

Э. Абеле, Ю. Попелис, И. Шестакова, И. Домрачева,
П. Арсенян, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ДИ(3-ИНДОЛИЛ)СЕЛЕНИДА

Разработан метод синтеза ди(3-индолил)селенидов из индола и SeO_2 . Получены N-алкил-производные ди(3-индолил)селенида в двухфазной системе алкилгалогенид–тв. K_2CO_3 (или КОН)–18-краун-6–толуол. Обнаружено, что N-незамещенные ди(3-индолил)селениды обладают высокой цитотоксичностью на линиях опухолевых клеток HT-1080 и MG-22A.

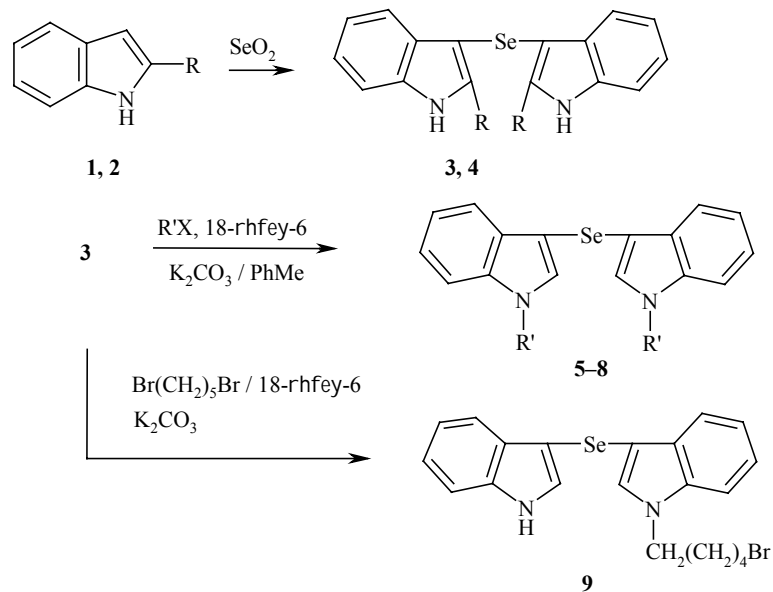
Ключевые слова: индол, селениды, межфазный катализ, цитотоксичность.

Селенсодержащие индолы используются в органическом синтезе как интермедиаты для радикальной циклизации [1, 2]. Эти индолы применяются в качестве биологически активных соединений. Недавно было показано, что амиды 2,2'-диселенобис(1H-индолов) активно ингибируют тирозинкиназу [3, 4]. С другой стороны, производные бензоселено[4,3-*b*]-индола [5] являются канцерогенами [6]. Среди недавних работ следует также отметить исследования путей синтеза и свойств 1,2,5-селенадиазоло[3,4-*e*]индолов и их [3,4-*f*]- и [3,4-*g*]изомеров [7].

Классический метод синтеза 3,3'-дииндолилдиселенидов основан на реакции селеноцианирования индола бисселеноцианидом с последующей обработкой реакционной смеси раствором КОН в метаноле [8–11]. Несколько работ посвящено синтезу индольных селенидов. Ранее β -(3-индолил)этилселеноуксусная кислота была получена из β -(3-индолил)этилбромида и $(\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{Se})_2$ [12]. Кроме того, 3,3'-дииндолилселениды были успешно синтезированы реакцией индолов с SeO_2 в бензоле [13]. Аналогично были получены бисгарминселениды [14]. Масс-спектрометрическое исследование селенидов индола подробно описано в работе [15]. Показано также, что 3,3'-ди(1-метилиндолил)селенид в присутствии никеля Ренея дает бииндолил и индол.

Исследование цитотоксичности производных ди(3-индолил)селенидов ранее не проводилось и является целью данной работы.

Ди(3-индолил)селениды **3**, **4** получены из индола **1** и 2-метилиндола **2** по методике, описанной в работе [13]. В случае реакции 2-метилиндола с SeO_2 в кипящем бензоле за 2 ч автор работы [13] получил ди(2-метил-3-индолил)триселенид (16%) и ди(2-метил-3-индолил)диселенид (22%). Нами в сходных условиях (4 ч в кипящем бензоле) был получен ди(2-метил-3-индолил)селенид (**4**) в качестве единственного продукта, но с выходом только 7%. Структура селенида **4** подтверждена данными элементного анализа, спектров ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{77}Se . Химический сдвиг ^{77}Se для селенида **4** имеет характерное для этого класса соединений значение (1287.29 м. д.).



1, 3 R = H; 2, 4 R = Me; 5 R' = Me; 6 R' = PhCH₂; 7 R' = 2-MeC₆H₄CH₂; 8 R' = Me₃Si(CH₂)₃.
 Ghb cbyntpt 6, 7 X = Br; 5, 8 X = I

Ди(3-индолил)селенид (**3**) в системе алкилгалогенид (R'X)–тв. K₂CO₃ (или KOH)–18-краун-6–толуол образует N-замещенные селениды **5–8** с выходами 28–38% (табл. 1–3). В реакции селенида **3** с Br(CH₂)₅Br в системе тв. K₂CO₃–18-краун-6–толуол был получен моно-N-алкилированный продукт **9** с выходом 30%. Циклический продукт в данных условиях не образуется.

Т а б л и ц а 1

МФК алкилирование ди(3-индолил)селенида 3

R'X	Вре- мя реак- ции, ч	Про- дукт	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Вы- ход, %
				C	H	N		
MeI	7	5	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ Se	<u>63.46</u>	<u>4.74</u>	<u>8.10</u>	160–162	38
				3.71	4.75	8.25		
PhCH ₂ Br	8	6	C ₃₀ H ₂₄ N ₂ Se	<u>73.22</u>	<u>4.81</u>	<u>5.65</u>	>300 (разл.)	28
				73.31	4.92	5.70		
2-MeC ₆ H ₄ CH ₂ Br	14	7	C ₃₂ H ₂₈ N ₂ Se	<u>73.71</u>	<u>5.44</u>	<u>5.26</u>	168–169	33
				73.97	5.43	5.39		
Me ₃ Si(CH ₂) ₃ Br	10	8	C ₂₈ H ₄₀ N ₂ SeSi 2	<u>61.04</u>	<u>7.38</u>	<u>4.84</u>	69–70	28
				62.30	7.46	5.18		

Т а б л и ц а 2

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C для селенидов 3–8

Селенид	ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	ЯМР ^{13}C , δ , м. д.	
		Индол	R'
3	7.04, 7.33 и 7.66 (10H, все м, протоны колец), 11.28 (2H, уш с, NH)	98.94, 111.75, 119.36, 119.44, 121.52, 129.40, 130.52, 136.19	–
4	2.59 (6H, с, CH_3), 6.96, 7.21 и 7.54 (8H, все м, протоны колец), 11.24 (2H, уш с, NH)	18.26 (CH_3), 102.74, 115.88, 123.90, 124.37, 125.88, 135.76, 140.56, 144.47	–
5	3.66 (6H, с, CH_3), 7.13–7.22 и 7.81 (10H, м, протоны колец)	99.55, 109.26, 119.79, 120.36, 121.91, 130.28, 133.64, 137.03	32.77 (CH_3)
6	5.20 (4H, с, CH_2), 7.0–7.3 и 7.77 (20H, м и м, протоны колец)	99.98, 109.81, 120.02, 120.53, 122.12, 130.49, 132.98, 137.03	50.10 (CH_2), 126.79, 127.65, 128.76, 136.75 (все Ph)
7	2.22 (6H, с, CH_3), 5.18 (4H, с, CH_2), 7.13–7.24 и 7.75 (18H, м и м, протоны колец)	99.82, 109.64, 119.98, 120.51, 122.04, 130.20, 132.68, 136.82	19.02 (CH_3), 48.15 (CH_2), 109.73, 126.64, 127.51, 127.89, 130.27, 135.74 (все Ph)
8	–0.05 (18H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.44 (4H, м, SiCH_2), 1.75 (4H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.99 (4H, т, $J = 7.2$, NCH_2), 7.09–7.28 и 7.84 (10H, м и м, протоны кольца)	99.19, 109.45, 119.64, 120.45, 121.72, 130.36, 132.64, 136.40	–1.81 (SiMe_3), 13.91 (SiCH_2), 24.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 49.65 (NCH_2)

Т а б л и ц а 3

Масс-спектры селенидов 4–8

Селенид	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)*
4	340 $[\text{M}]^+$ (37), 338 (17), 260 (95), 245 (16), 243 (17), 217 (13), 209 (29), 207 (13), 131 (95), 130 (100), 122 (16), 117 (9), 115 (14), 103 (60), 102 (35), 89 (25), 78 (50), 77 (70), 65 (32), 63 (37)
5	340 $[\text{M}]^+$ (13), 338 (7), 260 (100), 245 (30), 130 (38), 122 (10), 89 (15), 77 (15), 71 (15), 69 (15), 63 (10), 61 (14)
6	492 $[\text{M}]^+$ (20), 412 (100), 321 (95), 204 (25), 177 (8), 130 (11), 102 (11), 97 (12), 91 (95), 89 (35), 77 (24), 71 (17), 69 (25), 65 (72)
7	520 $[\text{M}]^+$ (19), 440 (100), 414 (3), 367 (10), 335 (92), 231 (19), 221 (52), 218 (20), 117 (12), 106 (77), 105 (90), 103 (68), 91 (12), 89 (15), 79 (75), 77 (70), 69 (11), 65 (14), 63 (13)
8	540 $[\text{M}]^+$ (8), 462 (16), 461 (45), 460 (100), 359 (17), 231 (17), 157 (20), 130 (54), 97 (12), 95 (19), 83 (15), 75 (15), 73 (75), 71 (16), 69 (19)

* Приведены ионы с $m/z > 60$ и $I_{\text{отн}} > 10\%$. Для селенсодержащих фрагментов даны m/z ионов с изотопом ^{80}Se .

Цитотоксическая активность *in vitro* селенидов 3–8

Соединение	Линии клеток					
	HT-1080			MG-22A		
	IC ₅₀ * CV**	IC ₅₀ , МТТ***	NO100% CV * ⁴	IC ₅₀ * CV	IC ₅₀ * МТТ	NO 100% CV
3	1	2	450	2	2	400
4	4	12	300	2	3	250
5	23	26	53	* ⁵	* ⁵	10
6	* ⁵	* ⁵	6	* ⁵	* ⁵	218
7	* ⁵	* ⁵	12	* ⁵	* ⁵	13
8	* ⁵	* ⁵	18	* ⁵	* ⁵	20

* Концентрация, обеспечивающая гибель 50% клеток, мкг/мл.

** Окрашивание кристаллическим фиолетовым.

*** Окрашивание бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия.

*⁴ NO концентрация (%) (CV окрашивание).

*⁵ Отсутствует цитотоксическая активность.

Биологическая активность полученных соединений исследована на двух линиях опухолевых клеток: HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (мышьяная гепатома) (табл. 4). Наибольшим цитотоксическим эффектом обладает ди(3-индолил)селенид (**3**). Это соединение показывает IC₅₀ 1 мкг/мл (CV тест) для фибросаркомы и 2 мкг/мл (CV и МТТ тесты) для мышьяной гепатомы. Близкую активность показал также метилзамещенный селенид **4**. N-Алкилпроизводные селенида **3** показали низкую цитотоксичность. Следует отметить высокий уровень генерирования NO у селенида **3** (450% на линии HT-1080 и 400% на линии MG-22A).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ⁷⁷Se регистрировали на спектрометре Varian 200 Mercury (200, 50 и 39 МГц, соответственно) в CDCl₃ (для соединений **3** и **4** DMCO-d₆), внутренний стандарт ГМДС; для спектра ЯМР ⁷⁷Se внутренний стандарт SeO₂ (δ 1275.5 м. д.). Индол, 2-метилиндол, диоксид селена, метилиодид, бензилбромид, 2-метилбензилбромид и 18-краун-6 (Acros) использовали без дополнительной очистки. 3-Иод-пропил(триметил)силан получали реакцией Гриньяра [16, 17]. Ди(3-индолил)селенид (**3**) получали из индола и SeO₂ в бензоле как описано в [13].

Ди(2-метил-3-индолил)селенид (4). Суспензию 7.86 г (30 ммоль) 2-метилиндола **2** и 4.40 г (39.6 ммоль) SeO₂ в 90 мл бензола кипятят 5 ч. Реакционную смесь фильтруют, фильтрат упаривают на ротационном испарителе до объема 20 мл. Добавляют гексан до помутнения реакционной смеси. Продукт дважды перекристаллизовывают при 4 °С из смеси бензол–гексан. Выход соединения **4** 0.70 г (7 %). Спектр ЯМР ⁷⁷Se, δ, м. д.: 1287.29.

Общая методика МФК алкилирования ди(3-индолил)селенида (3)*. К суспензии 0.311 г (1 ммоль) соединения **3**, 0.026 г (0.1 ммоль) 18-крауна-6, 0.224 г (4 ммоль) порошкообразного КОН (в синтезе соединения **8** использовали 0.552 г (4 ммоль)

* С участием студента О. Дзенитиса.

порошкообразного K_2CO_3) в 10 мл толуола прибавляют соответствующий алкилгалогенид (2.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 8–14 ч при комнатной температуре (в синтезе соединения **8** при 100 °С), фильтруют, фильтрат упаривают на ротационном испарителе. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент гексан–этилацетат в различных соотношениях) и получают соединения **5–8** (табл. 1–3).

1-(5-Бромпентил)-3-[(3-индолил)селено]индол (9). К суспензии 0.311 г (1 ммоль) соединения **3**, 0.026 г (0.1 ммоль) 18-крауна-6, 0.414 г (4 ммоль) порошкообразного K_2CO_3 в 10 мл толуола прибавляют 0.14 мл (1 ммоль) 1,5-дибромпентана. Реакционную смесь перемешивают 40 ч при 100 °С, фильтруют, фильтрат упаривают на ротационном испарителе. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент гексан–этилацетат, 1:0.3) и получают 0.14 г (30%) соединения **9** с т. пл. 138–142 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.2–1.8 (8H, м, $Br(CH_2)_4$), 3.99 (2H, т, $J = 5.6$, NCH_2), 6.18 (1H, с, NH), 7.20–7.33 и 7.95 (10H, м, протоны колец).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Lluisa Bennasar, T. Roca, R. Griera, J. Bosch, *J. Org. Chem.*, **66**, 7547 (2001).
2. M. Lluisa Bennasar, T. Roca, R. Griera, M. Bassa, J. Bosch, *J. Org. Chem.*, **67**, 6268 (2002).
3. L. Sun, J. R. Rubin, A. J. Kraker, H. D. Hollis Showalter, *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 1399 (1997).
4. H. D. Hollis Showalter, A. D. Sercel, B. M. Leja, C. D. Wolfangel, L. A. Ambroso, W. J. Elliott, D. W. Fry, A. J. Kraker, C. T. Howard, G. H. Lu, C. W. Moore, J. M. Nelson, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny, A. M. Thompson, *J. Med. Chem.*, **40**, 413 (1997).
5. F. Boberg, R. Wiedermann, *Liebigs Ann. Chem.*, **734**, 164 (1970).
6. N. P. Buu-Hoi, A. Groisy, P. Jacquignon, M. Renson, A. Ruwet, *J. Chem. Soc. (C)*, 1058 (1970).
7. M. Edin, S. Grivas, ARKIVOC [online computer file], **2**, 1036 (2001). Avail. URL: <http://www.arkat.org/arkat/journal/Issue7/ms0096.pdf>; *Chem. Abstr.*, **137**, 154886c (2002).
8. L.-B. Agenas, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 268 (1963).
9. L.-B. Agenas, *Ark. Kemi*, **23**, 155 (1964).
10. L.-B. Agenas, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 1773 (1968).
11. L.-B. Agenas, *Ark. Kemi*, **31**, 159 (1969).
12. L.-B. Agenas, *Ark. Kemi*, **23**, 145 (1964).
13. J. F. K. Wilshire, *Austral. J. Chem.*, **20**, 359 (1967).
14. M. A. Khan, H. Raees, *Z. Naturforsch.*, **B51**, 1779 (1996).
15. J. Bergman, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 1883 (1968).
16. Н. С. Наметкин, К. С. Вдовин, К. С. Пущевая, В. И. Завьялов, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1453 (1965).
17. J. W. Wilt, C. F. Dockus, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5813 (1970).

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006
e-mail: abele@osi.lv

Поступило в редакцию 06.12.2002