

Посвящается академику Я. Страдыню
в связи с его 80-летием

П. Арсенян^{1*}, Е. Васильева¹, И. Шестакова¹,
И. Домрачева¹, С. Беляков¹

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ СЕЛЕНОФЕНО[3,2-*c*]- и СЕЛЕНОФЕНО[2,3-*c*]ХИНОЛОНОВ

Разработан метод синтеза новых селенофеносодержащих полициклических гетероциклов – производных селенофено[3,2-*c*]- и селенофено[2,3-*c*]хинолонов. Исследована их цитотоксическая активность *in vitro*. Молекулярная структура 3-бром-5-метил-2-(пиперидин-2-илметил)селенофено[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-она подтверждена методом РСА.

Ключевые слова: селен, селенофен, хинолон, внутримолекулярная циклизация, РСА, цитотоксичность, электрофильное присоединение.

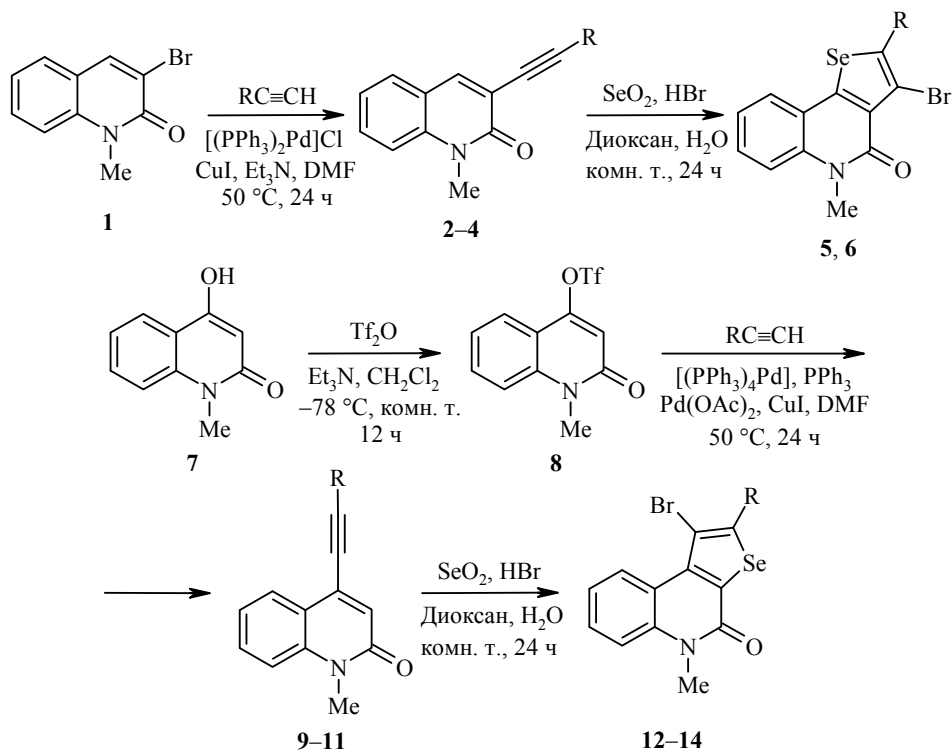
Хинолоны изначально представляли интерес как антибактериальные [1–6] и противомаларийные средства [7]. В клинической практике хинолоны впервые были использованы в 1962 г., когда в качестве побочного продукта синтеза противомаларийного средства хлорохина была получена налидиксовая кислота – антимикробный препарат, относящийся к группе хинолонов [8]. На данный момент такие антибиотики класса хинолона, как ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин и офлоксацин успешно применяются для профилактики и лечения широкого спектра микробных инфекций, в том числе инфекций неизвестной этиологии [3].

Производные *N*-метилфуоро[3,2-*c*]хинолона известны как ингибиторы роста нескольких видов раковых клеток, в особенности меланомы и рака кишечника [9]. Методы синтеза и биологические свойства их ближайших аналогов *N*-метилтиено- или селенофено[3,2-*c*]- и селенофено[2,3-*c*]хинолонов остаются неизученными. Общеизвестно, что селен, его органические и неорганические производные обладают широким спектром биологической активности [10–24]. Установлено, что применение селена в диетических дозах способствует укреплению иммунной системы и снижает риск возникновения онкологических заболеваний [10, 11]. В исследованиях органических производных селена описаны противоопухолевая [12–14, 23, 24], антивирусная [15], антимикробная [16, 17], антиаритмическая [18, 19], фунгицидная [20, 21] и противовоспалительная [22] активность.

Настоящая работа посвящена синтезу и исследованию цитотоксичности новых гетероциклических соединений – производных селенофено[3,2-*c*]- и селенофено[2,3-*c*]хинолонов.

Для получения селенофено[3,2-*c*]хинолонов нами разработана схема синтеза из 3-бром-*N*-метилхинолин-2(1*H*)-она (**1**), который с высоким выходом получен в реакции метилирования 3-бром-2-хинолона по методу, описанному для алкилирования 3-бром-2-пиридона [25]. Замещённые 3-этинилхинолоны **2–4** с выходами 50–62% получены катализируемой дихлоридом бис(трифенилфосфино)палладия(II) и иодидом меди(I) реакцией хинолона **1** с терминальными алкинами.

Далее раствор хинолона **2–4** в диоксане прикапывали к раствору, тетрабромид селена приготовленному *in situ* из диоксида селена и концентрированной бромоводородной кислоты. В результате присоединения тетрабромид селена к кратной связи соединения **3** или **4** образуется интермедиат, который подвергается внутримолекулярной циклизации в селенофен **5** или **6** соответственно. Следует отметить, что электрофильная атака происходит по неароматическому кольцу.



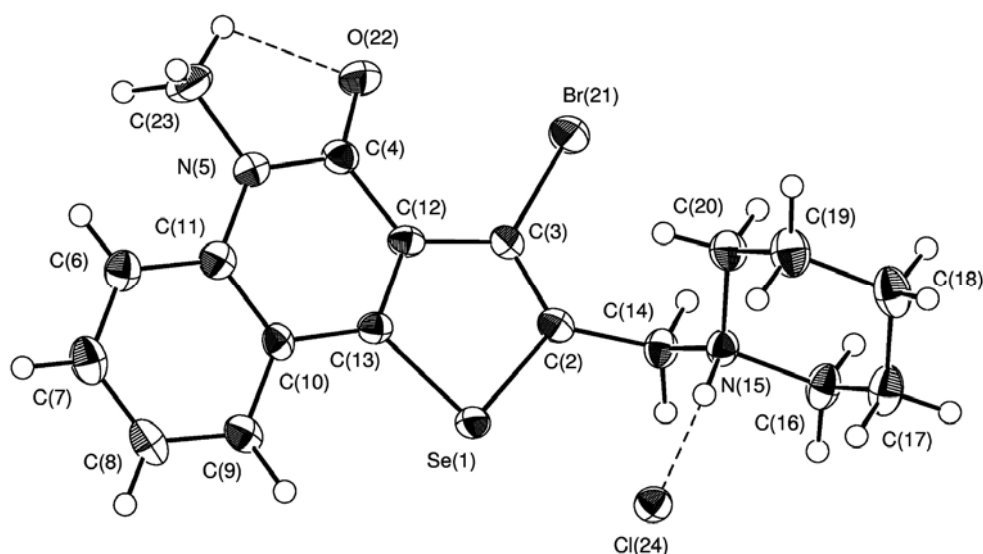
2, 9, 12 R = CMe₂OH, **3, 5, 10, 13** R = пиперидин-1-илметил,
4, 6, 11, 14 R = морфолин-4-илметил

Для получения селенофено[2,3-*c*]хинолонов необходимый 1-метил-4-трифторметансульфонилхинолин-2(1*H*)-он (**8**) получен реакцией коммерчески доступного соединения **7** с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в сухом дихлорметане в присутствии триэтиламина. Новые этильные производные хинолона **9–11** были получены с хорошими выходами (59–70%) в результате взаимодействия соединения **8** с соответствующим алкином в присутствии тетраakis(трифенилфосфино)палладия(0), ацетата палладия(II), трифенилфосфина и иодида меди(I). Использование дихлорида бис(трифенилфосфино)палладия для проведения реакции Соногаширы или тетраakis(трифенилфосфино)палладия(0) без добавления диацетата палладия было неудачным, в этом случае выход продукта реакции не превышал 10%, а в случае пропаргиламинов реакция не проходила вовсе. Селенофено[2,3-*c*]хинолоны **12–14** синтезированы с высокими выходами (87–99%) по методу, описанному выше для получения селенофено[3,2-*c*]хинолонов **5, 6**. Следует отметить, что 4-алкинилхинолон **9**, содержащий гидроксильную группу, в ходе реакции внутримолекулярной циклизации селективно образует продукт **12** с практически количественным выходом, тогда как в случае аналогичного 3-алкинил-

хинолона **2** реакция не проходит. В данном случае электрофильная атака по атому С-3 проходит успешно благодаря частичному отрицательному заряду на соответствующем атоме хинолона.

Пространственная модель структуры гидрохлорида 3-бром-5-метил-2-(пиперидин-1-илметил)селенофено[3,2-с]хинолин-4(5*H*)-она (**5**) представлена на рисунке. Пиперидиновый цикл имеет конформацию "кресло". Конденсированная трициклическая система – плоская. В кристаллической структуре обнаружена водородная связь N–H···Cl между протонированным пиперидиновым атомом азота и анионом хлора. Длина водородной связи составляет 3.029(2) Å (H···Cl 2.10 Å, N–H···Cl 174°). Взаимодействие атома водорода метильной группы с атомом кислорода O(22) можно рассматривать как внутримолекулярную водородную связь C–H···O со следующими параметрами O···C 2.704(3) Å, H···O 2.23 Å, C–H···O 109°. Посредством данной связи в молекулярном ионе **5** образуется дополнительный пятичленный цикл.

Для части синтезированных соединений исследованы цитотоксические свойства *in vitro* в отношении следующих линий опухолевых клеток: HT-1080 (фибросаркома человека), CCL-8 (мышинная саркома), MDA-MB-435s (аденокарцинома-меланома груди человека), MES-SA (саркома матки человека), MCF-7 (эстроген-позитивная аденокарцинома груди человека), а также на нормальной линии клеток NIH 3T3 (мышинные фибробласты). Концентрации веществ, обеспечивающие 50% гибель клеток *in vitro* (IC₅₀) (таблица), были определены с помощью стандартной методики по интенсивности окрашивания клеточных мембран кристаллическим фиолетовым (CV) и митохондриальных энзимов бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ) [26]. Согласно полученным данным 3-бром-5-метил-2-(пиперидинилметил)селенофено[3,2-с]хинолон **5** обладает более выраженным цитотоксическим влиянием на опухолевые клетки, чем его региоизомер **13**. Особенно селективность проявляется на саркоме матки человека MES-SA (IC₅₀ 6.0 мкг/мл). В то же время замена пиперидинового заместителя на морфолиновый в целом снижает цитотоксичность. Следует отметить, что исследованные производные обладают низкой острой токсичностью *in vitro*



Строение молекулы соединения **5**·HCl в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Цитотоксическая активность *in vitro* селенофенохинолонов 5, 6, 13, 14

Линия клеток		Соединение			
		5	6	13	14
HT-1080	IC ₅₀ , мкг/мл*	16	54	54	41
	NO, %**	167	21	29	133
CCL-8	IC ₅₀ , мкг/мл	18	>100	90	81
	NO, %	200	4	14	40
MDA-MB-435s	IC ₅₀ , мкг/мл	12	>100	96	72
	NO, %	200	3	12	13
MCF-7	IC ₅₀ , мкг/мл	13	26	82	42
	NO, %	133	25	15	29
MES-SA	IC ₅₀ , мкг/мл	6	19	52	36
	NO, %	200	7	250	250
NIH 3T3	IC ₅₀ , мкг/мл	22	75	23	–
	LD ₅₀ , мг/кг	522	906	522	>2000

* Концентрация, обеспечивающая 50% гибель клеток ((CV + МТТ)/2).

** NO – степень генерирования радикалов NO, определённая по методике [27] (окрашивание CV).

(522–2000 мг/кг). 3-Бром-5-метил-2-(морфолин-4-илметил)селенофено[3,2-*c*]-хинолон (**6**) показывает способность защиты клеток от образования свободных радикалов на всех линиях ($\leq 25\%$).

Таким образом, нами разработан удобный метод синтеза новых селенофенсодержащих полициклических гетероциклов – производных селенофено[3,2-*c*]- и селенофено[2,3-*c*]хинолонов. Исследована их цитотоксическая активность *in vitro*. Молекулярная структура 3-бром-5-метил-2-(пиперидин-1-илметил)селенофено[3,2-*c*]хинолин-4(5*H*)-она подтверждена методом РСА.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт гексаметилдисилоксан (¹H, δ 0.05 м. д.) или остаточные сигналы растворителя (¹³C, δ 77.2 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на приборе Optimeit и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете.

3-Алкинил-1-метилхинолин-2(1*H*)-оны 2–4 (общая методика). В атмосфере аргона к раствору 80 мг (0.12 ммоль) [(PPh₃)₂Pd]Cl₂ и 20 мг (0.12 ммоль) CuI в 1 мл сухого ДМФА добавляют смесь 300 мг (1.26 ммоль) хинолона **1** и 2.52 ммоль терминального алкина в 4 мл ДМФА и 2 мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при 50 °C в течение 24 ч. Затем смесь выливают в 100 мл этилацетата и добавляют 50 мл 2% водного раствора NH₃. Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 50 мл) и сушат над Na₂SO₄. После упаривания растворителя при пониженном давлении чистое соединение получают очисткой сухого остатка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CH₂Cl₂–EtOAc–MeOH, 10:5:1).

3-(3-Гидрокси-3-метилбут-1-инил)-1-метилхинолин-2(1*H*)-он (2). Выход 184 мг (60%), бесцветная пена. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.65 (6H, с, 2CH₃); 2.04 (1H,

уш. с, OH); 3.74 (3H, с, NCH₃); 7.22–7.24 (1H, м, H-7); 7.34 (1H, д, $J = 8.5$, H-5); 7.51 (1H, д, $J = 7.8$, H-8); 7.57 (1H, д. д. д, $J = 1.4$, $J = 7.2$, $J = 8.5$, H-6); 7.87 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 30.0; 31.3; 65.5; 77.7; 99.6; 114.2; 116.4; 120.0; 122.5; 128.7; 131.1; 139.5; 141.6; 161.0. Найдено, %: С 74.63; Н 6.12; N 5.72. C₁₅H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 74.67; Н 6.27; N 5.80.

1-Метил-3-[3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил]хинолин-2(1H)-он (3). Выход 220 мг (62%), светло-жёлтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.42–1.49 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.62–1.68 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂); 2.59–2.62 (4H, м, N(CH₂)₂); 3.58 (2H, с, CH₂N); 3.75 (3H, с, CH₃); 7.23 (1H, д. д. д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 7.8$, H-7); 7.33 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 7.52 (1H, д. д, $J = 1.2$, $J = 7.8$, H-8); 7.57 (1H, д. д. д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.4$, H-6); 7.89 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.7; 25.8; 29.9; 48.5; 53.2; 80.6; 90.8; 113.9; 116.6; 119.8; 122.2; 128.4; 130.8; 139.3; 141.4; 160.9. Найдено, %: С 77.16; Н 7.11; N 9.82. C₁₈H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 77.11; Н 7.19; N 9.99.

1-Метил-3-[3-(морфолин-4-ил)проп-1-инил]хинолин-2(1H)-он (4). Выход 204 мг (57%), светло-жёлтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.66 (4H, т, $J = 4.6$, (CH₂)₂N); 3.57 (2H, с, CH₂N); 3.72 (3H, с, CH₃); 3.76 (4H, т, $J = 4.6$, O(CH₂)₂); 7.20–7.24 (1H, м, H-7); 7.31 (1H, д, $J = 8.4$, H-5); 7.50 (1H, д. д, $J = 1.4$, $J = 7.8$, H-8); 7.53–7.57 (1H, м, H-6); 7.87 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.7; 47.9; 52.0; 66.6; 80.9; 89.6; 113.9; 116.2; 119.6; 122.1; 128.3; 130.8; 139.2; 141.4; 160.6. Найдено, %: С 72.18; Н 6.48; N 10.02. C₁₇H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 72.32; Н 6.43; N 9.92.

1-Метил-4-трифторметансульфонилхинолин-2(1H)-он (8). К суспензии 1.0 г (5.71 ммоль) 4-гидрокси-1-метилхинолин-2(1H)-она (7) в 20 мл безводного CH₂Cl₂ при перемешивании добавляют сухой триэтиламин до образования гомогенного раствора. Затем охлаждают до –78 °С и прикапывают 1.3 мл (7.43 ммоль) ангидрида трифторметансульфоновой кислоты. Смесь оставляют перемешиваться при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее добавляют 150 мл этилацетата и промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 100 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и отгоняют растворитель. Осадок хроматографируют на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир – этилацетат, 1:2. Выход 1.5 г (85%), белый порошок, т. пл. 69–70 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 3.73 (3H, с, CH₃); 6.76 (1H, с, H-3); 7.37 (1H, д. д. д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.0$, H-7); 7.45 (1H, д, $J = 8.5$, H-5); 7.71 (1H, д. д. д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.5$, H-6); 7.81 (1H, д. д, $J = 1.2$, $J = 8.0$, H-8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.8; 111.8; 114.7; 116.9; 120.1; 122.9; 123.3; 132.8; 140.1; 153.7; 161.4. Найдено, %: С 42.97; Н 2.72; N 4.61. C₁₁H₈F₃NO₄S. Вычислено, %: С 43.00; Н 2.62; N 4.56.

4-Алкинил-1-метилхинолин-2(1H)-оны 9–11 (общая методика). В атмосфере аргона к раствору 0.11 г (0.10 ммоль) [(PPh₃)₄Pd], 0.01 г (0.05 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.04 г (0.20 ммоль) CuI и 0.03 г (0.10 ммоль) PPh₃ в 2 мл сухого ДМФА добавляют смесь 0.30 г (0.98 ммоль) соединения 8 и 1.46 ммоль терминального алкина в 4 мл ДМФА и 2 мл триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при 50 °С в течение 24 ч. Затем смесь выливают в 100 мл этилацетата и добавляют 50 мл водного раствора NH₃. Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 50 мл) и сушат над Na₂SO₄. После упаривания растворителя при пониженном давлении чистое соединение получают очисткой сухого остатка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CH₂Cl₂–EtOAc–MeOH, 10:5:1).

4-(3-Гидрокси-3-метилбутин-1-ил)-1-метилхинолин-2(1H)-он (9). Выход 0.20 г (65%), белая пена. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.70 (6H, с, 2CH₃); 3.64 (3H, с, NCH₃); 3.90 (1H, уш. с, OH); 6.83 (1H, с, H-3); 7.17–7.21 (2H, м, H-5,7); 7.44–7.48 (1H, м, H-6); 7.82–7.86 (1H, м, H-8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 29.4; 31.1; 65.2; 76.5; 104.6; 114.1; 120.0; 122.1; 124.4; 127.0; 130.9; 132.3; 139.3; 161.7. Найдено, %: С 74.45; Н 6.33; N 5.77. C₁₅H₁₅NO₂. Вычислено, %: С 74.67; Н 6.27; N 5.80.

1-Метил-4-[3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил]хинолин-2(1H)-он (10). Выход 0.21 г (59%), жёлтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.45–1.49 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.64–1.70 (4H, м, N(CH₂CH₂)₂); 2.60–2.62 (4H, м, N(CH₂)₂); 3.63 (2H, с, CH₂N); 3.71 (3H, с, CH₃); 6.88 (1H, с, H-3); 7.28 (1H, д. д. д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.0$, H-7); 7.36 (1H, д, $J = 8.5$, H-5); 7.59 (1H, д. д. д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.5$, H-6); 8.03 (1H, д. д, $J = 1.2$,

$J = 8.0$, Н-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.8; 25.9; 29.4; 48.6; 53.5; 80.0; 95.3; 114.2; 120.2; 122.2; 124.9; 127.5; 131.0; 132.6; 139.8; 161.5. Найдено, %: С 77.08; Н 6.97; N 9.81. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 77.11; Н 7.19; N 9.99.

1-Метил-4-[3-(морфолин-4-ил)-проп-1-инил]хинолин-2(1H)-он (11). Выход 0.25 г (70%), жёлтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (4H, т, $J = 4.6$, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 3.65 (2H, с, CH_2N); 3.70 (3H, с, CH_3); 3.78 (4H, т, $J = 4.6$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 6.87 (1H, с, Н-3); 7.28 (1H, д, д, д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.0$, Н-7); 7.36 (1H, д, $J = 8.5$, Н-5); 7.59 (1H, д, д, д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.5$, Н-6); 8.00 (1H, д, д, $J = 1.2$, $J = 8.0$, Н-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.4; 48.1; 52.4; 66.8; 80.5; 94.1; 114.3; 120.0; 122.3; 125.0; 127.3; 131.1; 132.3; 139.8; 161.4. Найдено, %: С 72.18; Н 6.43; N 9.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.32; Н 6.43; N 9.92.

Селенофено[3,2-с]хинолоны 5, 6 и селенофено[2,3-с]хинолоны 12–14 (общая методика). К раствору 444 мг (4.0 ммоль) SeO_2 в 4 мл концентрированной HBr добавляют 1.0 ммоль исходного алкинил-1-метилхинолона **3**, **4**, **9–11** в 12 мл диоксана и перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч. Далее смесь выливают в 100 мл CH_2Cl_2 и добавляют насыщенный раствор Na_2CO_3 до pH 8.0. Органический слой промывают водой (2×50 мл) и сушат над Na_2SO_4 . После упаривания чистое соединение получают очисткой сухого остатка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир – этилацетат, 2:1 (соединения **13**, **14**) или CH_2Cl_2 –этилацетат, 10:1 (соединение **5**)). Соединения **6** и **12** после экстракции получают в чистом виде.

3-Бром-5-метил-2-(пиперидин-1-илметил)селенофено[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (5). Выход 339 мг (77%), белые кристаллы, т. пл. 154–156 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.46–1.51 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.60–1.67 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 2.58–2.63 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.74 (2H, с, CH_2N); 3.76 (3H, с, CH_3); 7.21–7.27 (1H, м, Н-7); 7.38 (1H, д, $J = 8.4$, Н-9); 7.53 (1H, д, д, д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.4$, Н-8); 7.66 (1H, д, д, $J = 1.2$, $J = 8.0$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.9; 22.8; 29.5; 52.4; 55.4; 114.8; 117.1; 118.4; 122.7; 125.6; 126.4; 128.3; 131.0; 136.8; 154.6; 157.4. Найдено, %: С 49.28; Н 4.12; N 6.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{OSe}$. Вычислено, %: С 49.34; Н 4.37; N 6.39.

3-Бром-5-метил-2-(морфолин-4-илметил)селенофено[3,2-с]хинолин-4(5H)-он (6). Выход 332 мг (75%), белые кристаллы, т. пл. > 200 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (4H, т, $J = 4.6$, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 3.74 (3H, с, CH_3); 3.76 (4H, т, $J = 4.6$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.81 (2H, с, CH_2N); 7.22 (1H, д, д, д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 7.8$, Н-7); 7.36 (1H, д, $J = 8.5$, Н-9); 7.52 (1H, д, д, д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.5$, Н-8); 7.62 (1H, д, д, $J = 1.2$, $J = 7.8$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.5; 54.0; 59.0; 67.0; 114.9; 119.4; 122.4; 125.2; 128.5; 129.9; 136.7; 145.0; 146.9; 150.2; 157.9. Найдено, %: С 46.27; Н 3.87; N 6.23. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Se}$. Вычислено, %: С 46.39; Н 3.89; N 6.36.

1-Бром-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)-5-метилселенофено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (12). Выход 400 мг (99%), белые кристаллы, т. пл. > 200 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.71 (6H, с, 2CH_3); 3.71 (3H, с, NCH_3); 6.57 (1H, уш. с, OH); 7.35–7.39 (1H, м, Н-7); 7.64–7.65 (2H, м, Н-8,9); 9.40 (1H, д, д, $J = 0.9$, $J = 8.2$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.7; 29.7; 73.1; 98.9; 116.0; 118.8; 121.5; 122.2; 129.2; 132.5; 138.8; 139.1; 157.2; 168.0. Найдено, %: С 45.17; Н 3.52; N 3.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2\text{Se}$. Вычислено, %: С 45.14; Н 3.54; N 3.51.

1-Бром-5-метил-2-(пиперидин-1-илметил)селенофено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (13). Выход 352 мг (80%), белые кристаллы, т. пл. 168–170 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.45–1.52 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.62–1.67 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); 2.61–2.65 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.73 (2H, с, CH_2N); 3.80 (3H, с, CH_3); 7.30 (1H, д, д, д, $J = 1.2$, $J = 7.2$, $J = 8.0$, Н-7); 7.44 (1H, д, $J = 8.5$, Н-9); 7.52–7.57 (1H, м, Н-8); 9.37 (1H, д, д, $J = 1.2$, $J = 8.0$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.9; 26.1; 29.9; 55.3; 60.4; 102.7; 115.1; 119.6; 121.6; 123.8; 128.8; 134.3; 139.0; 139.5; 157.6; 158.5. Найдено, %: С 49.22; Н 4.18; N 6.28. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{OSe}$. Вычислено, %: С 49.34; Н 4.37; N 6.39.

1-Бром-5-метил-2-(морфолин-4-илметил)селенофено[2,3-с]хинолин-4(5H)-он (14). Выход 332 мг (75%), белые кристаллы, т. пл. 188–190 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.71 (4H, т, $J = 4.6$, $(\text{CH}_2)_2\text{N}$); 3.78 (4H, т, $J = 4.6$, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3.80 (2H, с, CH_2N); 3.81 (3H, с, CH_3); 7.33 (1H, д, д, д, $J = 1.0$, $J = 7.2$, $J = 8.2$, Н-7); 7.47 (1H, д, $J = 8.5$, Н-9);

7.56–7.60 (1H, м, Н-8); 9.39 (1H, д, д, $J = 1.0$, $J = 8.2$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 30.1; 54.2; 60.1; 67.0; 103.6; 115.2; 119.6; 121.7; 123.8; 129.0; 134.5; 139.1; 139.6; 156.0; 158.5. Найдено, %: С 46.28; Н 3.94; N 6.22. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{OSe}$. Вычислено, %: С 46.39; Н 3.89; N 6.36.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5 проведено на автоматическом рентгеновском дифрактометре Bruker-Nonius КарраCCD. Монокристаллы соединения **5** ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{OSe}$, M 438.23) принадлежат ромбической сингонии. Параметры кристаллической решетки следующие: a 9.9236(1), b 11.6855(2), c 31.3870(5) Å; V 3639.71(9) Å³; $F(000)$ 1888; μ 4.41 мм⁻¹; $d_{\text{выч}}$ 1.732 г·см⁻³; Z 8; пространственная группа – $Pbca$. Интенсивности 4313 независимых отражений измерены до $2\theta_{\text{max}}$ 56° при температуре –100 °С. В процессе расчетов использован 3551 рефлекс с $I > 3\sigma(I)$. Структура расшифрована по комплексу SIR-97 [28]. Уточнение проведено МНК в полноматричном анизотропном приближении с помощью комплекса программ maXus [29]. Окончательное значение фактора расходимости R 0.045. Полная информация о кристаллической структуре депонирована в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 948084).

Работа выполнена при содействии Латвийского совета по науке (грант 2012/447).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. Gressler, C. Z. Stüker, G. de O. C. Dias, I. I. Dalcol, R. A. Burrow, J. Schmidt, L. Wessjohann, A. F. Morel, *Phytochemistry*, **69**, 994 (2008).
2. T. Sripisut, T. Ritthiwigrom, T. Promgool, K. Yossathera, S. Deachathai, W. Phakhodee, S. Cheenpracha, S. Laphookhieo, *Phytochem. Lett.*, **5**, 379 (2012).
3. A. Gafter-Gvili, A. Fraser, M. Paul, M. D. van de Wetering, L. C. M. Kremer, L. Leibovici, *Antibiotic Prophylaxis for Bacterial Infections in Afebrile Neutropenic Patients Following Chemotherapy*, Wiley Online Library, 2009, DOI: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.
4. B. S. Jayashree, S. Thomas, Y. Nayak, *Med. Chem. Res.*, **19**, 193 (2010).
5. D. E. King, R. Malone, S. H. Lilley, *Am. Fam. Physician*, **61**, 2741 (2000).
6. T. Ohashi, Y. Oguro, T. Tanaka, Z. Shiokawa, S. Shibata, Y. Sato, H. Yamakawa, H. Hattori, Y. Yamamoto, S. Kondo, M. Miyamoto, H. Tojo, A. Baba, S. Sasaki, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 5496 (2012).
7. K. Goerlitzer, B. Gabriel, P. Froberg, I. Wobst, G. Drutkowski, J. Wiesner, H. Jomaa, *Pharmazie*, **59**, 439 (2004).
8. А. В. Полищук, Э. Т. Карасева, М. А. Медков, В. Е. Карасев, *Вестн. ДВО РАН*, № 2, 128 (2005).
9. Y.-L. Chen, US Pat. Appl. 6656949.
10. J. E. Spallholz, *Bull. Selenium-Tellurium Develop. Assoc.*, 1 (2001).
11. H. Arvilommi, K. Poikonen, I. Jokinen, O. Muukkonen, L. Räsänen, J. Foreman, J. K. Huttunen, *Infect. Immun.*, **41**, 185 (1983).
12. R. Bohm, *Pharmazie*, **42**, 793 (1987).
13. P. Arsenyan, K. Rubina, I. Shestakova, I. Domracheva, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 635 (2007).
14. M. S. Shahabuddin, M. Nambiar, B. Choudhary, G. M. Advirao, S. C. Raghavan, *Invest. New Drugs*, **28**, 35 (2010).
15. В. Ю. Мортиков, В. П. Литвинов, А. М. Шестопалов, Ю. А. Шаранин, Е. Е. Апенюва, Г. А. Галегов, И. И. Абдуллаев, Т. Б. Асадуллаев, Ф. И. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 5, 41 (1991). [*Pharm. Chem. J.*, **25**, 312 (1991).]
16. S. E. Bahaie, M. G. Assy, M. M. Hassanier, *Pharmazie*, **45**, 791 (1990).
17. J. R. Hwu, L.-L. Lai, G. H. Hakimelahi, H. Davari, *Helv. Chim. Acta*, **77**, 1037 (1994).
18. T. Ventslavskaja, L. Stazhadze, V. Korzhova, *Farmakol. Toksikol. (Moscow)*, **47**, 38 (1984).
19. A. Kudrin, L. Zaidler, *Farmakol. Toksikol. (Moscow)*, **31**, 41 (1968).

20. V. G. Beylin, O. P. Goel, A. D. Sercel, H. D. H. Showalter, US Pat. Appl. 4806654.
21. J. Zakrzewski, M. Krawczyk, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 514 (2011).
22. S. Leycks, M. Parnham, *Agents Actions*, **30**, 426 (1990).
23. P. Arsenyan, I. Shestakova, K. Rubina, I. Domracheva, A. Nesterova, K. Vosele, O. Pudova, E. Lukevics, *Eur. J. Pharmacol*, **465**, 229 (2003).
24. P. Arsenyan, E. Paegle, S. Belyakov, I. Shestakova, E. Jaschenko, I. Domracheva, J. Popelis, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 3434 (2011).
25. N. C. Becknell, J. A. Lyons, L. D. Aimone, J. A. Gruner, J. R. Mathiasen, R. Raddatz, R. L. Hudkins, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 7076 (2011).
26. *Report of the International Workshop on in vitro Methods for Assembling Acute Systemic Toxicity*, NIH Publication, No. 01-4499, 2001, p. 12.
27. D. J. Fast, R. C. Lynch, R. W. Leu, *J. Leucocyt. Biol.*, **52**, 255 (1992).
28. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **64**, 112 (2008).
29. S. Maskay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, K. Shankland, *maXus. Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures*, Bruker Nonius, MacScience, The University of Glasgow, 1999.

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: pavel@osi.lv

Поступило 24.08.2013