

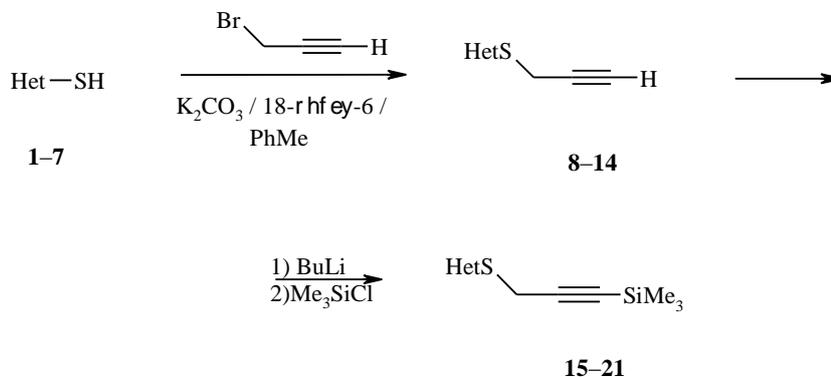
Р. Абеле, Э. Абеле, К. Рубина, О. Дзенитис, П. Арсенян,
И. Шестакова, А. Нестерова, И. Домрачева, Ю. Попелис,
С. Гринберга, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ 3-(ГЕТАРИЛТИО)-1-ПРОПИНИЛ(ТРИМЕТИЛ)СИЛАНОВ

Разработан двухстадийный метод синтеза 3-(гетарилтио)-1-пропинил-(триметил)силанов из тиолов в межфазно-каталитической (МФК) системе $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ -тв. K_2CO_3 -18-краун-6-толуол с последующей реакцией с $n\text{-BuLi-Me}_3\text{SiCl}$ в эфире или ТГФ. Обнаружено, что 3-[1,3-бис(триметилсиллил)-2-пропинил]тиоиндол обладает высокой цитотоксичностью на линиях опухолевых клеток HT-1080 и MG-22A.

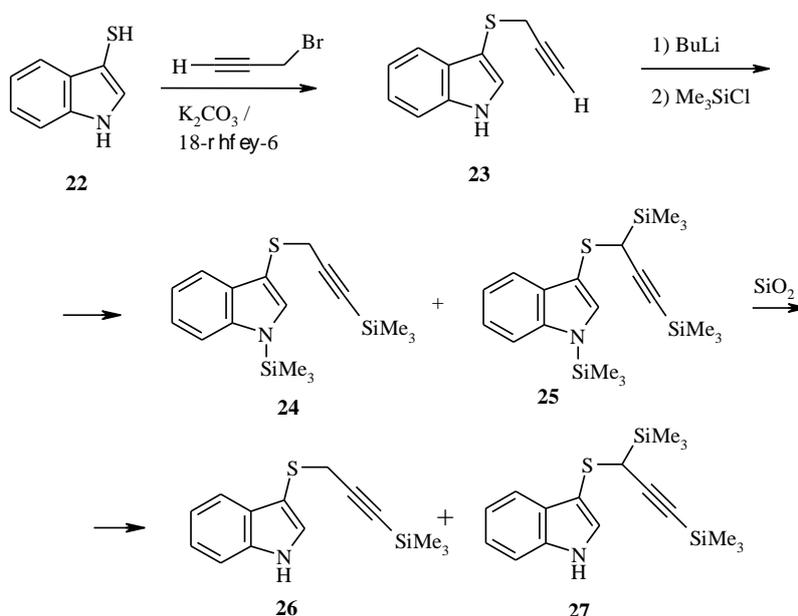
Ключевые слова: алкины, гетероароматические соединения, кремний-содержащие соединения, межфазный катализ, цитотоксичность.

Гетероароматические сульфиды представляют интерес как биологически активные соединения [1]. В частности установлены высокая противоопухолевая активность и цитотоксичность пиридиновых [2–9], хинолиновых [10–16], индольных [17–21], бензотиазольных [22], бензимидазольных [23], урацильных [24] и пуриновых сульфидов [25]. Результаты исследования противоопухолевой активности различных силанов обобщены в работе [26]. Нами было установлено, что гетероароматические сульфиды типа $\text{HetS}(\text{CH}_2)_n\text{SiR}_3$ ($n = 1, 3$) понижают уровень холестерина в крови и обладают сосудорасширяющими свойствами [27]. Исследование цитотоксичности гетероароматических сульфидов типа $\text{HetSCH}_2\text{C}\equiv\text{CSiMe}_3$ ранее не проводилось и является целью данной работы.



Нами разработан новый двустадийный метод синтеза 3-(гетарилтио)-1-пропинил(триметил)силанов из тиолов. Гетароматические тиолы **1–7**, **22** в системе $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$ –тв. K_2CO_3 –18-краун-6–толуол образуют гетарил-(пропаргил)сульфиды **8–14**, **23** с выходами до 100%. Высокая эффективность этой МФК системы при алкилировании тиолов показана в работах [1, 27]. Последовательные реакции сульфидов **8–14** с *n*-BuLi и Me_3SiCl в эфире приводят к образованию 3-(гетарилтио)-1-пропинил(триметил)силанов **15–21** с выходами до 83% (табл. 1–3).

Металлирование 3-(2-пропинил)тиоиндола **23** бутиллитием проводилось в ТГФ из-за проблем, связанных с растворимостью дилитиевой соли **23** в эфире. Реакция сульфида **23** с *n*-BuLi (2.2 экв.) в ТГФ с последующей обработкой реакционной смеси избытком Me_3SiCl приводит к смеси силилированных продуктов **24** и **25** (45:55). В процессе их разделения методом колоночной хроматографии на силикагеле происходит N-десилилирование соединений **24** и **25**. В результате были выделены 3-(3-триметилсиллил-2-пропинил)тиоиндол **26** (выход 18%) и 3-[1,3-бис(триметилсиллил)-2-пропинил]тиоиндол **27** (выход 22%).



Т а б л и ц а 1

Синтез гетарил(пропаргил)сульфидов **8–14** и 3-(гетарилтио)-1-пропинил(триметил)силанов **15–21**

Тиол	Het	$t_{\text{реак}}$, ч	Сульфид	Выход 8–14 , %	Силан	Выход силанов, %
1	Ph	6	8 [28]	78	15 [29]	65
2	2-Пиридил	4	9	95	16	54
3	2-Хинолил	9	10	70	17	83
4	2-Пиримидил	6	11	100	18	23
5	1-Метил-2-имидазолил	10	12	91	19	51
6	2-Бензоксазолил	3	13	86	20	13
7	2-Бензтиазолил	6	14	63	21	77

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C алкинов 9–14, 16–21, 26, 27

Алкин	ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц)	ЯМР ^{13}C , δ , м. д.	
		Het	$\text{SCH}_2\text{C}=\text{CR}$
9	2.18 (1H, т, $J = 2.6$, CH); 3.95 (2H, д, $J = 2.6$, SCH_2); 7.00, 7.18, 7.50 и 8.44 (4H, м, протоны кольца)	119.85 (C-5), 122.00 (C-3), 136.09 (C-4), 149.52 (C-6), 157.05 (C-2)	18.16 (CH_2), 70.42 ($\equiv\text{CH}$), 80.06 ($\equiv\text{C}$)
10	2.19 (1H, т, $J = 2.8$, CH); 4.16 (2H, д, $J = 2.8$, SCH_2); 7.22, 7.42, 7.66, 7.92 (6H, м, протоны кольца)	120.33 (C-3), 125.52 (C-6), 126.07 (C-4a), 127.59 (C-5), 128.11 (C-7), 129.76 (C-8), 135.70 (C-4), 148.17 (C-8a), 157.05 (C-2)	17.91 (CH_2), 70.48 ($\equiv\text{CH}$), 80.02 ($\equiv\text{C}$)
11	2.18 (1H, т, $J = 2.6$, CH); 4.00 (2H, д, $J = 2.6$, SCH_2); 6.98 (1H, м, 5-H); 8.51 (2H, м и м, 4- и 6-H)	116.77 (C-5), 157.28 (C-4 и C-6), 170 (C-2)	19.15 (CH_2), 70.38 ($\equiv\text{CH}$), 79.49 ($\equiv\text{C}$)
12	2.18 (1H, т, $J = 2.6$, CH); 3.67 (3H, с, CH_3); 3.67 (2H, д, $J = 2.6$, SCH_2); 6.9–7.2 (2H, м, протоны кольца)	122.80 (C-5), 129.59 (C-4), 139.29 (C-2), 33.42 (NCH_3)	23.14 (CH_2), 71.77 ($\equiv\text{CH}$), 79.18 ($\equiv\text{C}$)
13	2.30 (1H, т, $J = 2.8$, CH); 4.07 (2H, д, $J = 2.8$, SCH_2); 7.26 (2H, м, 5- и 6-H); 7.45 и 7.62 (2H, м и м, 7- и 4-H)	109.99 (C-6), 118.67 (C-5), 124.15 (C-7), 124.40 (C-4), 141.74 (C-7a), 152.00 (C-3a), 162.99 (C-2)	20.66 (CH_2), 72.38 ($\equiv\text{CH}$), 77.86 ($\equiv\text{C}$)
14	2.29 (1H, т, $J = 2.6$, CH); 4.11 (2H, д, $J = 2.6$, SCH_2); 7.2–7.9 (4H, м, протоны кольца)	121.02 (C-7), 121.75 (C-4), 124.47 (C-6), 126.11 (C-5), 135.40 (C-7a), 152.95 (C-3a), 164.51 (C-2)	21.52 (CH_2), 72.28 ($\equiv\text{CH}$), 76.37 ($\equiv\text{C}$)
16	0.05 (9H, с, SiMe_3); 3.91 (2H, с, CH_2); 6.90, 7.13, 7.41 и 8.35 (4H, м, протоны кольца)	119.61 (C-5), 121.85 (C-3), 135.88 (C-4), 149.29 (C-6), 157 (C-2)	-0.24 (SiMe_3), 19.41 (CH_2), 87.41 ($\equiv\text{CSi}$), 101.36 ($\text{SC}\equiv$)
17	0.06 (9H, с, SiMe_3); 4.12 (2H, с, CH_2); 7.14, 7.34, 7.60 и 7.83 (6H, м, протоны кольца)	120.32 (C-3), 125.44 (C-6), 126.01 (C-4a), 127.59 (C-5), 128.06 (C-7), 129.72 (C-8), 135.59 (C-4), 148.15 (C-8a), 157.52 (C-2)	-0.12 (SiMe_3), 19.22 (CH_2), 87.68 ($\equiv\text{CSi}$), 101.37 ($\text{SC}\equiv$)
18	0.13 (9H, с, SiMe_3); 3.97 (2H, с, CH_2); 6.98 (1H, м, 5-H); 8.52 (2H, м, 4- и 6-H)	116.67 (C-5), 157.22 (C-4 и C-6), 171.20 (C-2)	-0.20 (SiMe_3), 20.42 (CH_2), 87.59 ($\equiv\text{CSi}$), 100.82 ($\text{SC}\equiv$)
19	0.11 (9H, с, SiMe_3); 3.70 (2H, с, CH_2); 3.74 (3H, с, NCH_3); 6.97 и 7.11 (2H, оба д, $J = 0.6$, протоны кольца)	122.61 (C-5), 129.46 (C-4), 139.10 (C-2), 33.35 (NCH_3)	-0.68 (SiMe_3), 24.49 (CH_2), 88.35 ($\equiv\text{CSi}$), 100.59 ($\text{SC}\equiv$)
20	0.13 (9H, с, SiMe_3); 4.11 (2H, с, CH_2); 7.2–7.6 (4H, м, протоны кольца)	109.94 (C-6), 118.61 (C-5), 124.08 (C-7), 124.36 (C-4), 141.83 (C-7a), 151.98 (C-3a), 163.22 (C-2)	-0.29 (SiMe_3), 21.92 (CH_2), 89.81 ($\equiv\text{CSi}$), 98.92 ($\text{SC}\equiv$)
21	0.16 (9H, с, SiMe_3); 4.16 (2H, с, CH_2); 7.1–7.9 (4H, м, протоны кольца)	121.02 (C-7), 121.76 (C-4), 124.07 (C-6), 124.46 (C-5), 126.12 (C-7a), 135.50 (C-3a), 153.05 (C-2)	-0.24 (SiMe_3), 22.93 (CH_2), 89.90 ($\equiv\text{CSi}$), 99.39 ($\text{SC}\equiv$)
26	0.05 (9H, с, SiMe_3); 3.36 (2H, с, CH_2); 7.1–7.4 и 7.80 (5H, м, протоны кольца); 8.37 (1H, уш. с, NH)	111.43 (C-5), 119.44 (C-4), 119.44 (C-6), 120.52 (C-3), 122.66 (C-7), 129.32 (C-3a), 130.35 (C-7a), 136.13 (C-2)	-0.19 (SiMe_3), 26.14 (CH_2), 88.19 ($\equiv\text{CSi}$), 102.92 ($\text{SC}\equiv$)
27	0.05 и 0.22 (18H, с и с, SiMe_3); 3.02 (1H, с, CH); 7.2–7.4 и 7.82 (5H, м, протоны кольца); 8.22 (1H, уш. с, NH)	106.80 (C-5), 111.29 (C-4), 119.69 (C-6), 120.35 (C-3), 122.53 (C-7), 129.45 (C-3a), 132.88 (C-7a), 136.13 (C-2)	-2.99 ($\text{CHSi}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (SiMe_3), 29.87 (CH_2), 87.33 ($\equiv\text{CSi}$), 106.50 ($\text{SC}\equiv$)

Т а б л и ц а 3

Масс-спектры алкинов **9–14, 16–21, 23–27**

Алкин	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
9	148 (100, M ⁺), 117 (28), 104 (24), 83 (17), 79 (47), 69 (17), 57 (14), 51 (40)
10	198 (100, M ⁺), 167 (10), 129 (17)
11	149 (100, M ⁺), 123 (12), 118 (14), 84 (9), 80 (13), 69 (12), 57 (14), 53 (18)
12	152 (100, M ⁺), 137 (41), 113 (37), 106 (17), 72 (100), 55 (8)
13	189 (98, M ⁺), 160 (18), 150 (43), 122 (100), 63 (10)
14	205 (100, M ⁺), 173 (15), 166 (32), 160 (13), 129 (13), 122 (17), 108 (34), 102 (10) 69 (10)
16	220 (97, M ⁺), 206 (100), 191 (14), 168 (21), 162 (10), 138 (13), 83 (17), 73 (14)
17	271 (18, M ⁺), 256 (40), 198 (100), 180 (8), 128 (17), 101 (7), 73 (10)
18	221 (100, M ⁺), 207 (97), 168 (19), 163 (14), 131 (12), 96 (8), 83 (23), 73 (17), 53 (13)
19	224 (100, M ⁺), 209 (92), 191 (33), 171 (87), 165 (34), 151 (13), 141 (10), 133 (15), 119 (15), 113 (33), 96 (15), 83 (45), 72 (37), 55 (17)
20	260 (100, M ⁺), 246 (42), 208 (25), 176 (17), 150 (25), 122 (40), 96 (17), 83 (47), 73 (20)
21	277 (100, M ⁺), 262 (43), 244 (17), 186 (13), 166 (21), 108 (22), 83 (18), 73 (17)
23	186 (100, M ⁺), 154 (7), 115 (9), 93 (6)
24	331 (23, M ⁺), 220 (100), 73 (54), 45 (9)
25	403 (27, M ⁺), 330 (20), 298 (27), 286 (11), 261 (27), 246 (23), 220 (100), 183 (22), 73 (54)
26	259 (24, M ⁺), 186 (23), 148 (100), 121 (9), 73 (9)
27	331 (35, M ⁺), 258 (100), 242 (19), 226 (22), 183 (42), 174 (58), 148 (39), 73 (59)

Биологическая активность полученных соединений исследована на двух линиях опухолевых клеток: НТ-1080 (фибросаркома человека) и МG-22А (мышинная гепатома) (табл. 4). Наибольшим цитотоксическим эффектом обладает 3-[1,3-бис(триметилсилил)-2-пропинил]тиоиндол (**27**), а именно IC₅₀ 5 мкг/мл (тест CV) для фибросаркомы и 2 мкг/мл (тесты CV и МТТ) для мышинной гепатомы. Следует отметить очень высокий уровень генерирования NO у индольного производного **27** (900% на линии НТ-1080 и 300% на линии МG-22А).

Высокую цитотоксичность показали также производные хинолина **17** и индола **26** на линии МG-22А (1 мкг/мл, тест МТТ).

Т а б л и ц а 4

Цитотоксическая активность *in vitro* силанов **15–21***

Со-единение	Линии клеток					
	НТ-1080			МG-22А		
	IC ₅₀ , мкг/мл		NO, CV **	IC ₅₀ , мкг/мл		NO, CV
	CV	МТТ		CV	МТТ	
15	44	77	31	35	24	91
16	27	35	500	25	18	83
17	24	36	83	3	1	500
18	27	36	150	28	14	73
19	57	***	28	87	21	14
20	42	50	100	11	13	500
21	***	***	13	***	***	13
26	9	14	250	3	1	200
27	5	11	900	2	2	300

* IC₅₀ – концентрация, обеспечивающая гибель 50% клеток; CV – окрашивание кристаллическим фиолетовым; МТТ – окрашивание бромидом 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия.

** NO концентрация, % (CV окрашивание).

*** Отсутствует цитотоксическая активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian 200 Mercury (200 и 50 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт гексаметилдисилоксан. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре GC-MS HP 6890 с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. ГЖХ анализ проводили на хроматографе Chrom-5 с пламенно-ионизационным детектором и стеклянной колонкой (1.2 × 3 мм), заполненной 5% OV-101 на Chromosorb W-HP (80–100 меш). Газ-носитель азот (60 см³/мин). Температуру анализа варьировали в пределах 180–250 °С в зависимости от состава реакционной смеси. Тиофенол (**1**), 2-меркаптопиридин (**2**), 2-меркаптохинолин (**3**), 2-меркаптопиримидин (**4**), 2-меркапто-1-метилимидазол (**5**), 2-меркаптобензоксазол (**6**), 2-меркаптобензотиазол (**7**) и 18-краун-6 (Acros) использовали без дополнительной очистки. Пропаргилбромид и триметилхлорсилан перед работой перегоняли. 3-Меркаптоиндол получали из индола в системе иод–KI–NH₂CSNH₂–H₂O, как описано в литературе [30]. Диэтиловый эфир и ТГФ перегоняли над натрием и бензофеноном.

Общая методика получения гетарил(пропаргил)сульфидов (8–14, 23). К суспензии 20 ммоль тиола **1–7**, **22**, 0.132 г (0.5 ммоль) 18-крауна-6, 4.14 г (30 ммоль) порошкообразного K₂CO₃ в 20 мл толуола добавляют 2.7 мл (30 ммоль) бромистого пропаргила. Реакционную смесь перемешивают 4–10 ч при 20 °С, фильтруют, фильтрат упаривают на ротационном испарителе. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент гексан–этилацетат в различных соотношениях) и получают соединения **8–14, 23** (см. табл. 1–3).

Общая методика получения 3-(гетарилтио)-1-пропинил(триметил)силанов (15–21). К раствору 10 ммоль гетарил(пропаргил)сульфида **8–14** в 40 мл сухого диэтилового эфира при 0 °С добавляют 4.4 мл (11 ммоль), 2.5 М раствора *n*-BuLi в гексане и реакционную смесь перемешивают 3 ч при 20 °С в атмосфере азота. Потом добавляют 1.9 мл (15 ммоль) триметилхлорсилана и реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), органический слой сушат MgSO₄, эфир упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент гексан–этилацетат в различных соотношениях). В результате получают соединения **15–21** (см. табл. 1–3).

Силилирование 3-(2-пропинил)тиоиндола (23). 3-(3-Триметилсиллил-2-пропинил)-тиоиндол (26) и 3-[1,3-бис(триметилсиллил)-2-пропинил]тиоиндол (27). К раствору 1.03 г (5.5 ммоль) соединения **23** в 50 мл тетрагидрофурана при 0 °С добавляют 4.0 мл (10 ммоль), 2.5 М в гексане) *n*-BuLi и реакционную смесь перемешивают 3 ч при 20 °С в атмосфере азота. Потом добавляют 1.74 мл (13.6 ммоль) триметилхлорсилана и реакционную смесь кипятят в течение 3 ч, промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), органический слой сушат MgSO₄, эфир упаривают при пониженном давлении. Остаток, состоящий из соединений **24** и **25**, очищают колоночной хроматографией (элюент гексан–этилацетат, 10 : 1). В результате получают соединения **26** (0.25 г, выход 18%) и **27** (0.40 г, 22%) (см. табл. 2, 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Абеле, К. Рубина, Р. Абеле, И. Слейкша, Э. Лукевиц, *XГС*, 1197 (1999).
2. F. P. Invidiata, S. Grimaudo, P. Giammanco, L. Giammanco, *Farmaco*, **46**, 1489 (1991); *Chem. Abstr.*, **116**, 187514 (1992).
3. Varvaresou, A. Papadaki-Valiraki, Th. Siatra-Papastakoudi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 861 (1996).
4. K. Tomita, K. Chiba, S. Kashimoto, K. Shibamori, Y. Tsuzuki, PCT Int. Appl. WO Pat. 9534559; *Chem. Abstr.*, **124**, 289559 (1996).
5. M. Gielen, A. Bouhdid, E. R. T. Tiekink, D. de Vos, R. Willem, *Metal Based Drugs*, **3**, 75 (1996).
6. A. Gangjee, Y. Zhu, S. F. Queener, *J. Med. Chem.*, **41**, 4533 (1998).
7. A. P. Krapcho, S. N. Haydar, S. Truong-Chiott, M. P. Hacker, E. Menta, G. Beggolin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 305 (2000).
8. J. P. Dumas, T. K. Joe, H. C. E. Kluender, W. Lee, D. Nagarathnam, R. N. Sibley, N. Su, S. J. Boyer, J. A. Dixon, PCT Int. Appl. WO Pat. 0123375; *Chem. Abstr.*, **134**, 266326 (2001).

9. Y. Tsuzuki, K. Chiba, K. Hino, *Tetrahedron: Asymm.*, **12**, 1793 (2001).
10. W. O. Foye, S. H. An, T. J. Maher, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 1168 (1984).
11. D. T. Chu, J. J. Plattner, L. Klein, L. L. Shen, Eur. Pat. 424802; *Chem. Abstr.*, **115**, 136090 (1991).
12. Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda, N. Yagi, T. Yoshida, T. Suzuki, Jpn. Pat. 04117388; *Chem. Abstr.*, **117**, 111597 (1992).
13. Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda, T. Yoshida, Y. Yamamoto, M. Ueshima, Jpn. Pat. 0570467; *Chem. Abstr.*, **119**, 139203 (1993).
14. Y. Ito, H. Kato, S. Yasuda, T. Yoshida, Y. Yamamoto, Jpn. Pat. 04356491; *Chem. Abstr.*, **119**, 95504 (1993).
15. Y. H. Choi, A. Park, F. J. Schmitz, I. van Altona, *J. Natur. Prod.*, **56**, 1431 (1993).
16. M. Flores, A. Francesch, P. Gallego, J. L. Chicharro, M. Zarzuelo, C. Fernandez, I. Manzanares, PCT Int. Appl. WO Pat. 0177115; *Chem. Abstr.*, **135**, 304055 (2001).
17. K. W. Bair, Can. Pat. 2012626; *Chem. Abstr.*, **117**, 26549 (1992).
18. J. H. Van Maarseveen, P. H. H. Hermkens, E. De Clercq, J. Balzarini, H. W. Scheeren, C. G. Kruse, *J. Med. Chem.*, **35**, 3223 (1992).
19. J. J. Bhatt, B. R. Shah, H. P. Shah, P. B. Trivedi, N. K. Undavia, N. C. Desai, *Indian J. Chem.*, **33B**, 189 (1994).
20. S. Ikeda, U. Kimura, T. Ashizawa, K. Gomi, H. Saito, M. Kasai, J. Kanazawa, K. Sasaki, E. Nukui, M. Okabe, S. Sato, US Pat. 5952355; *Chem. Abstr.*, **131**, 228646 (1999).
21. C. Chin, R. L. Tolman, M. Q. Nguyen, R. Holcomb, PCT Int. Appl. WO Pat. 0102394; *Chem. Abstr.*, **134**, 86237 (2001).
22. R. C. Schnur, R. J. Gallaschun, D. H. Singleton, M. Grissom, D. E. Sloan, P. Goodwin, P. A. McNiff, A. F. J. Fliri, F. M. Mangano, *J. Med. Chem.*, **34**, 1975 (1991).
23. E.-S. A. Ibrahim, A.-M. M. E. Omar, M. A. Khalil, *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1348 (1980).
24. J. Okada, K. Nakano, H. Miyake, S. Yasufuku, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 91 (1982).
25. K. Tsujihara, N. Harada, M. Oohashi, T. Kashida, K. Oda, Jpn. Pat. 05194517; *Chem. Abstr.*, **120**, 164209 (1994).
26. E. Lukevics, L. Ignatovich, *Appl. Organometal. Chem.*, **6**, 113 (1992).
27. K. Rubina, E. Abele, P. Arsenyan, R. Abele, M. Veveris, E. Lukevics, *Metal Based Drugs*, **8**, 85 (2001).
28. X. Филипова, Ю. Л. Фролов, Г. С. Лиашенко, В. Б. Модонов, Н. А. Иванова, И. Д. Халихман, М. Г. Воронков, Н. С. Вязанкин, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1847 (1986).
29. J. B. Baudin, S. A. Julia, R. Lorne, *Bull. soc. chim. France*, 440 (1992).
30. R. L. N. Harris, *Org. Synth.*, **53**, 1834 (1973).

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

Поступило в редакцию 07.05.2002