

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ДИЕНОНОВ

© 2020 г. Д. М. Гусев, А. С. Бунев, А. А. Голованов*

Тольяттинский государственный университет, ул. Белорусская 14, Тольятти, 445020 Россия

*e-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

Поступило в Редакцию 19 июля 2019 г.

После доработки 19 июля 2019 г.

Принято к печати 25 июля 2019 г.

Нуклеофильное присоединение бензоселенола протекает региоселективно по β -атому углерода тройной связи 1,5-дизамещенных пент-2-ен-4-ин-1-онов, пент-4-ен-2-ин-1-онов и пент-1-ен-4-ин-3-онов. Образующиеся селеносодержащие сопряженные диеноны проявляют выраженную цитотоксичность в отношении некоторым опухолевым клеточным линиям.

Ключевые слова: селеносодержащие диеноны, сопряженные ениноны, бензоселенол, нуклеофильное присоединение, цитотоксичность

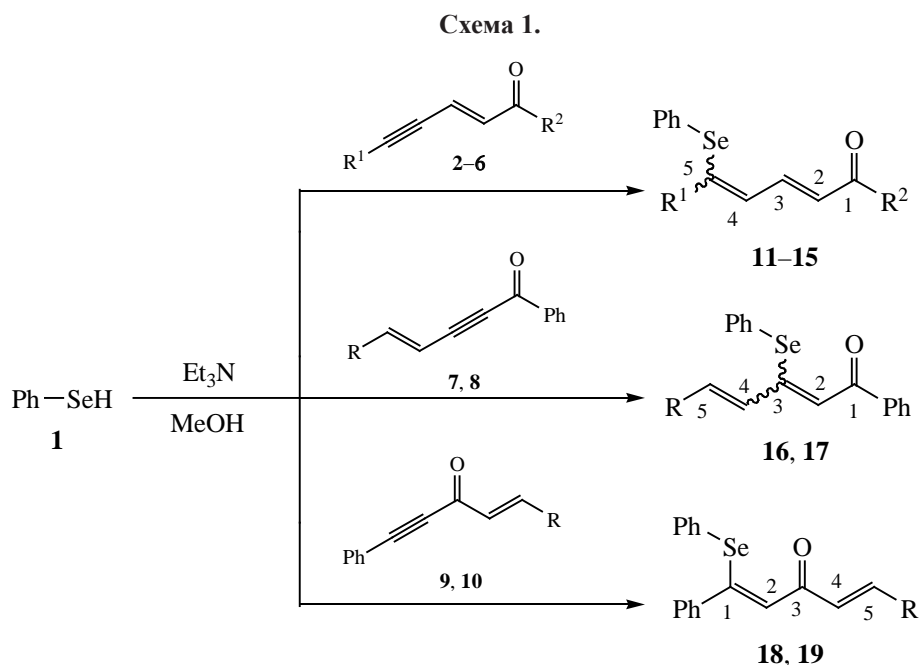
DOI: 10.31857/S0044460X20020080

Органическая и биоорганическая химия селена в последние десятилетия интенсивно развивается [1–4]. Это связано, прежде всего, с наличием у органоселеновых производных полезных видов биологической активности [5–8]. Например, они перспективны как профилактические противоопухолевые средства, а также, в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, при химио- и радиотерапии онкологических заболеваний [7]. 2-Фенил-1,2-бензоселеназол-3-он (нейропротекторный препарат эбселен) и его производные обладают антиоксидантными свойствами [9, 10]. В этой связи актуален поиск новых селеноорганических производных, обладающих противоопухолевой и антиоксидантной активностью, а также их синтетических предшественников. Ранее нами был разработан эффективный способ получения 5-сульфанилзамещенных пента-2,4-диен-1-онов, основанный на реакции нуклеофильного присоединения тиолов к линейно-сопряженным енинонам [11, 12]. В литературе имеются многочисленные сведения о реакциях селенирования активированных двойных и тройных связей [13–18], однако данные о присоединении к полифункциональным субстратам – сопряженным енинонам соединений, содержащих функцию SeH, до настоящего време-

ни неизвестны. Между тем, очевидно, что диеноны, возможные продукты таких реакций, могут представлять прикладной интерес в качестве цитотоксических агентов и как прекурсоры селеносодержащих функциональных производных гетероциклических соединений [19]. Восполнению этого пробела посвящено наше сообщение.

Нуклеофильное присоединение селенофенола **1**, выбранного в качестве тестового объекта ввиду его доступности, к линейно- (соединения **2–8**) и кросс-сопряженным (соединения **9** и **10**) енинонам, как и в случае тиолов [11, 12], осуществляется в присутствии Et_3N . Реакция протекает при комнатной температуре и полностью завершается за 15–20 мин. Во всех случаях центром нуклеофильной атаки является β -атом углерода тройной связи субстрата (схема 1).

В результате реакции образуются 5- и 3-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-оны **11–17** и 1-(фенилселенил)пента-1,4-диен-3-оны **18, 19** (табл. 1). Выход продуктов реакции зависит от взаимного расположения кратных связей в сопряженных субстратах: в случае 2,4,1-енинонов **2–6**, тройная связь которых отделена от кето-группы винильным фрагментом, выход целевых продуктов реакции



$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$ (2, 11); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (3, 12); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (4, 13);
 $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (5, 14), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (6, 15). $\text{R} = \text{Ph}$ (7, 16), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (8, 17).
 $\text{R} = \text{Ph}$ (9, 18), $3\text{-FC}_6\text{H}_4$ (10, 19).

составляет 44–68%, тогда как в случае 4,2,1- (7, 8) и 1,4,3-енинонов (9, 10) выход соответствующих диенонов 16–19 гораздо выше (71–91%). Кроме того, в случае 1,5-дифенилзамещенного енинона 2 и енинона 3, содержащего донорный *n*-толилльный заместитель в положении 5, в виде минорных примесей были обнаружены 5-арил-1-фенил-3-

фенилселенил)пент-4-ин-1-оны 20 и 21 – промежуточные кинетически контролируемые продукты реакции (схема 2) [11, 20].

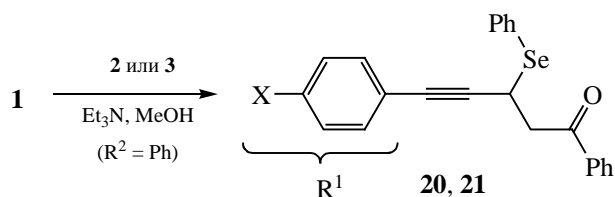
Как и при тиолировании активированных тройных связей [11, 21], продукты реакции 11–17 образуются в виде смеси (*E,E*)- и (*E,Z*)/(*Z,E*)-изомеров, о чем свидетельствуют удвоенные сигналы в спек-

Таблица 1. Температуры плавления и данные масс-спектрометрии для селеносодержащих диенонов 11–19

№	Т. пл. ^а , °С	Найдено m/z [$M + \text{Na}$] ⁺	Брутто-формула	Вычислено m/z [$M + \text{Na}$] ⁺
11	96–97	413.0417	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ONaSe}$	413.0421
12	78–79	427.0577	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ONaSe}$	427.0577
13	116–117	427.0581	$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ONaSe}$	427.0577
14	111–112	431.0305	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FONaSe}$	431.0326
15	99–101	447.0022	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClONaSe}$	447.0031
16	108–110	413.0414	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ONaSe}$	413.0421
17	115–116	447.0008	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClONaSe}$	447.0031
18	132–134	413.0403	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ONaSe}$	413.0421
19	152–154	431.0336	$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{FONaSe}$	431.0326

^а Растворитель для перекристаллизации – гексан.

Схема 2.



X = H (**20**), Me (**21**).

трах ЯМР ^1H и ^{13}C (табл. 2). Сигналы винильных атомов водорода в спектрах ЯМР ^1H находятся в области резонанса ароматических протонов, но с помощью двумерных гетероядерных экспериментов НМҚС и НМВС (^1H – ^{13}C) удается надежно соотнести дублеты при 6.2–6.6 м. д. с протонами H^4 (E,E)-изомеров 5-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-онов **11–15** ($^3J_{\text{HH}} = 9.9$ – 10.8 Гц). Протоны H^4 (Z,E)-изомеров 3-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-онов **16, 17** ($^3J_{\text{HH}} = 15.9$ Гц) резонируют в той же области. Атомам H^4 (E,E)-изомеров соединений **16, 17** соответствуют дублеты при 8.2 м. д. ($^3J_{\text{HH}} \sim 16$ Гц), а синглеты около 6.7 и 8.0 м. д. принадлежат протонам H^2 (E,E)- и (Z,E)-изомеров соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C диенонов **11–15** надежно интерпретируются сигналы атома C^4 (E,E)-изомера около 128 м. д. и кето-групп, которые резонируют в диапазоне 182–190 м. д., причем сильнополюсный сигнал соответствует (E,E)-изомеру, а слабополюсный – (Z,E)-изомеру. Спектры соединений **16, 17** аналогичны.

В отличие от 3- и 5-(фенилселенил)замещенных пента-2,4-диен-3-онов **11–17**, 1-(фенилселенил)пента-1,4-диен-3-оны **18 и 19** представляют собой чистые (Z,E)-изомеры. На (Z)-конфигурацию двойной связи $\text{C}^1=\text{C}^2$ указывает наличие корреляции между протоном H^2 и *орто*-протоном бензольного кольца в спектрах NOESY диенонов **18 и 19**. В спектрах ЯМР ^1H этих веществ присутствуют характеристические синглеты протонов H^2 около 7.3 м. д. Атомы H^4 и H^5 попадают в области резонанса ароматических протонов. В спектрах ЯМР ^{13}C удается надежно интерпретировать сигналы при 124–125 м. д., относящиеся к атому C^4 , и сигналы кето-группы (187–188 м. д.).

Полученные диеноны **11–18** были испытаны на цитотоксичность по отношению к ряду опухолевых клеточных линий, а именно эпидермоидной

карциноме (A431), карциноме молочной железы (MCF7), опухоли мочевого пузыря (T24), меланоме (A375) и колоректальному раку (HCT116). Цитотоксичность оценивали с помощью МТТ-теста при обработке клеток исследуемыми соединениями в концентрации 30 мкмоль/л в течение 48 ч. Данные табл. 3 показывают, что ярко выраженную цитотоксичность проявляет соединение **15** в отношении четырех исследуемых линий, менее выраженным эффектом обладает соединение **18**. Отметим, что исследуемые соединения не проявили явно выраженного цитотоксического эффекта в отношении линии HCT116. Наиболее чувствительной к действию диенонов **11–18** оказалась клеточная линия MCF7.

Таким образом, нуклеофильное селенирование линейно- и кросс-сопряженных пентенинов может служить удобным методом синтеза 5- и 3-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-онов и 1-(фенилселенил)пента-1,4-диен-3-онов, представляющих интерес в качестве цитотоксических агентов и как исходных соединений для синтеза функциональных селеносодержащих производных азагетероциклов [19].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F соединений **11–21** регистрировали в растворе $\text{DMSO}-d_6$ на приборе Bruker AVANCE III 400 при рабочих частотах 400, 101 и 376 МГц соответственно, енинонов **5 и 8** – в растворе CDCl_3 на приборе Bruker AM-300 (300, 75.47 и 282.40 МГц). Внутренний стандарт в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C – Me_4Si , в спектрах ЯМР ^{19}F – CFCl_3 . ИК спектры записывали на Фурье-спектрометре ФСМ-1201 в таблетках KBr. Масс-спектры высокого разрешения получены методом электрораспыления на приборе Bruker maXis HRMS-ESI-QTOF. Чистоту продуктов контроли-

Таблица 2. Спектральные характеристики селенсодержащих диенонов 11–19

№	δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	$\nu_{\text{C=O}}$, см ⁻¹
11	6.28 д (H ⁴ , E,E-изомер, ³ J _{HH} = 9.9 Гц), 6.64–6.72 м, 7.01–7.24 м, 7.28–7.77 м, 7.89–8.04 м, 8.04–8.11 м	124.3, 125.11, 127.0, 127.6, 128.0 (C ⁴ , E,E-изомер), 128.2, 128.4, 128.6, 128.67, 128.74, 128.8, 128.9, 129.0, 129.02, 129.09, 129.14, 129.3, 129.38, 129.41, 129.6, 129.7, 129.8, 130.2, 130.3, 130.4, 131.6, 131.9, 132.2, 133.3, 133.9, 134.0, 134.5, 134.9, 135.5, 136.6, 137.1, 137.7, 137.8, 138.1, 139.8, 142.2, 149.7, 189.9 (C ¹ , E,E-изомер), 190.0 (C ¹ , E,Z-изомер)	1649
12	2.14 с (Me, E,E-изомер), 2.26 с (Me, E,Z-изомер), 6.23 д (H ⁴ , E,E-изомер, ³ J _{HH} = 10.0 Гц), 6.54–6.68 м, 6.84–6.93 м, 6.94–7.06 м, 7.11–7.46 м, 7.46–7.72 м, 7.90–8.06 м	21.2 (Me, E,E-изомер), 21.3 (Me, E,Z-изомер), 124.5, 126.9, 127.4, 127.5 (C ⁴ , E,E-изомер), 128.1, 128.2, 128.6, 128.7, 128.76, 128.79, 129.1, 129.2, 129.32, 129.34, 129.4, 129.5, 129.7, 129.9, 130.3, 130.6, 131.3, 131.6, 133.4, 134.0, 134.66, 134.72, 135.5, 136.5, 137.3, 137.6, 137.97, 138.04, 139.5, 140.0, 142.5, 150.1, 189.7 (C ¹ , E,E-изомер), 189.9 (C ¹ , E,Z-изомер)	1647
13	2.36 с (Me, E,E-изомер), 2.40 с (Me, E,Z-изомер), 6.64 д (H ⁴ , E,E-изомер, ³ J _{HH} = 10.5 Гц), 7.08–7.24 м, 7.27–7.33 м, 7.34–7.48 м, 7.55–7.70 м, 7.82–7.88 м, 7.90–8.04 м	21.6 (Me, E,E-изомер), 21.7 (Me, E,Z-изомер), 124.9, 127.5, 127.8 (C ⁴ , E,E-изомер), 128.1, 127.79, 128.84, 128.87, 128.98, 129.02, 129.1, 129.5, 129.6, 129.7, 179.76, 129.83, 129.2, 130.3, 130.4, 131.7, 134.7, 135.4, 135.5, 135.6, 137.6, 139.4, 140.2, 141.9, 143.9, 144.2, 144.8, 149.5, 189.1 (C ¹ , E,E-изомер), 189.3 (C ¹ , E,Z-изомер)	1649
14 ^a	6.62 д (H ⁴ , E,E-изомер, ³ J _{HH} = 10.5 Гц), 7.09–7.25 м, 7.25–7.49 м, 7.57–7.70 м, 7.94–8.15 м	116.1, 116.3, 116.5, 124.5, 127.5 д (J _{CF} = 7.0 Гц), 128.0 (C ⁴ , E,E-изомер), 128.6, 128.9, 129.0 д (J _{CF} = 7.5 Гц), 129.6, 129.7 д (J _{CF} = 2.4 Гц), 129.8, 130.3, 131.6, 131.66 д (J _{CF} = 2.3 Гц), 131.74, 131.8, 134.5, 134.7, 134.66, 135.69, 137.6, 140.0 д (J _{CF} = 26.9 Гц), 142.3, 145.4, 150.2, 164.1, 166.6, 188.2 (C ¹ , E,E-изомер), 188.3 (C ¹ , E,Z-изомер)	1649
15	6.60 д (H ⁴ , E,E-изомер, ³ J _{HH} = 10.8 Гц), 7.09–7.23 м, 7.27–7.49 м, 7.53–7.57 м, 7.58–7.70 м, 7.92–8.06 м	124.3, 127.4, 127.6, 128.0 (C ⁴ , E,E-изомер), 128.5, 128.9, 129.0, 129.1, 129.3, 129.5, 129.6, 129.67, 129.73, 129.8, 130.3, 130.4, 130.55, 130.60, 131.8, 134.4, 135.7, 136.58, 136.64, 137.5, 138.4, 138.6, 140.1, 140.2, 142.5, 145.7, 150.7, 188.5 (C ¹ , E,E-изомер), 188.7 (C ¹ , E,Z-изомер)	1645
16	6.43 д (H ⁴ , Z,E-изомер, ³ J _{HH} = 15.9 Гц), 6.67 с (H ² , E,E-изомер), 7.10–7.17 м, 7.22–7.71 м, 7.74–7.81 м, 8.05 с (H ² , Z,E-изомер), 8.13–8.20 м, 8.26 д (H ⁴ , E,E-изомер, ³ J _{HH} = 16.0 Гц)	116.2 (C ² , Z,E-изомер), 121.9 (C ² , E,E-изомер), 126.4 (C ⁴ , E,E-изомер), 127.1, 127.4, 127.9 (C ⁴ , Z,E-изомер), 128.0, 128.1, 128.6, 129.2, 129.26, 129.30, 129.4, 129.5, 129.7, 129.9, 130.0, 130.2, 130.8, 133.2, 133.3, 133.6, 136.0, 136.1, 136.8, 137.2, 138.2, 138.6, 139.0, 155.4, 160.0, 187.4 (C ¹ , Z,E-изомер), 188.7 (C ¹ , E,E-изомер)	1620
17	6.42 д (H ⁴ , Z,E-изомер, ³ J _{HH} = 15.9 Гц), 6.67 с (H ² , E,E-изомер), 7.11–7.18 м, 7.24–7.72 м, 7.74–7.81 м, 8.03 с (H ² , Z,E-изомер), 8.10–8.19 м, 8.23 д (H ⁴ , E,E-изомер, ³ J _{HH} = 16.2 Гц)	116.7 (C ² , Z,E-изомер), 122.2 (C ² , E,E-изомер), 127.0 (C ⁴ , E,E-изомер), 127.1, 128.1 (C ⁴ , Z,E-изомер), 128.6, 128.8, 129.0, 129.1, 129.26, 129.31, 129.34, 129.55, 129.66, 129.69, 129.8, 130.3, 130.8, 132.3, 133.27, 133.31, 133.8, 134.4, 134.99, 135.03, 136.8, 137.1, 138.1, 138.9, 155.1, 159.7, 187.4 (C ¹ , (Z,E)-изомер), 188.7 (C ¹ , E,E-изомер)	1616
18	7.02–7.28 м (1H, H _{Ar} + H ⁴ + H ⁵), 7.32 с (1H, H ²), 7.42–7.50 м (3H, H _{Ar}), 7.73–7.83 м (3H, H _{Ar})	124.8 (C ²), 127.7, 128.0, 128.4, 128.6, 128.92, 128.94, 129.2, 129.5, 130.2, 130.9, 135.2, 136.2, 139.5, 142.7, 162.4, 187.9 (C ³)	1641
19	7.03–7.09 м (2H, H _{Ar}), 7.11–7.16 м (6H, H _{Ar}), 7.20–7.27 м (4H, H _{Ar} + H ⁴), 7.30 с (1H, H ²), 7.46–7.53 (1H, H _{Ar}), 7.57–7.64 м (2H, H _{Ar}), 7.76 д (1H, H ⁵ , ³ J _{HH} = 16.1 Гц)	114.4 д (J _{CF} = 21.9 Гц), 116.9 д (J _{CF} = 21.3 Гц), 124.2 (C ²), 124.7 д (J _{CF} = 2.7 Гц), 127.5, 128.0 д (J _{CF} = 21.4 Гц), 128.4, 128.6, 129.6, 130.8 д (J _{CF} = 8.4 Гц), 135.6, 137.4 д (J _{CF} = 8.0 Гц), 138.9, 140.6 д (J _{CF} = 2.7 Гц), 161.7 д (J _{CF} = 95.4 Гц), 163.8, 187.2 (C ³)	1643

^a Спектр ЯМР ¹⁹F, δ_{F} , м. д.: -106.2 (E,E-изомер), -105.8 (Z,E-изомер).

ровали методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент – EtOAc–гексан (1:5). Температуры плавления определяли в открытых капиллярах и не корректировали.

Использовали коммерчески доступный (Sigma Aldrich) селенофенол **1**. Исходные ениноны **2–7**, **9**, **10** получали по ранее разработанным методикам [22–24]. Метанол перед использованием сушили

Таблица 3. Цитотоксичность селеносодержащих диенонов 11–18

№	Доля выживших клеток, % ^a				
	A431	MCF7	T24	A375	HCT116
11	>99	42	83	61	>99
12	>99	>99	>99	>99	>99
13	>99	71	84	92	>99
14	>99	50	68	74	>99
15	27	47	14	54	95
16	>99	70	89	83	>99
17	>99	>99	>99	82	>99
18	42	57	84	55	87

^a После 48 ч экспозиции в присутствии 30 мкМ. исследуемых соединений.

над молекулярными ситами (3 Å), Et₃N перегоняли над КОН.

1-Фенил-5-(4-фторфенил)пент-2-ен-4-ин-1-он (5) получали по методике [24]. Выход 87%, светло-желтые иглы, т. пл. 85–86°C (EtOH–H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.12–7.20 м (3H, H_{Ar} + H³), 7.35–7.44 (4H, H_{Ar} + H²), 7.53–7.55 (2H, H_{Ar}), 8.01–8.06 (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 87.7 (C⁵), 99.6 (C⁴), 115.9 д (J_{CF} = 21.6 Гц), 122.2, 125.3, 128.5, 129.3, 131.2 д (J_{CF} = 9.4 Гц), 132.1, 132.6, 133.6 д (J_{CF} = 3.3 Гц), 165.8 (J_{CF} = 254.8 Гц), 187.1 (C¹) [25]. Спектр ЯМР ¹⁹F: δ_F –105.4 м. д. Масс-спектр, m/z: 273.0683 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₁FNaO: 273.0692).

1-Фенил-5-(4-хлорфенил)пент-4-ен-2-ин-1-он (8). К раствору 14.5 ммоль EtMgBr в 15 абс. Et₂O добавляли раствор 2.36 г (14.5 ммоль) 1-(бут-1-ен-3-ин-1-ил)-4-хлорбензола, полученного по методу [26], в равном объеме абс. Et₂O. Полученную смесь кипятили 2 ч. К оранжевому осадку комплекса Иоцича при перемешивании и охлаждении до 3–5°C добавляли по каплям 1.53 г (14.5 ммоль) свежеперегнанного бензальдегида в 12 мл абс. Et₂O, после чего оставляли реакционную смесь при комнатной температуре на 12 ч. Осадок магниевоего алкоголята енинола отделяли декантацией и промывали абс. Et₂O (3×10 мл) для удаления непрореагировавших исходных соединений, после чего добавляли к осадку 20 мл Et₂O и при перемешивании гидролизовали алкогольат

20 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Эфирный раствор отделяли, а водный экстрагировали эфиром (3×20 мл). Объединенный эфирный раствор промывали раствором NaHCO₃ и водой. После высушивания Na₂SO₄ и удаления растворителя получили 1.87 г (~48%) сырого 1-фенил-5-(4-хлорфенил)пент-4-ен-2-ин-1-ола в виде коричневой вязкой жидкости. К раствору 1.01 г (~3.76 ммоль) полученного спирта в 8 мл ацетона добавляли 3.95 г (45.5 ммоль) активного MnO₂, приготовленного по методу [27]. Реакционную смесь перемешивали 4 ч, затем осадок MnO₂ отфильтровывали, промывали ацетоном, и удаляли растворитель из фильтрата. После перекристаллизации остатка из смеси EtOH–H₂O получили 410 мг (44 %) енинона **8**. Бесцветные иглы, т. пл. 93–95°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 2180 (C≡C), 1632 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.38 д (1H, H⁵, ³J_{HH} = 16.0 Гц), 7.26–7.37 м (1H, H_{Ar}), 7.37–7.48 м (4H, H_{Ar} + H⁴), 7.48–7.59 м (2H, H_{Ar}), 7.59–7.70 м (1H, H_{Ar}), 8.15–8.24 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 89.3 (C³), 92.3 (C²), 106.1, 128.1, 128.6, 129.3, 129.5, 133.7, 134.1, 136.0, 136.9, 146.2, 177.8 (C¹). Масс-спектр, m/z: 289.0387 [M + Na]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₁ClNaO: 289.0396).

Общая методика селенирования сопряженных енинонов 2–10. К раствору 183 мг (1.16 ммоль) бензоселенола **1** в 1 мл MeOH под N₂ добавляли раствор 1.16 ммоль соответствующего енинона **2–10** в 3–4 мл MeOH и 2 капли (~0.5 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали

вали 15–20 мин, кристаллический осадок отфильтровывали, промывали 1 мл холодного MeOH и сушили на воздухе.

1,5-Дифенил-5-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-он (11). Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – смесь EtOAc–гексан). Выход 40%, желтые иглы. Соотношение изомеров (*E,E*):(*E,Z*) = 1.22:1.

5-(4-Метилфенил)-1-фенил-5-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-он (12). Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – смесь EtOAc–гексан). Выход 44%, желтые кристаллы. Соотношение изомеров (*E,E*):(*E,Z*) = 1.24:1.

1-(4-Метилфенил)-5-фенил-5-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-он (13). Выход 50%, желтые иглы. Соотношение изомеров (*E,E*):(*E,Z*) = 1.38:1.

5-Фенил-5-(фенилселенил)-1-(4-фторфенил)-пента-2,4-диен-1-он (14). Выход 53%, желтые иглы. Соотношение изомеров (*E,E*):(*E,Z*) = 1.84:1.

5-Фенил-5-(фенилселенил)-1-(4-хлорфенил)-пента-2,4-диен-1-он (15). Выход 68%, желтые иглы. Соотношение изомеров (*E,E*):(*E,Z*) = 1.83:1.

1,5-Дифенил-3-(фенилселенил)пента-2,4-диен-1-он (16). Выход 81%, желтые иглы. Соотношение изомеров (*E,E*):(*Z,E*) = 1:2.47.

1-Фенил-3-(фенилселенил)-5-(4-хлорфенил)пента-2,4-диен-1-он (17). Выход 71%, желтые кристаллы. Соотношение изомеров (*E,E*):(*Z,E*) = 1:2.40.

(Z,E)-1,5-Дифенил-1-(фенилселенил)пента-1,4-диен-3-он (18). Выход 71%, желтые кристаллы [28].

(Z,E)-1-Фенил-1-(фенилселенил)-5-(3-фторфенил)-пента-1,4-диен-3-он (19). Выход 91%, желтые кристаллы.

1,5-Дифенил-3-(фенилселенил)пент-4-ин-1-он (20). Охарактеризован в виде минорной примеси в соединении 11. Выход ~9%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (некоторые сигналы): 4.68 д. д (^1H , $^3J_{\text{HH}} = 10.0, 6.3$ Гц), 4.88 д. д (^1H , $^3J_{\text{HH}} = 10.0, 6.3$ Гц).

5-(4-Метилфенил)-1-фенил-3-(фенилселенил)пент-4-ин-1-он (21). Охарактеризован в виде минорной примеси в соединении 12. Выход ~8%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (некоторые сигналы):

2.14 с (^3H , Me), 4.67 д. д (^1H , $^3J_{\text{HH}} = 10.0, 6.3$ Гц), 4.89 д. д (^1H , $^3J_{\text{HH}} = 10.0, 6.3$ Гц).

Исследование цитотоксичности. Использовали клеточные линии A431, MCF7 и T24, полученные из Американской коллекции клеточных культур (ATCC). Культивирование клеток производили в стандартных условиях (37°C, 5% CO₂, влажность 95%), с применением следующих питательных сред: DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium), дополненная 10% FBS (fetal bovine serum) для A431; DMEM, дополненная 10% FBS и 0.01 мг/мл инсулина для MCF7; среда McCoy's 5a, дополненная 10% FBS для T24. Все среды дополнительно содержали пенициллин (50 Ед/мл), гентамицин (25 мкг/мл), амфотерицин В 1 (мкг/мл) и глютамин (5 мг/мл).

МТТ-Тест выполняли следующим образом: в 384-луночный планшет (Greiner) вносили 30 мкл суспензии клеток (2000 клеток на лунку) в соответствующей питательной среде. Планшеты культивировали в стандартных условиях 24 ч для прикрепления клеток, после чего добавляли в каждую ячейку по 30 мкл раствора исследуемого соединения (60 мкмоль/л) в питательной среде и инкубировали еще 48 ч. Далее в каждую ячейку добавляли 10 мкл раствора МТТ (5 мкг/мл) и инкубировали 4 ч. Образовавшиеся кристаллы формазана растворяли в ДМСО (60 мкл) и фотометрировали на планшетном ридере (GloMax Multi+) при 560 нм. Все эксперименты производили в трех независимых повторах, расчет выживаемости клеток производили относительно необработанных клеток.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-13-00008).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions / Ed. T. Wirth. Weinheim: Wiley VCH Verlag GmbH, 2012. 462 p. doi 10.1002/9783527641949
2. Rocha J.B.T., Piccoli B.C., Oliveira C.S. // Arkivoc. 2017. Vol. ii. P. 457. doi 10.24820/ark.5550190.

- p009.784
3. Młochowski J., Kloc K., Lisiak R., Potaczek P., Wójtowicz H. // *Arkivoc*. 2007. Vol. vi. P. 14. doi 10.3998/ark.5550190.0008.603
 4. Petraghani N., Stefani H.A., Valduga C.J. // *Tetrahedron*. 2001. Vol. 57. N 8. P. 1411. doi 10.1016/S0040-4020(00)01033-4
 5. Nowak P., Saluk-Juszczak J., Olas B., Kołodziejczyk J., Wachowicz B. // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2006. Vol. 11. N 1. P. 1. doi 10.2478/s11658-006-0001-y
 6. Wang L., Yang Z., Fu J., Yin H., Xiong K., Tan Q., Jin H., Li J., Wang T., Tang W., Yin J., Cai G., Liu M., Kehr S., Becker K., Zeng H. // *Free Rad. Biol. Med.* 2012. Vol. 52. N 5. P. 898. doi 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.034
 7. Broznanová J., Mániková, Vlčková V., Chovanec M. // *Arch. Toxicol.* 2010. Vol. 84. N 12. P. 919. doi 10.1007/s00204-010-0595-8
 8. Tiekink E.R.T. // *Dalton Trans.* 2012. Vol. 41. N 21. P. 6390. doi 10.1039/C2DT12225A
 9. Saluk-Juszczak J., Wachowicz B., Wójtowicz, Kloc K., Bald E., Glovawacki R. // *Cell. Biol. Toxicol.* 2006. Vol. 22. N 5. P. 323. doi 10.1007/s10565-006-0091-3
 10. Sakurai T., Kanayama M., Shibata T., Itoh K., Kobayashi A., Yamamoto M., Uchida K. // *Chem. Res. Toxicol.* 2006. Vol. 19. N 9. P. 1196. doi 10.1021/tx0601105
 11. Голованов А.А., Гусев Д.М., Вологжанина А.В., Беккин В.В., Писарева В.С. // *ЖОрХ*. 2014. Т. 50. № 1. С. 21; *Golovanov A.A., Gusev D.M., Vologzhanina A.V., Bekinn V.V., Pisareva V.S.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. N 1. P. 13. doi 10.1134/S1070428014010035
 12. Голованов А.А., Гусев Д.М., Злотский С.С. // *ЖОрХ*. 2016. Т. 52. № 8. С. 1212; *Golovanov A.A., Gusev D.M., Zlotskii S.S.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 8. P. 1205. doi 10.1134/S1070428016080194.
 13. Tanini D., Scarpelli S., Ermini E., Capperucci A. // *Adv. Synth Catal.* 2019. Vol. 361. N 10. P. 2337. doi 10.1002/adsc.201900168
 14. Battistelli B., Lorenzo T., Tiecco M., Santi C. // *Eur. J. Org. Chem.* 2011. N 10. P. 1848. doi 10.1002/ejoc.201100045
 15. Ananikov V.P., Malyshev D.A., Beletskaya I.P., Aleksandrov G.G., Eremenko I.L. // *J. Organomet. Chem.* 2003. Vol. 679. N 2. P. 162. doi 10.1016/S0022-328X(03)00546-1
 16. Kawaguchi S., Kotani M., Atobe S., Nomoto A., Sonoda M., Ogawa A. // *Organometallics*. 2011. Vol. 30. N 24. P. 6766. doi 10.1021/om200663k
 17. Ishii A., Kamon H., Murakami K., Nakata N. // *Eur. J. Org. Chem.* 2010. N 9. P. 1653. doi 10.1002/ejoc.200901408
 18. Nakata N., Ikeda T., Ishii A. // *Inorg. Chem.* 2010. Vol. 49. N 17. P. 8112. doi 10.1021/ic1011742
 19. Колос Н.Н., Комыхов С.А. // *ХГС*. 2019. Т. 55. № 4–5. С. 312; *Kolos N.N., Komtykhov S.A.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 4–5. P. 312. doi 10.1007/s10593-019-02460-2
 20. Голованов А.А., Беккин В.В., Один И.С., Чертов А.Ю., Григорьева О.Б., Писарева В.С. // *ЖОрХ*. 2015. Т. 51. № 12. С. 1723; *Golovanov A.A., Bekin V.V., Odin I.S., Chertov A.Yu., Grigor'eva O.B., Pisareva V.S.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. Vol. 51. N 12. P. 1688. doi 10.1134/S1070428015120039
 21. Стацюк В.Е., Краснов В.Л., Кориунов С.П., Бодриков И.В. // *ЖОрХ*. 1983. Т. 19. № 3. С. 468.
 22. Голованов А.А., Латыпова Д.Р., Беккин В.В., Писарева В.С., Вологжанина А.В., Докичев В.А. // *ЖОрХ*. 2013. Т. 49. № 9. С. 1282; *Golovanov A.A., Latypova D.R., Bekin V.V., Pisareva V.S., Vologzhanina A.V., Dokichev V.A.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 49. N 9. P. 1264. doi 10.1134/S1070428013090030
 23. *Vologzhanina A.V., Golovanov A.A., Gusev D.M., Odin I.S., Apreyan R.A., Suponitsky K.Yu.* // *Crystal Growth Design*. 2014. Vol. 14. N 9. P. 4402. doi 10.1021/cg500512e
 24. Утехина Н.В., Коржова Н.В., Казанцева В.М., Сыров Ю.Н., Орлов В.Д., Кориунов С.П. // *ЖОХ*. 1988. Т. 58. № 3. С. 692.
 25. Chinta B.S., Baire B. // *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80. N 20. P. 10208. doi 10.1021/acs.joc.5b01780
 26. Marvell E.N., Caple G., Delphey C., Platt J., Polston N., Tashiro J. // *Tetrahedron*. 1973. Vol. 29. N 23. P. 3797. doi 10.1016/0040-4020(73)80197-8
 27. Attenburrow J., Cameron A.F.B., Campton J.H., Evans R.M., Jansen A.B.A., Walker T. // *J. Chem. Soc.* 1952. P. 1094. doi 10.1039/JR9520001094
 28. Панов А.М., Ратовский Г.В., Кипович Т.В., Филиппова Т.М., Бузилова С.Р. // *ЖОХ*. 1982. Т. 52. № 8. С. 1761.

Synthesis and Cytotoxicity of Selenium-Containing Dienones

D. M. Gusev, A. S. Bunev, and A. A. Golovanov*

Togliatti State University, Togliatti, 445020 Russia

* *e-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru*

Received July 19, 2019; revised July 19, 2019; accepted July 25, 2019

The nucleophilic addition of benzoselenol occurs regioselectively at the β -carbon of the triple bond of 1,5-disubstituted pent-2-ene-4-yne-1-ones, pent-4-ene-2-yne-1-ones and pent-1-ene-4-yne-3-ones. The resulting selenium-containing conjugated dienones exhibit pronounced cytotoxicity against some tumor cell lines.

Keywords: selenium-containing dienones, conjugated eninones, benzoselenol, nucleophilic addition, cytotoxicity