

## Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>을 이용한 대칭적인 다이아릴 다이셀레늄 화합물의 One-Pot 합성방법

이선희 · 김삿별 · 박명숙\*

덕성여자대학교 약학대학

(접수 2011. 2. 9; 수정 2011. 3. 4; 게재확정 2011. 3. 17)

### One-Pot Synthetic Method of Symmetrical Diaryl Diselenides Using Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>

Sun-Hee Lee, Saet-Byeul Kim, and Myung-Sook Park\*

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

(Received February 9, 2011; Revised March 4, 2011; Accepted March 17, 2011)

주제어: 다이아릴 다이셀레늄 화합물, 이중셀레늄 음이온, 유기셀레늄화합물

Keywords: Diaryl diselenides, Diselenide anion, Organoseleniums

#### 서 론

셀레늄은 동물에게 필수미량원소로 인간에게는 암을 예방하는 효능이 있다.<sup>1</sup> Selenomethionine, selenocysteine 및 무기셀레늄과 같은 셀레늄(Se)의 주된 식이원들은 독성으로 사용이 제한적이기 때문에 합성유도체들이 개발되어왔다.<sup>2</sup> 그동안 유기셀레늄에 대한 관심이 계속 증가했던 이유는 약리학적 연구에서 합성 유기셀레늄 유도체들이 항산화제, 효소억제제, 신경보호제, 항암제, 항염제 및 면역조절제 등으로 사용될 수 있는 가능성을 나타냈기 때문이다.<sup>3</sup> 여러 가지 유기셀레늄 화합물 중에 diphenylmethyl selenocyanate, 1,4-phenylenebis(methylene)-selenocyanate, selenomethionine 및 ebselene은 항암 효과 및 항돌연변이 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.<sup>4-6</sup>

Diphenyl diselenide는 간단하고 안정한 유기셀레늄 화합물이고, 여러 가지 약리작용을 갖는 유기셀레늄 화합물 합성에 사용될 수 있는 친전자성 시약이다. Diphenyl diselenide의 합성 및 생리활성에 대한 연구가 최근 활발하게 연구되고 있으며, 이들의 항산화작용, 간보호작용, 신경보호작용, 항염작용 및 항돌연변이 작용 등 다양한 활성들도 보고되었다.<sup>7-9</sup>

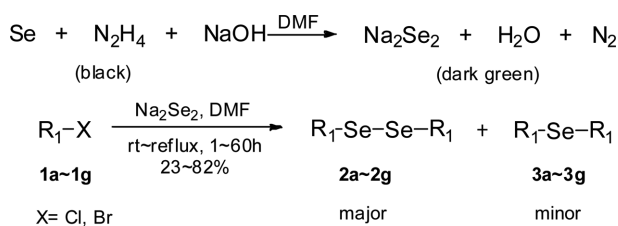
이에 다양한 생리활성 후보물질인 diphenyl diselenide의 구조를 변형시킨 diaryl diselenide 유도체를 설계하여 여러 가지 유기셀레늄 유도체를 합성한 후, 그 약리효과를 탐색할 필요성이 있는 것으로 보인다. 따라서 본 연구의 목표는 여러 종류의 방향족 고리가 치환된 diselenide계열의 새로운 유기셀레늄 화합물을 합성하는 것과 이를 위한 간편한 합성방법을 개발하는데 있다.

#### 결과 및 고찰

Diselenide계열의 유기셀레늄 화합물들을 제조하기 위해 Bhasin의 합성법을 이용하였다.<sup>10,11</sup> 최근, K. K. Bhasin은 bis(2-pyridyl) diselenide를 합성하여 X-ray 결정구조를 밝혔으며,<sup>12</sup> 이들의 surfactants로서의 가능성을 보고하였다.<sup>13</sup> 금속 셀레늄을 유기 화합물에 도입하기 위해서 sodium hydroxide와 셀레늄을 반응시켜 Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>를 생성시키고, 연이어서 aryl halide을 가해 organo selenium 유도체를 제조한다. K. K. Bhasin의 연구는 반응온도 120 °C에서 2시간동안 pyridine bromide 유도체와 반응시켜 dipyridyl diselenide를 합성하였고, 본 실험에서는 반응조건을 다양하게 변화시켜 최적의 반응온도 및 반응시간을 찾고자 하였다. 또한 pyridinyl기 뿐만아니라 4-chloropyridazinyl, benzyl, benzhydryl, 3-chloro-2-pyridinyl, 4-chloro-2-pyridinyl, 2-amino-5-chloro-3-pyridinyl 기의 치환기가 들어있는 새로운 diaryl diselenide 유도체를 합성하였다.

Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>를 제조하기 위해서는 DMF에서 셀레늄과 sodium hydroxide를 가한 용액에 hydrazine hydrate를 천천히 적가한다. 처음 sodium hydroxide와 셀레늄을 DMF에 가하였을 때, 반응액은 흑색분말인 셀레늄의 영향을 받아 흑색을 띠게 된다. Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>가 생성되어 반응이 끝나게 되면, 검녹색으로 변화되는 것을 관찰할 수 있었다.

Scheme 1에서와 같이 diselenide가 형성되는 반응에서, 셀레늄이 한개 도입된 monoselenide가 생성되는 부반응(3a-3g)을 관찰할 수 있었다. 일반적으로는 diselenide가 주반응 물질로 생성되지만, 화합물 2d, 2e 및 2f의 합성 시에는 monoselenide가 생성되었다. Monoselenide의 생성여



Scheme 1. Formation of diselenides and monoselenides.

부는 GC-MS로 분석하여 확인하였다. 화합물 **2a**, **2b** 및 **2c**를 생성하기 위한 반응온도와는 다르게 화합물 **2d**, **2e** 및 **2f**을 제조하기 위한 반응온도는 실온이 아닌 환류조건이었다. 그러나 화합물 **2g**의 반응은 환류 온도조건이지만 monoselenide(**3g**)가 생성되지 않았다. Monoselenide의 생성이 대부분 고온반응에서 나타난 것으로 보아 반응의 진행 경로는 온도에 민감한 것으로 생각된다. 실온 반응으로 얻은 화합물 **2a**, **2b** 및 **2c**에서도 출발물질을 반응액에 빠르게 적가하게 되면, monoselenide가 많이 생성되는 것을 관찰하였다. 이를 보아 적가속도 또한 monoselenide의 생성에 영향을 미치는 것으로 생각된다 (Scheme 1 참조). 즉, monoselenide의 생성에는 온도조건 및 적가속도가 영향을 주었다. 따라서 diselenide의 수득율을 높이기 위해서는 출발물질을 가능한 천천히 적가시키고, 반응온도를 낮추는 것이 필요하였다. 하지만 반응물의 구조에 따라 반응온도를 낮추면 반응이 진행되지 않았다.

일반적으로 TLC에서  $R_f$  값은 출발물질이 가장 높았으며, diselenide, monoselenide 순이었다( $R_f$  값: 출발물질 > diselenide > monoselenide). 녹는점(mp)은 diselenide, monoselenide, 출발물질 순으로 높음을 알 수 있었다(mp: diselenide > monoselenide > 출발물질).

본 반응에서 반응 용매로 DMF를 사용한 것은 Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>를 가장 효과적으로 제조할 수 있는 용매이기 때문이다. 그러나 DMF는 끓는점(153 °C)이 높아서 반응이 종결된 후 감압농축하여 제거하기가 어렵기 때문에, DMF가 유기용매보다 정제수에 잘 흡착되는 성질을 이용하여 정제수로 세척해 제거하는 방법을 이용하였다. K. K. Bhasin의 합성 방법에서는 생성물질을 회수하는 유기용매로 diethyl ether를 사용하였으나, 회수율이 낮았고 DMF도 완벽히 제거되지 않았다. 이를 개선하기 위해 여러 유기용매를 사용해본 결과, ethyl acetate가 생성물질 회수와 DMF 제거에 가장 효과적이었다.

Diselenide의 <sup>1</sup>H NMR spectrum을 출발물질 aryl halide의 <sup>1</sup>H NMR spectrum과 비교하였다. 화합물 **2b**와 **2c**의 <sup>1</sup>H NMR spectrum에서는 셀레늄이 바로 옆에 치환된 Se-CH<sub>2</sub>, Se-CH의 ppm 값이 출발물질의 Br-CH<sub>2</sub>, Br-CH의 ppm 값

과 다른 것을 확인하였다. 그러나 화합물 **2a**, **2d**, **2e**, **2f** 및 **2g**는 셀레늄이 헤테로고리에 바로 붙어 있어 이와 같은 현상이 나타나지 않았기 때문에, GC-MS와 FT-IR로 diselenide 생성을 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR에서 monoselenide와 diselenide의 chemical shift를 나타내는 ppm 값도 다르게 나타나는 것을 확인하였다. 즉, 화합물 **2b**와 **2c**에서 생성된 monoselenide의 CH<sub>2</sub>-Se-CH<sub>2</sub>, CH-Se-CH의 ppm 값과, diselenide의 CH<sub>2</sub>-Se-Se-CH<sub>2</sub>, CH-Se-Se-CH의 ppm 값은 monoselenide보다 2 ppm 더 왼쪽으로 화학적 이동하였음을 확인하였다. FT-IR spectrum에서는 760 cm<sup>-1</sup> 부근에 Se-Se의 흡수 band가 나타남을 확인하였다.

본 연구의 합성방법은 one-pot 반응으로 sodium selenide anion을 용시조제하여 곧바로 aryl halide 및 arylalkyl halide와 반응시켰다. 본 연구의 최종 목적물인 diselenide의 수득율은 23~82%로 각 반응별로 편차를 보였다. 고리에 alkyl기가 있는 화합물 **2b**와 **2c**의 수득율은 각각 72%와 83%로 비교적 높게 나타났다. 이는 selenide anion의 arylalkyl halide 공격 시 alkyl기의 전자 공여효과로 인한 bromide anion의 이탈이 더 쉽게 일어나기 때문으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서는 다양한 diaryl diselenide를 합성하였고, 이를 위해 Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>를 제조하여 이용하였으며, 생성된 Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>를 분리하지 않고 one-pot으로 aryl halide와 반응을 진행시켰다. 본 연구의 합성방법은 diselenide를 제조하는데 유용할 것으로 생각된다. 또한, 신규 합성된 diselenide 유도체들은 다른 organoselenium 유도체 합성의 중간체로 사용가능하며, 향후 이들의 생리활성을 연구할 예정이다.

## 실 험

### 시약 및 분석기기

Dichloropyridazine 등 대부분의 시약은 Aldrich사와 Merck사에서 구입했고, NMR spectrum은 Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정하였다. 이때 모든 화학적 이동들은 TMS를 reference로 하였으며 ppm 단위로 기록하였다. IR spectrum은 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX을 사용하여 NaCl cell로서 thin-film으로 측정하였다. 질량분석을 위해서는 Agilent 6890 GC 및 5973 MS의 GC-MS를 사용하였다. 반응의 진행은 Silica gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane : ethyl acetate 혹은 methylene chloride : methyl alcohol 등으로 전개시켰으며, spot은 UV light로 확인하였다.

**Di(4-chloropyridazinyl) diselenide 의 합성 (2a)**

Sodium hydroxide 1.50 g (38.0 mmol)과 selenium 분말 2.00 g (25.0 mmol)을 DMF (*N,N*-dimethylformamide) 30 mL에 가하였다. 이 용액에 hydrazine hydrate 0.80 mL (25.0 mmol)을 천천히 가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시켜, Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>가 생성되도록 하였다. 이 반응혼합액을 그대로 diselenide 화합물의 합성을 위해 사용하였다. 위에서 제조한 sodium selenide 반응 혼합액에 3,6-dichloropyridazine 3.72 g (50.0 mmol)을 천천히 가한 후, 이를 상온에서 60시간 동안 반응시켰다. 교반을 멈추고 미반응의 selenium을 가라앉힌 다음에 상등액을 모두 ice water에 가한 후, 그 안에서 결정화하여 진황색의 결정 **2a**를 얻었다.

Yield: 43%, mp 180-184 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 157.53, 156.21, 130.52, 129.39; FT-IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> 3050 (aromatic), 1583 (N=N), 1288 (C-N), 764 (Se-Se), 736 (C-Cl). GC-MS *m/z* (%) 385 (M<sup>+</sup>) 272.9 (42.1), 270.9 (100.0), 268.9 (47.8), 73.1 (33.2).

**Dibenzyl diselenide 의 합성 (2b)**

Yield: 72%, mp 82-84 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.20 (m, 10H, phenyl), 3.79 (d, *J* = 12.8 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ 139.40, 129.02, 128.44, 127.09, 32.59 (CH<sub>2</sub>); FT-IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> 3024 (aromatic), 1451 (CH<sub>2</sub>), 757 (Se-Se). GC-MS *m/z* (%) 342 (M<sup>+</sup>) 341.9 (4.8), 181.1 (8.0), 92 (8.1), 91.1 (100.0), 65.1 (10.7).

**Dibenzhydryl diselenide (2c)**

Yield: 82%, mp 118-122 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.23 (m, 20H), 5.07 (s, 2H, CH); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 141.43, 129.41, 128.81, 127.67, 27.25 (CH); FT-IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> 3058 (aromatic), 3024 (C-H), 744 (Se-Se). GC-MS *m/z* (%) 493 (M<sup>+</sup>) 168.2 (15.7), 167.2 (100.0), 166.2 (10.5), 165.2 (27.5), 152.2 (18.4).

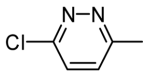
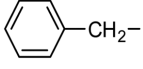
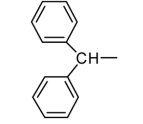
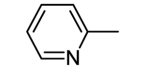
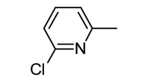
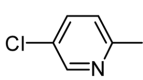
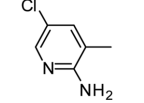
**Di(2-pyridinyl) diselenide (2d)**

Yield: 61%, oil; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 154.81, 149.99, 137.87, 123.64, 121.62; FT-IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> 3041 (aromatic), 1413 (C=N), 753 (Se-Se). GC-MS *m/z* (%) 320 (M<sup>+</sup>) 236.1 (45.7), 235.1 (100.0), 233.1 (57.6), 232.1 (25.5), 78.1 (41.6).

**Di(3-chloro-2-pyridinyl) diselenide (2e)**

Yield: 62%, mp 39-41 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* =

**Table 1.** Synthesis of diaryl diselenide compounds using diselenide anion

Product	R <sub>1</sub>	X	Rxn temp. (°C)	Rxn time (h)	mp (°C)	Isolated Yield (%)
<b>2a</b>		Cl	rt	60	180-184	43
<b>2b</b>		Br	rt	1	82-84	72
<b>2c</b>		Br	rt	1	118-122	82
<b>2d</b>		Br	reflux	4	oil	61
<b>2e</b>		Cl	reflux	4	39-41	62
<b>2f</b>		Cl	reflux	10	79-81	55
<b>2g</b>		Cl	reflux	48	77-79	23

7.8 Hz, 2H), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 159.55, 149.72, 141.14, 139.69, 123.28; FT-IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> 2916 (aromatic), 1401 (C=N), 763 (Se-Se), 737 (C-Cl). GC-MS  $m/z$  (%) 384 (M<sup>+</sup>) 383.8 (75.1), 381.9 (59.1), 224.0 (56.2), 189.1 (70.4), 122.1 (100.0).

#### Di(4-chloro-2-pyridinyl) diselenide (2f)

Yield: 55%, mp 79-81 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.41 (s, 2H), 7.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 151.80, 148.27, 137.11, 130.25, 124.66; FT-IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> 3045 (aromatic), 1448 (C=N), 834 (Se-Se), 762 (C-Cl). GC-MS  $m/z$  (%) 384 (M<sup>+</sup>) 383.9 (93.4), 381.9 (72.1), 224.1 (78.9), 189.1 (91.4), 112.1 (100.0).

#### Di(2-amino-5-chloro-3-pyridinyl) diselenide (2g)

Yield: 23%, mp 77-79 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 4.93 (s, 4H, NH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 153.30, 144.70, 136.40, 120.38, 114.98; FT-IR (NaCl) cm<sup>-1</sup> 3470 & 3293 (NH<sub>2</sub>), 3153 (aromatic), 1477 (C=N), 888 (Se-Se), 742 (C-Cl). GC-MS  $m/z$  (%) 414 (M<sup>+</sup>), 164.0 (64.1), 162.0 (100.0), 137.0 (17.8), 135.0 (27.9), 127.0 (33.7).

### 감사의 글

이 논문은 덕성여자대학교 2010년도 교내연구비에 의하여 연구되었습니다. 이에 덕성여자대학교에 감사하는 바입니다.

### REFERENCES

- (a) Aboul-Fadl, T. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *5*, 637. (b) Soriano-Garcia, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1657. (c)

- Brenneisen, P.; Steinbrenner, H.; Sies, H. *Mol. Aspects Med.* **2005**, *26*, 256.
- Tarze, A.; Dauplais, M.; Grigoras I.; Lazard M.; Ha-Duong N.T.; Barbier F.; Blanquet S.; Plateau, P. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 875.
- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- El Bayoumy, K.; Das, A.; Narayanan, B.; Narayanan, N.; Fiala, E. S.; Desai, D.; Rao, C. V.; Amin, S.; Sinha, R. *Carcinogenesis* **2006**, *27*, 1369.
- Huawei, Z.; Gerald, F.; Combs, Jr. *J. Nutr.* **2008**, *19*, 1.
- Karam, E. B.; Raghu, S. *Mutation Res.* **2004**, *551*, 181.
- Rosa, R. M.; Moura, D. J.; Silva, A. C. R.; Saffi, J.; Henriques, J. A. P. *Mutation Res.* **2007**, *631*, 44.
- Freita, A. S.; Funck, V. R.; Rotta, M. S.; Bohrer, D.; Morschbacher, V.; Puntel, R. L.; Nogueira, C. W.; Farina, M.; Aschner, M.; Rocha, J. B. T. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 77.
- Stangherlin, E. C.; Favero, A. M.; Weis, S. N.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Food and Chem. Toxicol.* **2006**, *44*, 662.
- Bhasin, K. K.; Singh, J. *J. Organometal. Chem.* **2002**, *658*, 71.
- Bhasin, K. K.; Singh, N.; Kumar, R.; Deepali, D. G.; Mehta, S. K.; Klapoetke, T. M.; Crawford, M. J. *J. Organometal. Chem.* **2004**, *689*, 3327.
- Bhasin, K. K.; Arora, E.; Kaur, K.; Kang, S. K.; Gobel, M.; Klapoetke, T. M.; Mehta, S. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 247.
- Mehta, S. K.; Kaur, K.; Arora, E.; Bhasin, K. K. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 10686.