

М.В. Мусалова, В.А. Потапов, С.В. Амосова

СИНТЕЗ НОВЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ТЕЛЛУРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)

На основе ацетиленов и тетрагалогенидов теллура разработаны эффективные синтетические подходы к новым потенциально биологически активным теллуторганическим соединениям.

Ключевые слова: биологическая активность, теллуторганические соединения, тетрагалогениды теллура, ацетилены

SYNTHESIS OF NOVEL UNSATURATED ORGANOTELLURIUM COMPOUNDS
WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY

M.V. Musalova, V.A. Potapov, S.V. Amosova

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk

Efficient synthetic approaches to novel organotellurium compounds with potential biological activity were elaborated based on acetylenes and tellurium tetrahalides.

Key words: biological activity, organotellurium compounds, tellurium tetrahalides, acetylenes

ВВЕДЕНИЕ

Теллуторганические соединения зарекомендовали себя не только как модели для изучения теоретических вопросов органической химии, но и как важные в практическом отношении соединения [11]. Теллуторганические соединения широко используются в органическом синтезе в качестве интермедиатов и синтонов [11]. Полученные на их основе комплексы с переносом заряда и ион-радикальные соли обладают высокой электрической проводимостью. Теллуторганические соединения используются в производстве полупроводниковых материалов, солнечных батарей, наноматериалов, фоторезисторов, оптических приборов, пленок и покрытий [11]. Имеются многочисленные патенты, указывающие на возможность применения теллуторганических соединений в качестве медицинских препаратов, реагентов для микроэлектроники, стабилизаторов различных масел [11]. Найдены теллуторганические соединения, обладающие высокой биологической активностью и имеющие все предпосылки стать новыми медицинскими препаратами [3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14]. Так, в ведущих международных журналах опубликована серия работ по изучению свойств трихлор(диоксоэтилен-О,О')теллурата аммония (препарат AS-101), обладающего мощной иммуномодулирующей активностью [3, 13, 14]. Установлено, что это соединение нетоксично и очень эффективно для профилактики и лечения многих заболеваний, в том числе для лечения рака и СПИДа.

В литературе [11, 15] имеются сведения о реакциях тетрахлорида теллура с замещенными ацетиленами, которые протекают как *син*-присоединение, приводя к продуктам *Z*-конфигурации [11, 15]. Предполагается, что реакции идут через четырехчленное переходное состояние [11, 15]. Установлено, что аддукты тетрахлорида теллура

с замещенными ацетиленами обладают высокой биологической активностью, в том числе антиоксидантной и противолейшманиозной [4, 11, 15]. Таким образом, разработка методов синтеза и изучение свойств новых ненасыщенных теллуторганических соединений с потенциальной биологической активностью является актуальной задачей.

В Иркутском институте химии имени А.Е. Фаворского СО РАН проводятся систематические исследования химии ацетилена и его производных, направленные на создание эффективных методов синтеза практически полезных продуктов. Нами показано, что реакция тетрахлорида теллура с ацетиленом протекает стереоселективно, как *анти*-присоединение с образованием продуктов *E*-строения [1, 2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

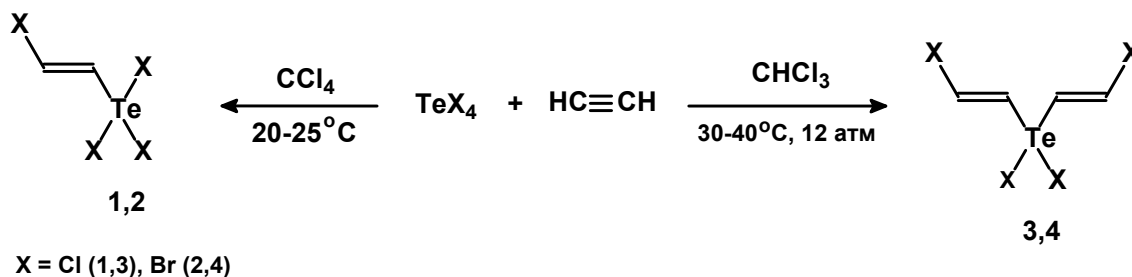
Нами разработаны эффективные синтетические подходы к новым потенциально биологически активным теллуторганическим соединениям на основе ацетиленов и доступных электрофильных реагентов четырехвалентного теллура — тетрагалогенидов теллура. Следует отметить, что соединения, содержащие винилтеллуругруппу, являются важными прекурсорами и синтонами современного органического синтеза, которые используются в реакциях кросс-каплинга, переметаллирования и многих других превращениях [11, 15].

Впервые осуществлены реакции тетрахлорида и тетрабромидов теллура с ацетиленом. Установлено, что реакции протекают как *анти*-присоединение и приводят к продуктам *E*-строения, неизвестным ранее *E*-(2-галогенвинил)теллуруттригалогенидам (1,2) и *E,E*-бис(2-галогенвинил)теллуридигалогенидам (3,4).

При проведении реакций тетрагалогенидов теллура с ацетиленом в растворе хлороформа в

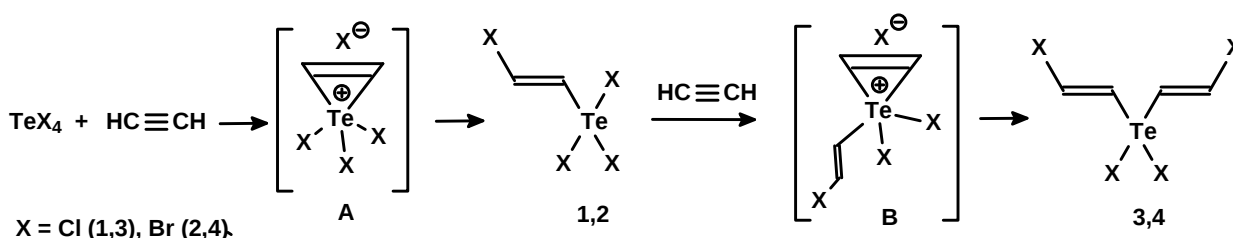
автоклаве (12 атм., CHCl_3 , 30–40 °C) селективно образуются бисаддукты **3,4** с выходом 90–96 %. Для селективного образования моноаддуктов **1,2** (выход 60–70 %) реакции тетрагалогенидов теллура

с ацетиленом осуществляются в четыреххлористом углероде при давлении от атмосферного до 5 атм. Образования бисаддуктов **3,4** в этих условиях не наблюдается.



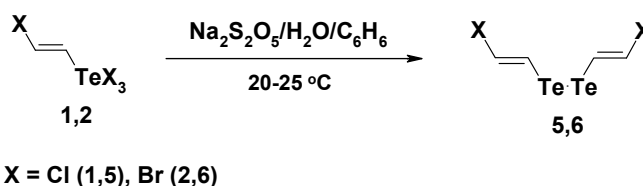
Реакции являются первыми примерами стереоспецифического *анти*-присоединения тетрагалогенидов теллура к тройной связи алкинов. Можно предполагать, что в случае ацетилена *анти*-присо-

единение, протекающее через образование трехчленных интермедиатов **A** и **B**, энергетически более выгодно, чем реализующееся через четырехчленное переходное состояние *син*-присоединение.



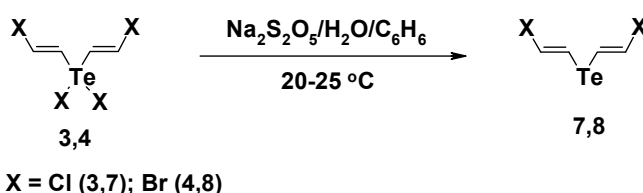
Восстановлением моноаддуктов **1,2**-пиросульфитом натрия получены ранее неизвестные *E,E*-

бис(2-галогенвинил)дителлуриды (**5,6**) с выходом 64–70 %.



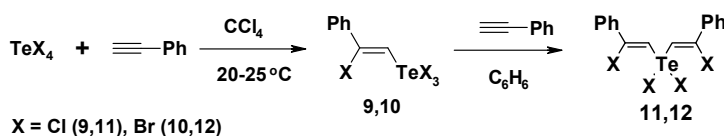
Восстановление бисаддуктов **3,4** приводит к ранее неизвестным *E,E*-бис(2-галогенвинил)тел-

луридам (**7,8**) с выходом 90–96 %.



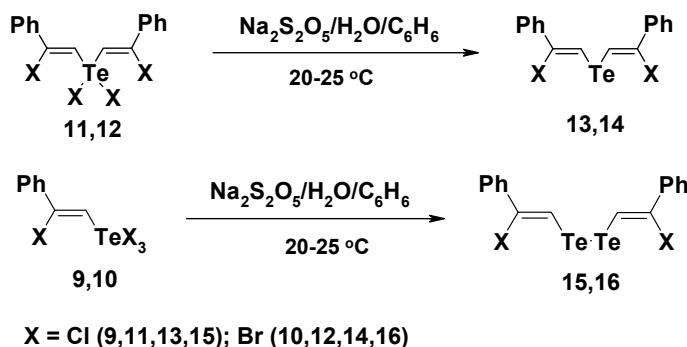
На основе реакций присоединения тетрахлорида и тетрабромид теллура к фенилacetилена разработаны эффективные регио- и стереоселективные способы получения ненасыщенных теллурических соединений. Показана возможность селективного получения либо моноаддуктов **9,10**, либо бис-аддуктов **11,12**. Если реакции тетрахлорида и тетрабромид теллура с фенилacetиленом (эквимольное соотношение реагентов) проводить в

среде четыреххлористого углерода, образуются *Z*-2-галоген-2-фенилвинилтеллуриды (**9,10**) с выходом 82–90 %. При проведении процесса в бензоле (двукратный избыток фенилacetилена по отношению к тетрагалогениду теллура) реакции приводят к *Z,Z*-бис(2-галоген-2-фенилвинил)теллуридам **11,12**. Реакции протекают стереоспецифично с образованием продуктов *син*-присоединения по правилу Марковникова, имеющих *Z*-конфигурацию.



Восстановление соединения **11,12** пиросульфитом натрия приводит к *Z,Z*-бис(2-галоген-2-фенилвинил)теллуридам **13,14** (выход 92–96 %),

в то время как восстановление моноаддуктов **9,10** дает *Z,Z*-бис(2-галоген-2-фенилвинил)дителлуриды **15,16** (выход 80–86 %).



Строение соединений **1-16** доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C и подтверждено данными масс-спектрометрии и элементного анализа. Значения констант спин-спинового взаимодействия олефиновых протонов в спектрах ЯМР ^1H продуктов **1-8** (~13,4 Гц) типичны для соединений, имеющих $\text{HalCH}=\text{CHTe}$ -группу с *E*-конфигурацией [15].

В литературе имеются единичные примеры получения винилтеллуртригалогенидов [11, 15], однако нет сведений о синтезе этих соединений из ацетилена. Известные примеры синтеза дивинилдителлуридов относятся к реакциям окисления винилтелланилмагнийгалогенидов или винилтеллуrolата натрия [11, 15].

Известно, что органилтеллуртрихлориды и диорганидителлуриды являются важными исходными полупродуктами для получения разнообразных теллуруорганических соединений и для органического синтеза [11, 15]. Например, органические дителлуриды легко восстанавливаются до органилтеллуrolат-анионов, которые вступают в реакции нуклеофильного замещения и присоединения [11, 15]. Органилтеллуртрихлориды участвуют в реакциях электрофильного ароматического замещения и присоединения к алкенам и алкинам с образованием несимметричных диорганидтеллурдихлоридов [11, 15].

Таким образом, на основе доступного сырья — ацетилена и тетрагалогенидов теллура — разработаны эффективные синтетические подходы к потенциально биологически активным теллуруорганическим соединениям **1-16**, которые являются также перспективными исходными веществами для синтеза новых ненасыщенных теллуруорганических соединений.

ВЫВОДЫ

На основе систематического изучения реакций тетрагалогенидов теллура с ацетиленами разработаны эффективные синтетические подходы к новым потенциально биологически активным теллуруорганическим соединениям **1-16**. Реакции тетрагалогенидов теллура с ацетиленом протекают как *анти*-присоединение и приводят к моно- и

бисаддуктам **1-4** *E*-строения. Взаимодействие тетрагалогенидов теллура с фенилацетиленом протекает регио- и стереоселективно и приводит к образованию продуктов *син*-присоединения по правилу Марковникова **9-12**.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потапов В.А., Мусалова М.В., Амосова С.В. Синтез *E*-2-хлорвинилтеллуртрихлорида и *E,E*-бис(2-хлорвинил)дителлурида // Изв. АН. Сер. хим. — 2012. — С. 201–202.
2. Реакция тетрахлорида теллура с ацетиленом / В.А. Потапов, М.В. Мусалов, М.В. Мусалова, С.В. Амосова // Изв. АН. Сер. хим. — 2009. — С. 2327–2328.
3. A new immunomodulating compound (AS-101) with potential therapeutic application / B. Sredni, R.R. Caspi, A. Klein [et al.] // Nature. — 1987. — Vol. 330. — P. 173–176.
4. A novel organotellurium compound (RT-01) as a new antileishmanial agent / C.B.C. Lima, W.W. Arrais-Silva, R.L.O.R. Cunha, S. Giorgio // Korean J. Parasitol. — 2009. — Vol. 47. — P. 213–218.
5. Antioxidative properties of organotellurium compounds in cell systems / E. Wieslander, L. Engman, E. Svensjö [et al.] // Biochem. Pharmacol. — 1998. — Vol. 55. — P. 573–584.
6. Bcl-2 expression and apoptosis induction in human HL60 leukaemic cells treated with a novel organotellurium (IV) compound RT-04 / T.S. Abondanza, C.R. Oliveira, C.M. Barbosa [et al.] // Food Chem. Toxicol. — 2008. — Vol. 46. — P. 2540–2545.
7. Binding of tellurium to hepatocellular selenoproteins during incubation with inorganic tellurite: consequences for the activity of selenium-dependent glutathione peroxidase / P. Garberg, L. Engman, V. Tolmachev [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 1999. — Vol. 31. — P. 291–301.
8. Chasteen T.G., Bentley R. Biomethylation of selenium and tellurium: microorganisms and plants // Chem. Rev. — 2003. — Vol. 103. — P. 1–25.
9. Cytometric determination of novel organotellurium compound toxicity in a promyelocytic (HL-60) cell line / B.L. Sailer, N. Liles, S. Dickerson,

T.G. Chasteen // Arch. Toxicol. 2003. — Vol. 77. — P. 30–36.

10. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J.B.T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology // Chem. Rev. — 2004. — Vol. 104. — P. 6255–6285.

11. Petragnani N., Stefani H.A. Tellurium in Organic Synthesis. — London: Academic Press, 2007. — 372 p.

12. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of novel organotellurium (IV) compounds as inhibitors of human cathepsin B / R.L. Cunha, M.E. Urano, J.R. Chagas [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2005. — Vol. 15. — P. 755–760.

13. The novel tellurium immunomodulator AS101 inhibits interleukin-10 production and p38 MAPK expression in atopic dermatitis / D. Sredni-Kenigsbuch, M. Shohat, B. Shohat [et al.] // J. Dermatol. Sci. 2008. — Vol. 50. — P. 232–235.

14. The protective role of the immunomodulator AS101 against chemotherapy-induced alopecia: studies on human and animal models / B. Sredni, R.H. Xu, M. Albeck [et al.] // Int. J. Cancer. — 1996. — Vol. 65. — P. 97–103.

15. Vinylic tellurides: from preparation to their applicability in organic synthesis / G. Zeni, D.S. Ludtke, R.B. Panatieri, A.L. Braga // Chem. Rev. — 2006. — Vol. 106. — P. 1032–1076.

Сведения об авторах

Мусалова Мария Владимировна – аспирант Иркутского института химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук (Иркутск, 664033, ул. Фаворского, 1, Факс: (3952)419346. Тел. (3952)424954; E-mail: maria_musalova@irioch.irk.ru

Потапов Владимир Алексеевич – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (664033, ул. Фаворского, 1; тел.: 8 (3952) 46-97-54; e-mail: v_a_potapov@irioch.irk.ru)

Амосова Светлана Викторовна – доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией халькогеноорганических соединений Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (тел.: 8 (3952) 42-58-85; e-mail: amosova@irioch.irk.ru)