArH), 7.09-7.06 (м, 2H, 2ArH), 4.93 (s, 1H, CH-N), 3.77-3.73 (м, 1H, CH-Se), 2.90 (ддд, $J = 7.2, 10.5, 18.3$, 1H, CH_2), 2.73 (ддд, $J = 2.9, 7.2, 18.3$, 1H, CH_2), 2.34-2.23 (м, 1H, CH_2), 1.99-1.89 (м, 1H, CH_2); Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 169.2, 140.6, 139.5, 134.5, 132.2, 129.0, 128.68, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 126.1, 69.4, 45.1, 29.0, 21.7 (див. Рис. А.7 у Додатку А).



Приклад 4.

(5*RS*,6*SR*)-1-(4-бромфеніл)-6-феніл-5-(фенілселаніл)піперидин-2-он 4д.

Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.64-7.61 (м, 2H, 2ArH), 7.39-7.26 (м, 8H, 8ArH), 7.16-7.14 (м, 2H, 2ArH), 7.03-7.01 (м, 2H, 2ArH), 4.94 (s, 1H, CH-N), 3.78-3.73 (м, 1H, CH-Se), 2.90 (ддд, $J = 8.1, 10.5, 18.3$, 1H, CH_2), 2.72 (дд, $J = 8.1, 18.3$, 1H, CH_2), 2.34-2.23 (м, 1H, CH_2), 1.97-1.90 (м, 1H, CH_2); Спектр ЯМР ^{13}C (151 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 169.6, 141.6, 140.0, 135.0, 132.2, 129.5, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 126.6, 126.1, 120.7, 69.8, 45.6, 29.5, 22.2 (див. Рис. А.8 у Додатку А).

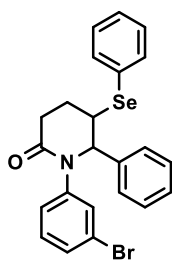


Приклад 5.

(5*RS*,6*SR*)-5-(бензилселаніл)-1-(4-бромфеніл)-6-фенілпіперидин-2-он 4е.

Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.37-7.24 (м, 10H, 10ArH), 7.06-7.04 (м, 2H, 2ArH), 6.98-6.95 (м, 2H, 2ArH), 4.80 (д, $J = 3.0$, 1H, CH-N), 3.94-3.85

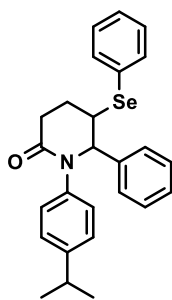
(м, 2H, CH₂-Se), 3.29-3.25 (м, 1H, CH-Se), 2.83 (ддд, $J = 7.2, 10.2, 18.6$, 1H, CH₂), 2.67 (ддд, $J = 2.7, 7.2, 18.6$, 1H, CH₂), 2.27-2.16 (м, 1H, CH₂), 1.92-1.81 (м, 1H, CH₂); Спектр ЯМР ¹³C (76 МГц, CDCl₃), δ , м.ч. (J , Гц): 169.8, 141.7, 140.1, 138.8, 132.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.9, 128.2, 127.3, 126.8, 120.8, 71.2, 41.3, 30.0, 28.2, 23.3 (див. Рис. А.9 у Додатку А).



Приклад 6.

(5RS,6SR)-1(3-бромофеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4f.

Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.ч. (J , Гц): 7.66-7.62 (м, 2H, 2ArH), 7.37-7.26 (м, 8H, 8ArH), 7.16-7.05 (м, 2H, 2ArH), 4.93 (s, 1H, CH-N), 3.79-3.74 (м, 1H, CH-Se), 2.89 (ддд, $J = 7.5, 10.5, 18.3$, 1H, CH₂), 2.72 (дд, $J = 7.5, 18.3$, 1H, CH₂), 2.34-2.21 (м, 1H, CH₂), 1.99-1.88 (м, 1H, CH₂); Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.ч. (J , Гц): 169.6, 143.8, 139.9, 135.0, 130.4, 130.2, 130.2, 129.67, 128.9, 128.5, 128.2, 128.2, 126.6, 126.1, 122.3, 69.7, 45.5, 29.5, 22.1 (див. Рис. А.10 у Додатку А).

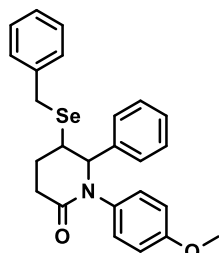


Приклад 7.

(5RS,6SR)-1-(4-ізопропілфеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он

4g. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.ч. (J , Гц): 7.66-7.63 (м, 2H, 2ArH), 7.36-7.24 (м, 6H, 6ArH), 7.20-7.18 (м, 2H, 2ArH), 7.13-7.05 (м, 4H, 4ArH), 5.01 (s, 1H, CH-N), 3.77-3.74 (м, 1H, CH-Se), 2.96-2.67 (м, 3H, CH+CH₂), 2.31-2.19 (м, 1H, CH₂), 1.95-1.86 (м, 1H, CH₂), 1.18-1.16 (м; 6H, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (151 МГц, CDCl₃), δ , м.ч. (J , Гц): 169.8, 147.5, 140.5, 140.3, 134.9, 129.5, 128.7, 128.6, 128.3,

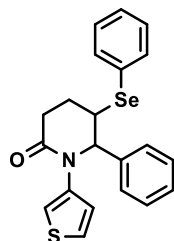
127.9, 127.1, 126.9, 126.7, 126.1, 69.9, 45.9, 33.6, 29.4, 23.8, 23.8, 22.0 (див. Рис. А.11 у Додатку А).



Приклад 8.

(5RS,6SR)-5-(бензилселеніл)-1-(4-метоксифеніл)-6-фенілпіперидин-2-он

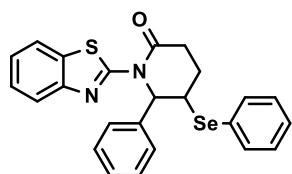
4h. Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.38-7.22 (м, 8H, 8ArH), 7.10-6.99 (м, 4H, 4ArH), 6.77-6.74 (м, 2H, 2ArH), 4.82 (с, 1H, CH-N), 3.95-3.86 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-Se}$), 3.71 (с, 3H, CH_3O), 3.28-3.24 (м, 1H, CH-Se), 2.83 (ддд, $J = 6.9, 10.2, 18.6$, 1H, CH_2), 2.67 (ддд, $J = 2.7, 6.9, 18.6$, 1H, CH_2), 2.27-2.16 (м, 1H, CH_2), 1.90-1.78 (м, 1H, CH_2); Спектр ЯМР ^{13}C (151 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 170.0, 158.2, 140.4, 138.7, 135.4, 129.0, 128.7, 128.6, 128.3, 127.9, 127.1, 126.9, 114.3, 71.3, 55.3, 41.3, 29.9, 27.9, 23.2 (див. Рис. А.12 у Додатку А).



Приклад 9.

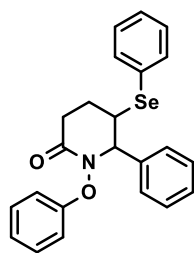
(5RS,6SR)-1-(тіофен-3-іл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он **4i.**

Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.63-7.61 (м, 2H, 2ArH), 7.37-7.26 (м, 6H, 6ArH), 7.16-7.15 (м, 2H, 2ArH), 7.06 (д, $J = 4.5$, 1H, 1NHet), 6.88 (с, 1H, 1NHet), 5.01 (с, 1H, CH-N), 3.82-3.77 (м, 1H, CH-Se), 2.94 (ддд, $J = 6.9, 11.1, 18.3$, 1H, CH_2), 2.69 (дд, $J = 6.9, 18.3$, 1H, CH_2), 2.24-2.11 (м, 1H, CH_2), 1.93-1.82 (м, 1H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (76 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 169.5, 140.9, 140.5, 135.3, 129.6, 129.1, 128.6, 128.3, 128.1, 126.4, 125.3, 124.3, 117.4, 69.1, 45.7, 29.8, 21.8 (див. Рис. А.13 у Додатку А).



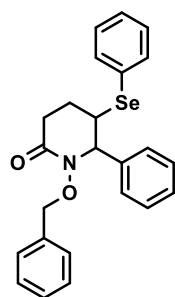
Приклад 10.

(5RS,6SR)-1-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)-піперидин-2-он 4j. Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.81-7.78 (м, 1H, 1ArH), 7.66-7.60 (м, 3H, 3ArH), 7.35-7.22 (м, 8H, 8ArH), 7.13-7.07 (м, 2H, 2ArH), 6.50 (с, 1H, CH-N), 4.05-4.00 (м, 1H, CH-Se), 3.15-3.02 (м, 1H, CH_2), 2.87-2.74 (м, 18.3, 1H, CH_2), 2.24-2.09 (м, 1H, CH_2), 1.94-1.82 (м, 1H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (126 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 170.0, 158.2, 148.0, 140.1, 135.7, 133.5, 129.5, 128.9, 128.6, 127.8, 127.7, 125.8, 125.7, 123.9, 121.8, 120.9, 64.5, 44.3, 29.4, 20.8 (див. Рис. А.14 у Додатку А).



Приклад 11.

(5RS,6SR)-6-феніл-5-(фенілселеніл)-1-феноксипіперидин-2-он 4к. Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.57-7.55 (м, 2H, 2ArH), 7.36-7.25 (м, 8H, 8ArH), 7.13-7.03 (м, 5H, 5ArH), 5.03 (с, 1H, CH-N), 3.80-3.75 (м, 1H, CH-Se), 3.04 (ддд, $J = 6.6, 11.4, 17.4$, 1H, CH_2), 2.81-2.70 (м, 1H, CH_2), 2.27-2.16 (м, 1H, CH_2), 1.94-1.85 (м, 1H, CH_2); Спектр ЯМР ^{13}C (76 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 167.3, 157.7, 138.8, 135.4, 129.7, 129.6, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 126.5, 123.4, 114.3, 69.0, 46.5, 31.0, 22.5 (див. Рис. А.15 у Додатку А).



Приклад 12.

(5*RS*,6*SR*)-1-бензилокси-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4l.

Спектр ЯМР ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 7.57-7.55 (м, 2H, 2ArH), 7.36-7.25 (м, 8H, 8ArH), 7.13-7.03 (м, 5H, 5ArH), 5.03 (с, 1H, CH-N), 3.80-3.75 (м, 1H, CH-Se), 3.04 (ддд, $J = 6.6, 11.4, 17.4$, 1H, CH_2), 2.81-2.70 (м, 1H, CH_2), 2.27-2.16 (м, 1H, CH_2), 1.94-1.85 (м, 1H, CH_2); Спектр ЯМР ^{13}C (76 MHz, CDCl_3), δ , м.ч. (J , Гц): 167.3, 157.7, 138.8, 135.4, 129.7, 129.6, 128.9, 128.8, 128.3, 127.9, 126.5, 123.4, 114.3, 69.0, 46.5, 31.0, 22.5 (див. Рис. А.16 у Додатку А).

3.2.2. Мас-спектрометричне підтвердження молекулярної маси та елементний аналіз (HRMS, EA)**Приклад 1.**

(5*RS*,6*SR*)-1,6-дифеніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4a. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: C, 67.86; H, 5.10; N, 3.36; $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NOSe}$. Вирахувано, %: C, 67.98; H, 5.21; N, 3.45.

Приклад 2.

(5*RS*,6*SR*)-5-(бензилселеніл)-1,6-дифенілпіперидин-2-он 4b. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: C, 68.47; H, 5.40; N, 3.24; $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NOSe}$. Вирахувано, %: C, 68.56; H, 5.51; N, 3.33.

Приклад 3.

(5*RS*,6*SR*)-1-(4-хлорофеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4c. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: C, 62.61; H, 4.50; N, 3.09; $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNOSe}$. Вирахувано, %: C, 62.67; H, 4.57; N, 3.18.

Приклад 4.

(5*RS*,6*SR*)-1-(4-бромофеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4d. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: C, 56.81; H, 4.09; N, 2.82; $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrNOSe}$. Вирахувано, %: C, 56.92; H, 4.15; N, 2.89.

Приклад 5.**(5*RS*,6*SR*)-5-(бензилселеніл)-1-(4-бромофеніл)-6-фенілпіперидин-2-он 4e.**

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 499 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С, 57.61; Н, 4.35; N, 2.69; $C_{24}H_{22}BrNOSe$. Вирахувано, %: С, 57.73; Н, 4.44; N, 2.81.

Приклад 6.**(5*RS*,6*SR*)-1(3-бромофеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4f.**

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 485 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С, 56.78; Н, 4.05; N, 2.78; $C_{23}H_{20}BrNOSe$. Вирахувано, %: С, 56.92; Н, 4.15; N, 2.89.

Приклад 7.

(5*RS*,6*SR*)-1-(4-ізопропілфеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4g. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 449 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С, 69.50; Н, 6.02; N, 3.04; $C_{26}H_{27}NOSe$. Вирахувано, %: С, 69.63; Н, 6.07; N, 3.12.

Приклад 8.

(5*RS*,6*SR*)-5-(бензилселеніл)-1-(4-метоксифеніл)-6-фенілпіперидин-2-он 4h. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 451 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С, 66.53; Н, 5.52; N, 3.01; $C_{25}H_{25}NO_2Se$. Вирахувано, %: С, 66.66; Н, 5.59; N, 3.11.

Приклад 9.

(5*RS*,6*SR*)-1-(тіофен-3-іл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4i. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 413 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С, 61.04; Н, 4.52; N, 3.32; $C_{21}H_{19}NOSSe$. Вирахувано, %: С, 61.16; Н, 4.64; N, 3.40.

Приклад 10.

(5*RS*,6*SR*)-1-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)-піперидин-2-он 4j. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 464 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С, 62.07; Н, 4.27; N, 6.01; $C_{24}H_{20}N_2OSSe$. Вирахувано, %: С, 62.20; Н, 4.35; N, 6.04.

Приклад 11.**(5*RS*,6*SR*)-6-феніл-5-(фенілселеніл)-1-феноксипіперидин-2-он 4к.**

Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 423 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С, 65.31; Н, 4.94; N, 3.23; $C_{23}H_{21}NO_2Se$. Вирахувано, %: С, 65.40; Н, 5.01; N, 3.32.

Приклад 12.

(5*RS*,6*SR*)-1-бензилокси-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он 4л. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 437 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С, 65.97; Н, 5.26; N, 3.14; $C_{24}H_{23}NO_2Se$. Вирахувано, %: С, 66.05; Н, 5.31; N, 3.21.

3.2.3. Верифікація за результатами рентгеноструктурного аналізу

Утворення цільових продуктів відбувається зі строго визначеною транс-конфігурацією замісників у положеннях 5 та 6 піперидин-2-онового циклу, що надійно зафіксовано методом рентгено-структурного аналізу на прикладі 1-(2-бензтіазоліл)-6-феніл-5-фенілселенілпіперидин-2-ону.

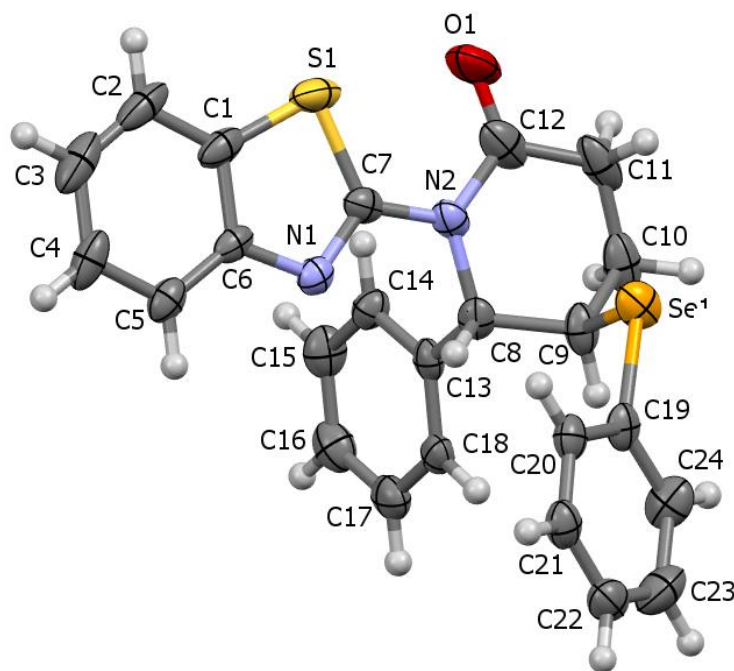


Рис. 3.5. Кристалічна структура (5*RS*,6*SR*)-1-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)-піперидин-2-ону

3.2.4. Температури плавлення синтезованих сполук

Таблиця 3.1. Температури плавлення 5-органілселенілпіперидин-2-онів та їх фізичний стан

№	Сполука	Температура плавлення (°C)	Фізичний стан
1	4a	93–95	твердий
2	4b	—	в'язка олія
3	4c	84–85	твердий
4	4d	—	в'язка олія
5	4e	126–127	твердий
6	4f	88–89	твердий
7	4g	—	в'язка олія
8	4h	124–125	твердий
9	4i	—	в'язка олія
10	4j	144–145	твердий
11	4k	113–115	твердий
12	4l	98–99	твердий

3.3. Вплив умов реакції на вихід і селективність

3.3.1. Оцінка хімічних виходів та ефективності синтезу

Таблиця 3.2. Виходи 5-органілселенілпіперидин-2-онів

№	R	R ¹	Сполука	Вихід, %
1	Ph	Ph	4a	70
2	Ph	Bn	4b	62
3	4-chlorophenyl	Ph	4c	69
4	4-bromophenyl	Ph	4d	68
5	4-bromophenyl	Bn	4e	61
6	3-bromophenyl	Ph	4f	67

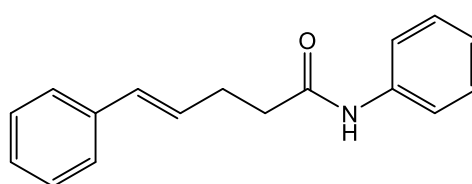
7	4-isopropylphenyl	Ph	4g	65
8	4-methoxyphenyl	Bn	4h	59
9	3-thiophenyl	Ph	4i	56
10	benzothiazol-2-yl	Ph	4j	69
11	PhO	Ph	4k	72
12	BnO	Ph	4l	70

3.3.2. Вплив замісників на атомі нітрогену

LED-ініційована селеноциклізація N-ароматизованих алкенів для отримання 5-органілселенілпіперидин-2-онів показала суттєву залежність виходу від природи ароматичного замісника біля атома нітрогену. Незаміщений фенільний радикал забезпечує 70 % виходу. Введення електродонорного 4-метоксифенільного фрагмента підвищує вихід до 72 %, що пояснюється додатковою стабілізацією проміжного радикала. Слабкі електроноакцептори (R = 4-Cl, 4-Br, 3-Br) знижують вихід до 67–68 %, залишаючись ефективними завдяки мінімальному стеричному впливу. Більш об'ємний ізопропільний замісник у пара-положенні викликає стеричне гальмування ключового етапу циклоутворення й зменшує вихід до 65 %. Гетероароматичний 3-тіофенільний замісник, поєднуючи стеричні та електронні ефекти, дає 56 % продукту. Жорстко кон'югований бензотіазол-2-іл забезпечує 69 % виходу, підтверджуючи ефективну делокалізацію радикального проміжку без значного стеричного обтяження.

3.3.3. Оптимізація реакційних параметрів селеноциклізації

Оптимізацію реакційних умов виконано на (E)-N,5-дифенілпент-4-енаміді.



Синтези на модельному субстраті виконувалися в таких умовах:

1. $\text{HCOOH}/(\text{PhSe})_2$ (1:0,6), 20 год;
2. $\text{HCOOH}/(\text{PhSe})_2/\text{LiClO}_4$ (1:0,6:1,05), 20 год;
3. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}/(\text{PhSe})_2/\text{LiClO}_4$ (1:0,6:1,05), 20 год;
4. $\text{CH}_3\text{COOH}/(\text{PhSe})_2/\text{LiClO}_4$ (1:0,6:1,05), 24 год;
5. $\text{CH}_3\text{COOH}/(\text{PhSe})_2/\text{LiClO}_4$ (1:0,6:0,2), 24 год;
6. $\text{CH}_3\text{COOH}/(\text{PhSe})_2/\text{LiClO}_4$ (1:1:1,05), 24 год;
7. $\text{CH}_3\text{COOH}/(\text{PhSe})_2/\text{LiClO}_4$ (1:1:0,2), 24 год.

Встановлено, що додавання 1,05 екв. LiClO_4 сприяє утворенню сольватно розділених йонних пар, що підвищує селективність селеноциклізації та стримує утворення ациклічних побічних продуктів (продуктів приєднання). Оцтова кислота як реакційне середовище забезпечує оптимальну полярність, стабілізує радикальні інтермедіати й мінімізує побічні процеси. Натомість у пропіонової кислоти виходи реакції знижуються, а в мурашиній, попри суттєве скорочення часу, через високу окиснювальну здатність ускладнюється контроль над перебігом реакції й досягнення селективності.

При молярному співвідношенні амід : дифенілдиселенід = 1 : 0,6 спостерігаються максимальні виходи. Дефіцит диселеніду призводить до неповної селеноциклізації та подальшої деструкції, тоді як його надлишок не збільшує виходи, що робить співвідношення 1 : 0,6 технічно й економічно оптимальним.

3.3.4. Вплив природи селеніючого реагенту

У рамках дослідження проаналізовано ефективність двох селеніючих агентів — дифенілдиселеніду та дибензилдиселеніду — у фотоініційованій селеноциклізації N-алкенілкарбонових амідів до δ -лактамів. Обидва реагенти забезпечували високі виходи цільових продуктів, проте виявили суттєві відмінності у кінетиці та чутливості до кількості реагенту. Застосування дибензилдиселеніду подовжувало загальний час реакції на кілька годин, що,

ймовірно, пояснюється повільнішим утворенням бензильних селенільних радикалів $RSe\bullet$. Крім того, при навантаженні дибензилдиселеніду менше 0,6 еквівалента вихід δ -лактамів різко знижувався, тоді як його надлишок сприяв додатковому збільшенню виходу. Натомість селеноциклізація з дифенілдиселенідом залишалася високоефективною навіть при варіюванні кількості реагенту в межах 0,5–1,0 еквівалента.

3.4. Біологічна оцінка синтезованих сполук

У межах первинного біологічного скринінгу синтезовані 5-органілселенілпіперидин-2-они були випробувані на клітинних лініях A549 (рак легенів), U2OS (остеосаркома), HCT116 (колоректальний рак), SKOV-3 (рак яєчників) та нормальних легеневих фібробластах MRC-5. Більшість сполук виявила помірну або відсутню цитотоксичність ($IC_{50} > 50 \mu M$) як на пухлинних, так і на нормальних клітинах, що свідчить про їх низьку загальну токсичність (див. Таблиця Б.1 у Додатку Б).

Винятком стала сполука (5*RS*,6*SR*)-1(3-бромофеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-он (4f), яка виявила найвищу протипухлинну активність ($IC_{50} \approx 10\text{--}20 \mu M$) проти HCT116 та SKOV-3 за значно вищих IC_{50} на MRC-5 ($SI > 3$). Сполука (5*RS*,6*SR*)-1-(бензо[*d*]тіазол-2-іл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)-піперидин-2-он (4j) продемонструвала помірнішу активність ($IC_{50} \approx 20\text{--}30 \mu M$), але зберегла безпечність щодо фібробластів, як і в інших сполук цієї серії (попередній $SI > 4$), проте для уточнення її селективності необхідні додаткові дослідження при концентраціях до 100 μM .

Подальші біологічні дослідження проводяться на Кафедрі фармацевтичних технологій та біохімії Хімічного факультету Гданського технічного університету (Польща).

ВИСНОВКИ

1. Розроблено «зелений» LED-ініційований фотохімічний протокол селеноциклізації N-алкєнілкарбонєвих амїдїв 5-фєніл-4-пєнтенєвєї кїслєтї з дїфєнілдїселєнідом пїд дїєю сїнєго свїтла ($\lambda = 455$ нм, 10 Вт) за 30 °С, що дозвєляє вїдмовїтїся вїд металєвих каталїзаторїв та вїдповїдає принципам атомнєї економїї й «зелєнєї» хїмїї.

2. Оптимїзовано ключєвї параметри реакцїї: сїввїдношеннє амїд : дїселєнід = 1 : 0,6, добавка LiClO₄ (1,05 екв.) та оцтєвєї кїслєтї, час 24 год, що забезпечїло вїходї цїльєвих δ -лактамїв у межах 56–72 % при мїнїмальнїй кїлькєстї побїчних продуктїв.

3. Пїдтверджєно структуру та стєрєохїмїю одержаних δ -лактамїв (5RS,6SR) за допомєгою ¹H- та ¹³C-ЯМР-спектроскопїї, HRMS, ГЧ-спектроскопїї та однокристалїчного рентгєнєструктурного аналізу.

4. Мєханїстичний аналіз показав, що селєноциклїзацїя вїдбувєтьсє через гомолїз Se–Se зв'язку з утворєннєм селєніл-радикалїв, їх приєднаннє до подвїйного зв'язку та дїастєрєосєлєктивнє внутрїшньомєлекулєрнє циклєселєнілюваннє амїднєї грєпи.

5. Визначєно фїзико-хїмїчні характеристики синтезованих спєлук: тємпєратурї плавлєннє 84–145 °С та стани вїд кристалїв до в'язких олїй, що свїдчить про висєку чїстєту продуктїв пїсля хроматографїчного очїщєннє.

6. Провєдєно попереднє бїологїчну оцїнку на клїтинних лїнїях A-549, U-2 OS, HCT-116, SKOV-3 ї нормальних фїбробластах MRC-5. Бїльшїсть спєлук виявили низьку цїтєтоксичнїсть (IC₅₀ > 50 μ M), тєдї як 4f ї 4j продемонстрували сєлєктивну протїпухлинну активнїсть (SI > 3).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Engman L. Organoselenium- and proton-mediated cyclization reactions of allylic amides and thioamides. Syntheses of 2-oxazolines and 2-thiazolines. *The Journal of Organic Chemistry*. 1991. Vol. 56, no. 10. P. 3425–3430. URL: <https://doi.org/10.1021/jo00010a045>
2. Toshimitsu A., Terao K., Uemura S. Intramolecular amidoselenation of N-alkenyl amides: formation of nitrogen heterocycles. *The Journal of Organic Chemistry*. 1986. Vol. 51, no. 10. P. 1724–1729. URL: <https://doi.org/10.1021/jo00360a017>
3. Morella A., Ward A. The Cyclization of Hex-5-Enylcarbamates and Related Compounds With Benzeneselenenyl Chloride and Some Reactions of the 2-Substituted Piperidine Products. *Australian Journal of Chemistry*. 1995. Vol. 48, no. 2. P. 445. URL: <https://doi.org/10.1071/ch9950445>
4. Cooper M. A., Ward A. D. Selenium induced stereoselective cyclization of N-protected 3-hydroxy-4-pentenylamines. *Tetrahedron Letters*. 1992. Vol. 33, no. 40. P. 5999–6002. URL: [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)61110-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)61110-3)
5. Cooper M. A., Ward A. D. Selenium induced stereoselective cyclization of N-substituted-4-hydroxy-5-hexenylamines. *Tetrahedron Letters*. 1994. Vol. 35, no. 28. P. 5065–5068. URL: [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)73321-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)73321-1)
6. Izumi T., Sugano M., Konno T. Synthesis of indoles via amidoselenation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1992. Vol. 29, no. 4. P. 899–904. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570290437>
7. Chretien F., Chapleur Y. Application of episelenonium ion chemistry to heterocyclic ring closure. *The Journal of Organic Chemistry*. 1988. Vol. 53, no. 15. P. 3615–3617. URL: <https://doi.org/10.1021/jo00250a041>
8. Ring-closure reactions initiated by the peroxydisulfate ion oxidation of diphenyl diselenide / M. Tiecco et al. *The Journal of Organic Chemistry*.

1990. Vol. 55, no. 2. P. 429–434.
URL: <https://doi.org/10.1021/jo00289a010>
9. Copper-Catalyzed Radical Selenodifluoromethylation of Alkenes: Access to CF₂-Containing γ -Lactams / K. Sun et al. *Organic Letters*. 2019. Vol. 21, no. 7. P. 2052–2055.
URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00240>
10. Preparation of Heterocycles via Visible-Light-Driven Aerobic Selenation of Olefins with Diselenides / Q.-B. Zhang et al. *Organic Letters*. 2019. Vol. 21, no. 4. P. 885–889.
URL: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03738>
11. Visible-Light-Promoted Selenofunctionalization of Alkenes / E. S. Conner et al. *Organic Letters*. 2013. Vol. 15, no. 21. P. 5558–5561.
URL: <https://doi.org/10.1021/ol402753u>
12. Visible-Light-Induced, Catalyst-Free Radical Cross-Coupling Cyclization of N-Allylbromodifluoroacetamides with Disulfides or Diselenides / Z.-P. Ye et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 85, no. 8. P. 5670–5682. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03490>
13. Toshimitsu A., Terao K., Uemura S. Organoselenium-induced cyclization of olefinic imidates and amides. Selective synthesis of lactams or iminolactones. *The Journal of Organic Chemistry*. 1987. Vol. 52, no. 10. P. 2018–2026. URL: <https://doi.org/10.1021/jo00386a022>
14. Toshimitsu A., Terao K., Uemura S. Intramolecular amidoselenation of olefinic imidates to afford lactams. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. 1986. no. 7. P. 530.
URL: <https://doi.org/10.1039/c39860000530>
15. Toshimitsu A., Terao K., Uemura S. Intramolecular amidoselenation leading to lactams by the reaction of N-alkylalkenamides with benzeneselenenyl chloride. *Tetrahedron Letters*. 1984. Vol. 25, no. 51. P. 5917–5920. URL: [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)81720-2](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)81720-2)

16. Edstrom E. D. New methodology for the synthesis of functionalized indolizidine and quinolizidine ring systems. *Journal of the American Chemical Society*. 1991. Vol. 113, no. 17. P. 6690–6692. URL: <https://doi.org/10.1021/ja00017a060>
17. Diederich M., Nubbemeyer U. Diastereoselective Zwitterionic Aza-Claisen Rearrangement: Synthesis of Nine-Membered Ring Lactams and Transannular Ring Contraction. *Chemistry - A European Journal*. 1996. Vol. 2, no. 7. P. 894–900. URL: <https://doi.org/10.1002/chem.19960020721>
18. Murata S., Suzuki T. Stereoselective Selenolactonization by Superelectrophilic Benzeneselenenyl Triflate. *Chemistry Letters*. 1987. Vol. 16, no. 5. P. 849–852. URL: <https://doi.org/10.1246/cl.1987.849>
19. Izumi T., Morishita N. Synthesis of isocoumarin, 1-isoquinolone and 4(1H)-quinolone derivatives via seleno-intermediates. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1994. Vol. 31, no. 1. P. 145–152. URL: <https://doi.org/10.1002/jhet.5570310125>
20. N-hydroxy γ -lactams or cyclic N-hydroxy imidates from the organoselenium-induced cyclization of β,γ -unsaturated hydroxamic acids / M. Tiecco et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994. no. 2. P. 221–222. URL: <https://doi.org/10.1039/c39940000221>
21. Ring-closure reactions initiated by the peroxydisulfate ion oxidation of diphenyl diselenide / M. Tiecco et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 1990. Vol. 55, no. 2. P. 429–434. URL: <https://doi.org/10.1021/jo00289a010>
22. The sunlight-promoted aerobic selective cyclization of olefinic amides and diselenides / J. Hua et al. *Catalysis Science & Technology*. 2021. Vol. 11, no. 6. P. 2299–2305. URL: <https://doi.org/10.1039/d0cy02273j>
23. Synthesis of Selenium Compounds by Free Radical Addition Based on Visible-Light-Activated Se-Se Bond Cleavage / A. Nomoto et al. *Mini-*

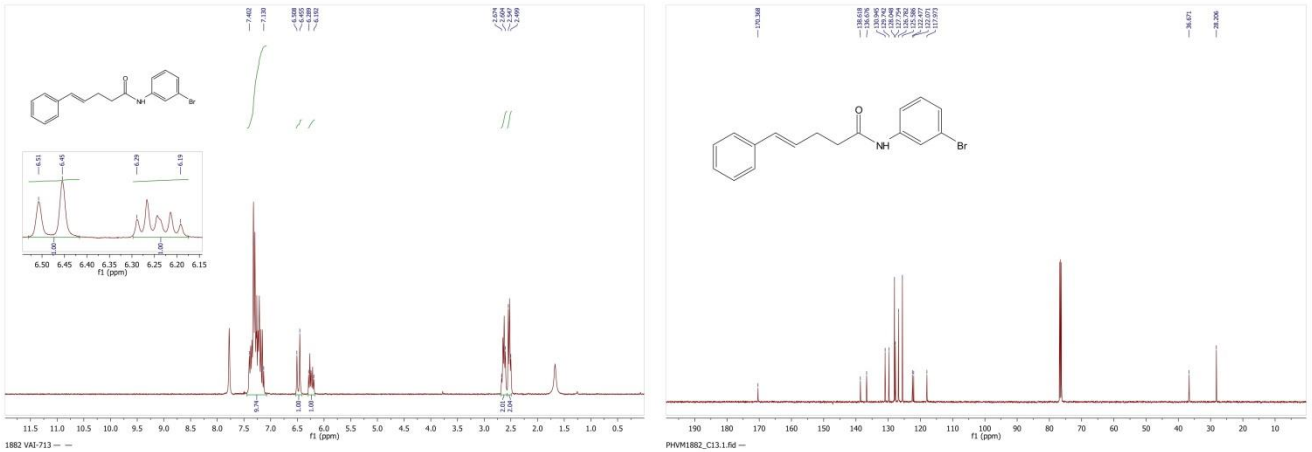
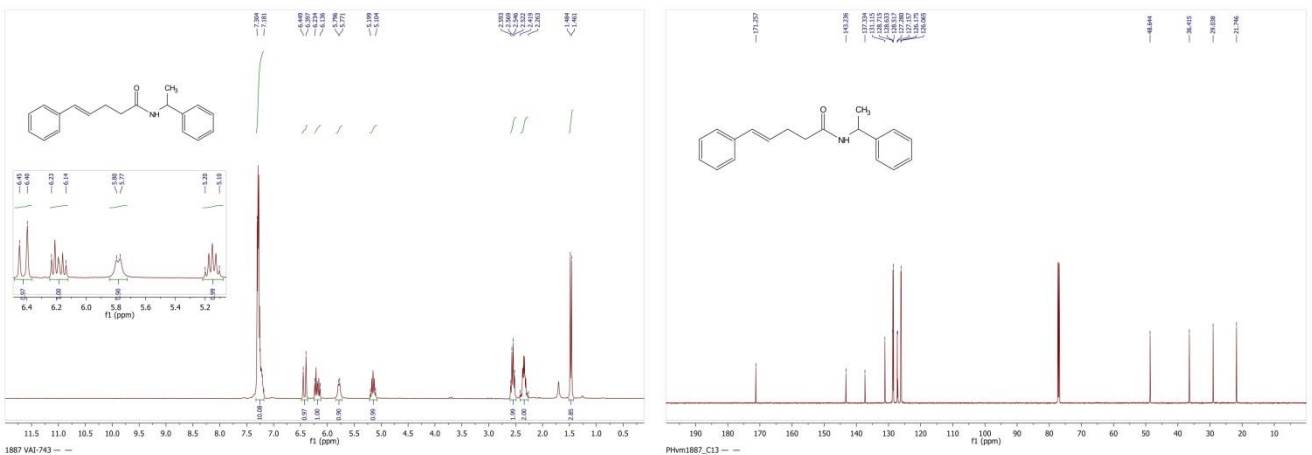
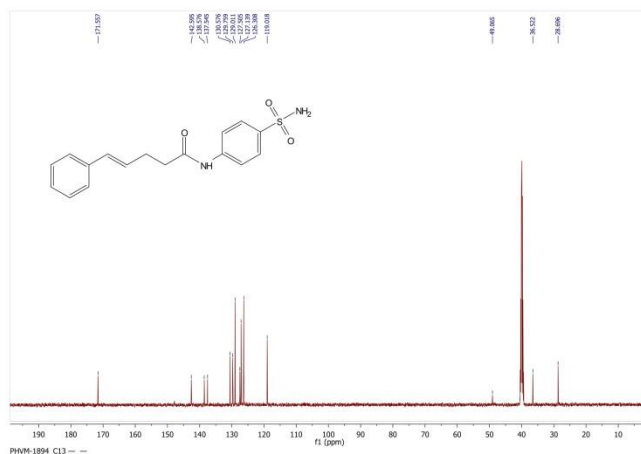
- Reviews in Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 13, no. 6. P. 814–823.
URL: <https://doi.org/10.2174/1389557511313060004>
24. Light-mediated Seleno-Functionalization of Organic Molecules: Recent Advances / J. Rafique et al. *The Chemical Record*. 2021. Vol. 21, no. 10. P. 2739–2761. URL: <https://doi.org/10.1002/tcr.202100006>
25. Protti S., Fagnoni M. Recent Advances in Light-Induced Selenylation. *ACS Organic & Inorganic Au*. 2022. Vol. 2. P. 455–463. URL: <https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.2c00033>
26. Kofler Heating Bench System: Instructions for use. – WAGTECH Projects Ltd. – 6 c.
27. 3-(3,4,5-Trimethoxyphenylselenyl)-1H-indoles and their selenoxides as combretastatin A-4 analogs: Microwave-assisted synthesis and biological evaluation / Z. Wen et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 90. P. 184–194. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.024>
28. Light-mediated Seleno-Functionalization of Organic Molecules: Recent Advances / J. Rafique et al. *The Chemical Record*. 2021. URL: <https://doi.org/10.1002/tcr.202100006>
29. Protti S., Fagnoni M. Recent Advances in Light-Induced Selenylation. *ACS Organic & Inorganic Au*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.2c00033>
30. Recent Advances for the Synthesis of Selenium-containing Small Molecules as Potent Antitumor Agents / Q. Miao et al. *Current Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 25, no. 17. P. 2009–2033. URL: <https://doi.org/10.2174/0929867325666171129220544>
31. Synthesis of Selenium Compounds by Free Radical Addition Based on Visible-Light-Activated Se-Se Bond Cleavage / A. Nomoto et al. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 13, no. 6. P. 814–823. URL: <https://doi.org/10.2174/1389557511313060004>
32. Synthesis of Seleno-Heterocycles via Electrophilic/Radical Cyclization of Alkyne Containing Heteroatoms / A. D. Sonawane et al. *Advanced*

Synthesis & Catalysis. 2020. Vol. 362, no. 17. P. 3485–3515.
URL: <https://doi.org/10.1002/adsc.202000490>

33. Synthetic methodologies for the construction of selenium-containing heterocycles: a review / S. Saeed et al. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2022. P. 1–27.
URL: <https://doi.org/10.1080/10426507.2022.2091566>

34. Zimmerman H. E., Mitkin O. D. The Aza-Type-B Photochemical Rearrangement: The Role of a Second Carbonyl in Heterocyclic Photochemistry. Mechanistic and Exploratory Organic Photochemistry^{1,2}. *The Journal of Organic Chemistry*. 2007. Vol. 72, no. 16. P. 6091–6096. URL: <https://doi.org/10.1021/jo0706372>

ДОДАТКИ

Додаток А. Додаткові ^1H - та ^{13}C -ЯМР-спектриРис. А.1. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри N-(3-бромфеніл)-5-фенілпент-4-енамідуРис. А.2. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри 5-феніл-N-(1-фенілетил)пент-4-енамідуРис. А.3. ^{13}C -ЯМР спектр 5-феніл-N-(4-сульфамойлфеніл)- пент-4-енаміду

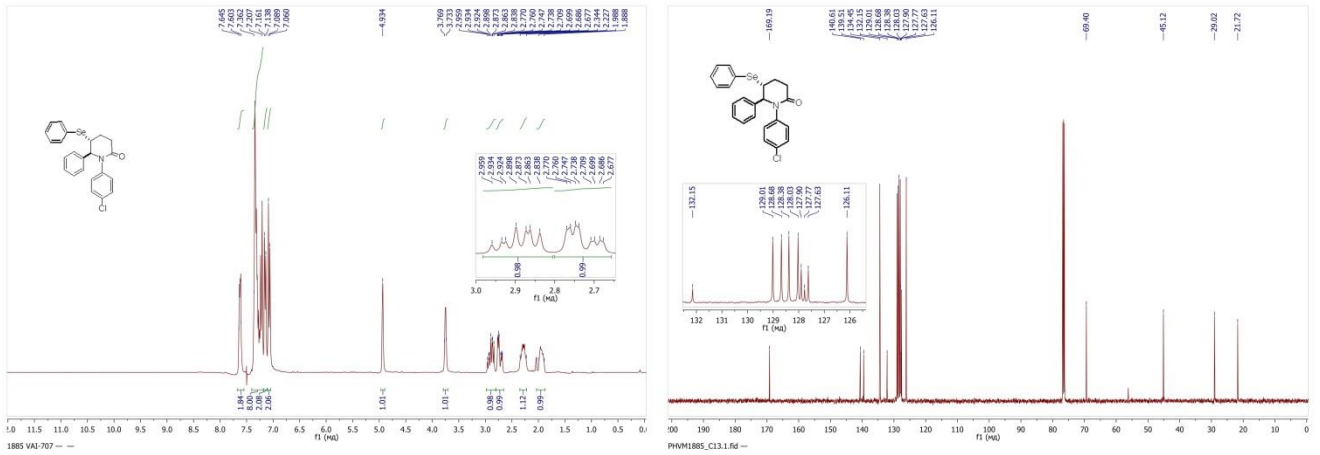


Рис. А.7. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри (5*RS*,6*SR*)-1-(4-хлорофеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-ону

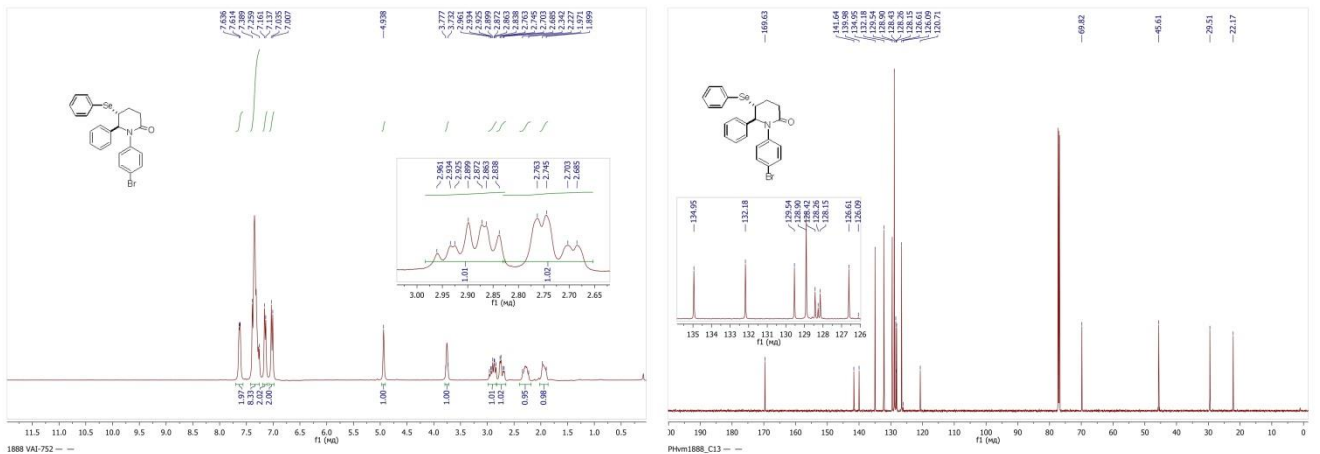


Рис. А.8. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри (5*RS*,6*SR*)-1-(4-бромфеніл)-6-феніл-5-(фенілселаніл)піперидин-2-ону

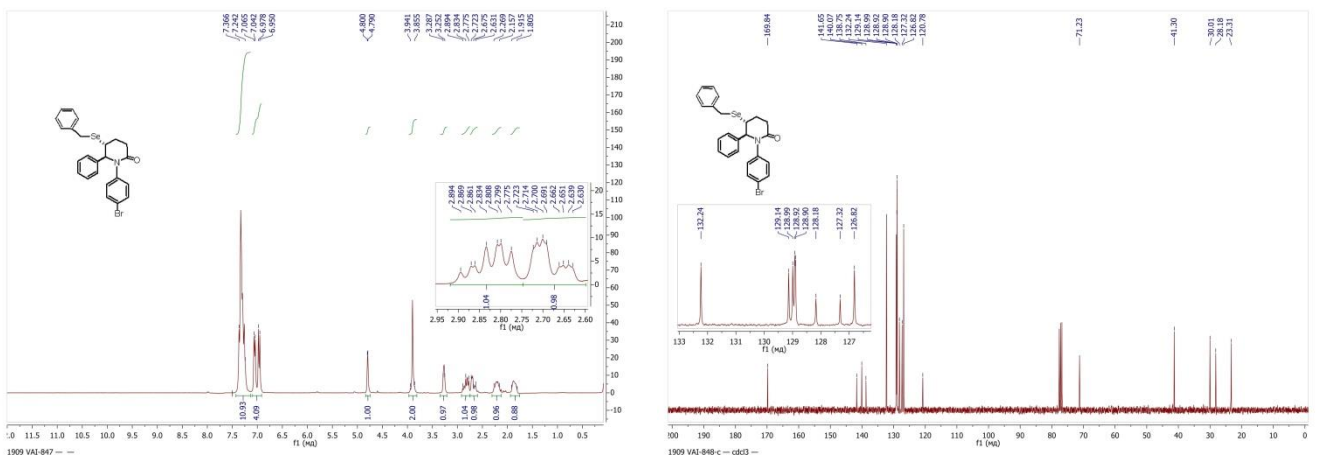


Рис. А.9. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри (5*RS*,6*SR*)-5-(бензилселаніл)-1-(4-бромфеніл)-6-фенілпіперидин-2-ону

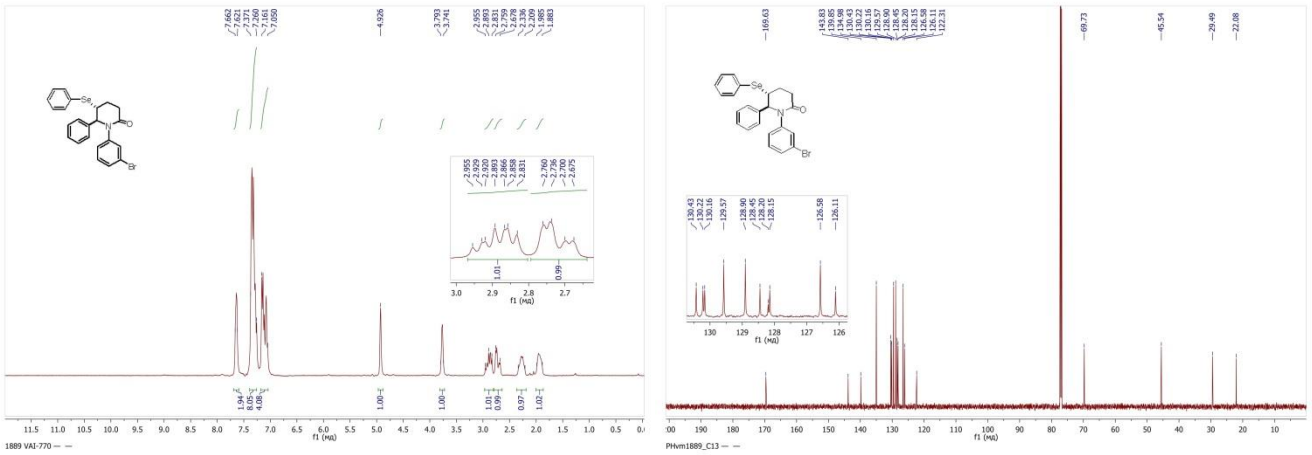


Рис. А.10. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри (5*R*,6*S*)-1-(3-бромофеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-ону

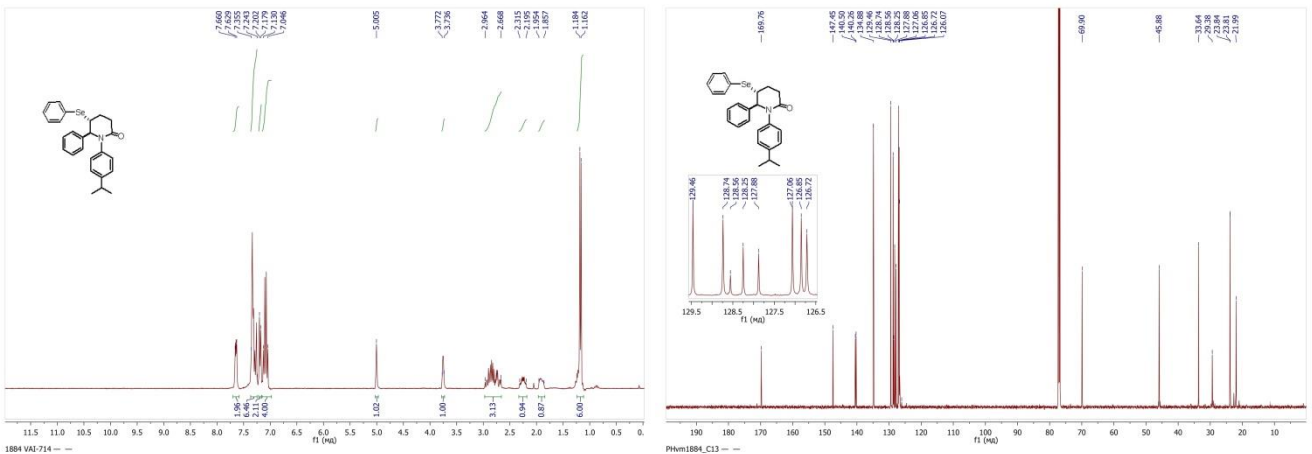


Рис. А.11. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри (5*R*,6*S*)-1-(4-ізопропілфеніл)-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-ону

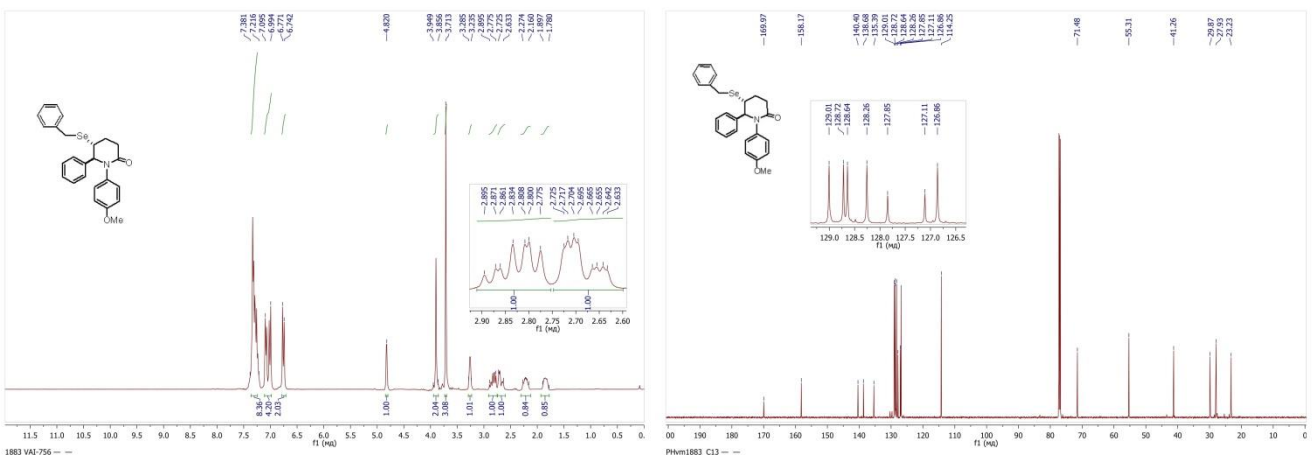


Рис. А.12. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри (5*R*,6*S*)-5-(бензилселеніл)-1-(4-метоксифеніл)-6-фенілпіперидин-2-ону

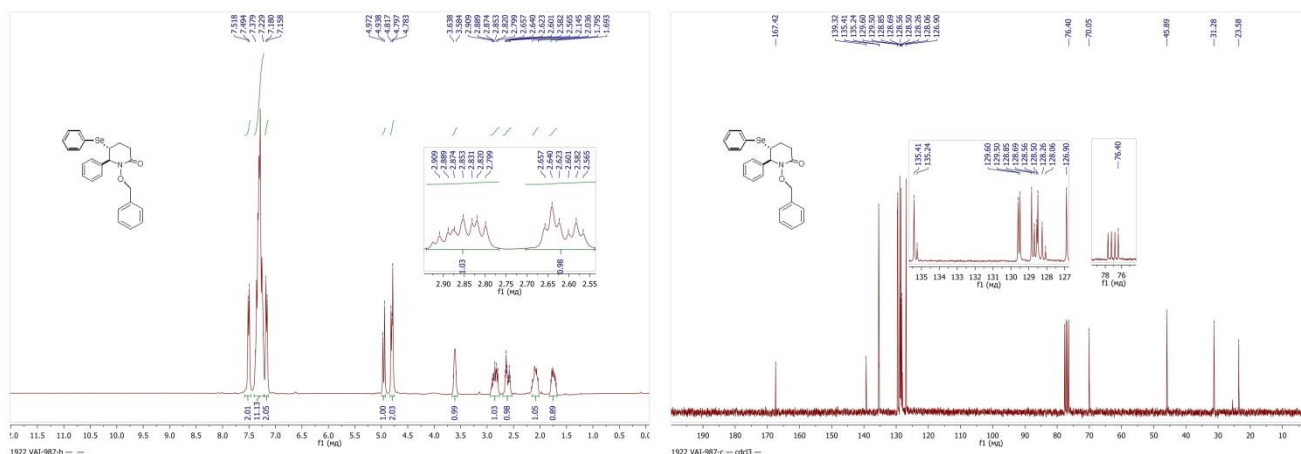


Рис. А.16. ^1H - та ^{13}C -ЯМР спектри (5RS,6SR)-1-бензилокси-6-феніл-5-(фенілселеніл)піперидин-2-ону

Додаток Б. Результати біологічного тестування синтезованих сполук

Сполука	A-549	HeLa	U-2 OS	HCT-116	MRC-5	SI ^b
	IC50 [μM] ^a					
4a	46,2 ± 2,2	39,9 ± 3,1	19,5 ± 0,8	31,5 ± 1,0	64,1 ± 0,5	1,9
4b	> 100	19,2 ± 0,1	16,7 ± 0,5	26,6 ± 1,8	> 100	ND
4c	23,9 ± 3,1	16,8 ± 0,1	20,2 ± 2,1	13,9 ± 1,0	31,4 ± 0,5	1,7
4d	38,9 ± 2,7	18,8 ± 0,6	33,2 ± 2,2	19,2 ± 1,0	40,2 ± 4,5	1,5
4e	15,4 ± 1,9	22,7 ± 1,3	13,8 ± 1,6	21,6 ± 1,3	23,2 ± 2,9	1,3
4f	29,8 ± 1,9	26,2 ± 1,0	29,8 ± 1,9	19,7 ± 2,4	33,1 ± 4,2	1,3
4g	18,3 ± 0,5	10,2 ± 1,6	17,2 ± 0,5	12,6 ± 1,3	29,2 ± 2,3	2
4h	18,9 ± 1,3	29,8 ± 3,1	15,1 ± 1,0	31,2 ± 2,6	22,5 ± 1,1	1
4i	46,2 ± 2,2	24,7 ± 1,1	21,9 ± 0,8	23,2 ± 1,8	71,3 ± 6,1	2,5
4j	> 100	25,1 ± 1,2	17,9 ± 0,1	> 100	> 100	ND
4k	26,7 ± 1,3	39,0 ± 1,6	25,4 ± 2,5	17,6 ± 0,1	14,0 ± 12,7	0,5

Таблиця Б.1. In vitro протипухлинна активність 5-органілселенілпіперидин-2-онів (IC₅₀ ± SD, μM) щодо аденокарциноми легень (A-549), карциноми шийки матки (HeLa), остеосаркоми (U-2 OS), колоректального раку (HCT-116) та нормальних легневих фібробластів (MRC-5).

- а IC_{50} — концентрація для 50 % інгібування росту клітин.
б SI — індекс селективності (IC_{50} MRC-5 / середнє IC_{50} пухлинних ліній); ND — не визначено.