

Шести- и семичленные 1-окса-4-аза-2-силацикланы и родственные соединения. Синтез, химические свойства и биологическая активность

**А. В. Курочка, А. С. Лосев, Е. А. Негребецкая, О. А. Замышляева, Вад. В. Негребецкий,
Е. П. Крамарова, А. Г. Шипов, Ю. И. Бауков**

АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ КУРОЧКА— кандидат медицинских наук, заместитель начальника кафедры военной и экстремальной медицины Российского государственного медицинского университета (РГМУ). Область научных интересов: экспериментальная фармакология и экспериментальная токсикология, фармакологическая коррекция физической работоспособности при сложных условиях деятельности.

АЛЕКСАНДР СЕМЕНОВИЧ ЛОСЕВ— кандидат медицинских наук, научный консультант фармацевтической фирмы ООО «ИНТЕРКЭР». Область научных интересов: фармакология экстремальных состояний.

ЕЛИЗАВЕТА АЛЕКСАНДРОВНА НЕГРЕБЕЦКАЯ— кандидат химических наук, ассистент кафедры общей и биоорганической химии (ОБОХ) РГМУ. Область научных интересов: синтез и изучение биологической активности кремнийорганических соединений.

ОКСАНА АНАТОЛЬЕВНА ЗАМЫШЛЯЕВА— научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории (ПНИЛ) биологически активных соединений РГМУ. Область научных интересов: синтез кремнийорганических соединений.

ВАДИМ ВИТАЛЬЕВИЧ НЕГРЕБЕЦКИЙ— кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры ОБОХ РГМУ. Область научных интересов: ядерный магнитный резонанс, стереохимическая жесткость органических производных кремния, германия и олова.

ЕВГЕНИЯ ПЕТРОВНА КРАМАРОВА— кандидат химических наук, старший научный сотрудник ПНИЛ биологически активных соединений РГМУ. Область научных интересов: синтез органических производных кремния и германия.

АЛЕКСАНДР ГЕННАДЬЕВИЧ ШИПОВ— доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ПНИЛ биологически активных соединений РГМУ. Область научных интересов: химия органических производных кремния, германия и олова, квантово-химические расчеты.

ЮРИЙ ИВАНОВИЧ БАУКОВ— доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой ОБОХ РГМУ. Область научных интересов: химия органических производных кремния, германия и олова.

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1, РГМУ, E-mail baukov.rgmu@mtu-net.ru

В обзоре рассмотрены методы синтеза, особенности строения, химические свойства и результаты исследования биологической активности шести- и семичленных 1-окса-4-аза-2-силацикланов и родственных соединений — 4-ацил-2-силаморфолинов, 2-сила-5-морфолинонов, 4-ацил-2,6-дисиламорфолинов, 1-окса-4-аза-2-силагептанов, 1-окса-4-аза-2-силабензоциклогептан-5-онов и 4-ацил-2,6-дисилапиперазинов.

Важное биологическое значение кремния и его соединений, обладающих широким спектром биологической активности, общеизвестно [1–3]. Интенсивное развитие исследований в этой области привело к созданию на стыке химии и медицины нового перспективного научного направления — биокремнийорганической химии [1, 4].

К настоящему времени одним из наиболее изученных классов органических производных кремния являются гетероциклические соединения, содержащие Si в качестве гетероатома, — силацикланы [5]. Наибольший интерес из них представляют силацикланы с дополнительными гетероатомами, в частности атомами

кислорода [6, 7] и азота [7–9] в цикле, в связи с перспективами использования их в фармакологии и сельском хозяйстве, а также в качестве удобных полупродуктов для получения часто труднодоступных другими методами веществ.

Начиная с 1993 г., нами разрабатывается оригинальная стратегия синтеза новых типов силацикланов — 1-окса-4-аза-2-силацикланов, включающая гетероциклизацию O-триметилсилильных (ТМС) производных N-ацилколамидов, 3-ацетиламинопропанола, замещенных и незамещенных 2-гидроксиамидов карбоновых и амидов o-фенолкарбоновых кислот под действием хлорметилхлорсиланов [10, 11]. Особенностью этих синтезов является промежуточное образование соединений пентакоординированного кремния, которые затем претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию. Выбор в качестве объектов исследования производных молочной, миндальной, пантоевой, изоникотиновой, γ-гидроксимасляной кислот, 2-аминоэтанола и подобных соединений был обусловлен их известной «фармакофорностью».

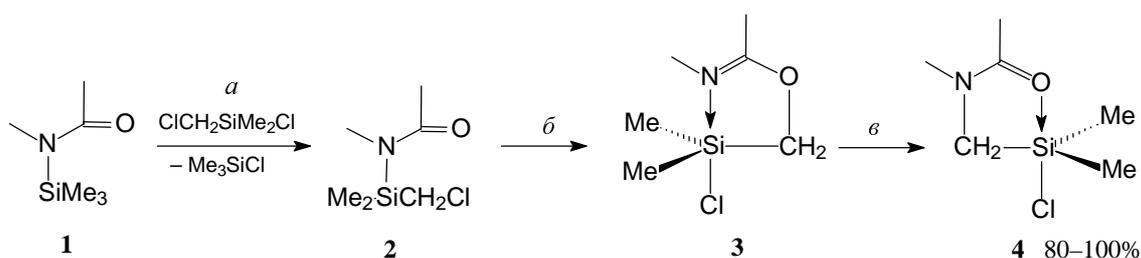


Схема 1

Отметим, что соединения гиперкоординированного кремния в последние годы стали объектами интенсивных исследований в связи с их определяющей ролью как интермедиатов в реакциях нуклеофильного замещения у тетраэдрического атома Si, а также их интересными структурными особенностями, неожиданными биологическими свойствами и, часто, высокой реакционной способностью. Последнее — повышенная реакционная способность соединений пентакоординированного кремния [12–14] по сравнению с соответствующими тетраэдрическими аналогами — привлекает, в частности, возможностью применения их в синтетических целях. Темой настоящего обзора является обсуждение нового подхода к использованию «необычной» реакционной способности соединений пентакоординированного Si — их применение в качестве субстратов в реакциях циклоконденсации.

Синтез 1-окса-4-аза-2-силацикланов

Основная стратегия синтеза заключается в N-хлорсиллилметилировании (как правило, N-диметилхлорсиллилметилировании) амидов карбоновых кислот, содержащих в радикале кислоты или/и заместителе у атома азота дополнительную функциональную группу (ОН). Термически неустойчивые продукты N-хлорсиллилметилирования, содержащие пентакоординированный атом Si, претерпевают термическое разложение с выделением триметилхлорсилана в ходе фракционирования, что приводит к кремнийсодержащим гетероциклам с фрагментом OSiCH₂N — 1-окса-4-аза-2-силацикланам.

N-Диметилхлорсиллилметилирование амидов карбоновых кислот. К началу рассматриваемых в обзоре исследований N-диметилхлорсиллилметилирование амидов и родственных соединений, не содержащих дополнительных нуклеофильных центров, было изучено достаточно подробно (см., например, обзор [15] и цитированную там литературу). Немногочисленными примерами аналогичных процессов с последующим участием дополнительного нуклеофильного центра субстрата могут служить реакции силилированных производных ацетилгидразинов и ацетилгидразонов с диметилхлорметилхлорсиланом ClCH₂SiMe₂Cl и родственными соединениями [9, 15].

В принципе, N-диметилхлорсиллилметилирование амидов осуществляют двумя основными способами: 1) взаимодействием N-TMS производных амидов с

ClCH₂SiMe₂Cl и 2) реакцией последнего с амидом в присутствии основания.

К настоящему времени механизм N-диметилхлорсиллилметилирования амидов через их N-TMS производные **1** можно считать установленным (схема 1) [15]. Методом ЯМР-мониторинга показано, что первой стадией реакции является пересилилирование с выделением триметилхлорсилана (схема 1, стадия *a*). Оно завершается за несколько минут даже при низких температурах (–60 ÷ –80 °С). N-Диметил-(хлорметил)силильные интермедиаты **2** были обнаружены лишь при пониженных температурах. Но уже при –20 ÷ –30 °С в условиях кинетического контроля они претерпевают внутримолекулярное O-алкилирование с образованием продуктов O-диметилхлорсиллилметилирования **3**, сопровождающееся миграцией хлора от атома углерода к атому кремния (стадия *b*).

При последующем повышении температуры (0–25 °С) продукты O-силлилметилирования **3** в условиях термодинамического контроля внутримолекулярно изомеризуются в продукты N-диметилхлорсиллилметилирования — (O–Si)-хелатные N-(диметилхлорсиллилметил)амиды **4** (стадия *c*). На основании результатов рентгеноструктурного анализа (РСА) [16, 17] атом Si в соединениях **4** имеет тригонально-бипирамидальную (ТБП) конфигурацию с атомами O и Cl в аксиальных положениях. Пентакоординация атома Si в термодинамически относительно менее стабильных продуктах O-диметилхлорсиллилметилирования установлена на основании данных ЯМР ²⁹Si [15].

Другим способом N-диметилхлорсиллилметилирования амидов служит взаимодействие ClCH₂SiMe₂Cl непосредственно с амидами карбоновых кислот в присутствии акцептора HCl (Et₃N) (схема 2, реакция *a*) [18, 19]. Несколько более жесткие условия реакции в этом случае исключают возможность использования ЯМР-мониторинга, однако нет сомнения в том, что последовательность стадий и здесь аналогична приведенной на схеме 1. Препаративно более удобным вариантом N-диметилхлорсиллилметилирования является

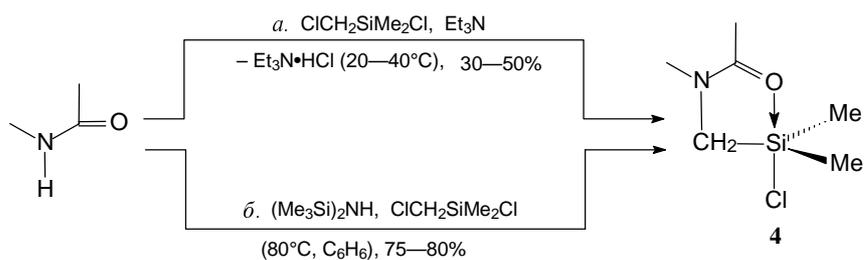


Схема 2

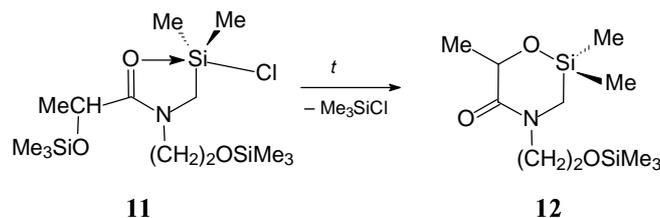
однореакторный синтез с использованием системы гексаметилдисилазан—диметилхлорметилхлорсилан (схема 2, уравнение б), совмещающий в одном реакционном сосуде процессы N-триметилсилилирования и N-диметилхлорсиланметилирования [20].

Шестичленные силиацкланы — 2-сила-5-морфолиноны и 4-ацил-2-силаморфолины. По данным ИК-мониторинга прямое N-диметилхлорсиланметилирование O-TMC-производных N-метиламидов молочной (5a) и миндальной (5b) кислот, O,O'-бис-TMC-производного N-метиламида пантоевой кислоты (5c) под действием ClCH₂SiMe₂Cl в присутствии триэтиламина в бензоле протекает за несколько часов и приводит к маслам, представляющим собой по спектральным данным неочищенные пентакоординированные хлорсиланы 6a—c. Последние при фракционировании перегонкой в вакууме претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию с отщеплением триметилхлорсилана и образованием практически неизвестных ранее типов силиацкланов — 2-сила-5-морфолинонов 7a—c (схема 3) [10, 21, 22].

Аналогичным образом протекает взаимодействие O-TMC- и O,O'-бис-TMC-производных N-ацетилколамида (8a), N-(1-гидрокси-2-бутил)амида уксусной кислоты (8b), коламидов изоникотиновой (8c) и γ-гидроксимасляной (8d) кислот с ClCH₂SiMe₂Cl и Et₃N. Фракционирование нестабильных проме-

жуточных хлоридов 9a—d дает 4-ацил-2-силаморфолины 10a—d (схема 4) [21].

Следует отметить региоселективный характер циклизации промежуточного хлорида 9d до шестичленного силиацклана 10d без участия γ-Me₃SiO-группы. При термической циклизации хлорсилана 11, полученного из O,O'-бис-TMC-производного лактилколамида, также наблюдалась высокая региоселективность — с выходом 63% был выделен единственный продукт циклизации 2-сила-5-морфолинон 12. Таким образом, Me₃SiCl образовался за счет отщепления Me₃Si-группы из триметилсилоксигруппы радикала кислоты, а не фрагмента коламида [21].

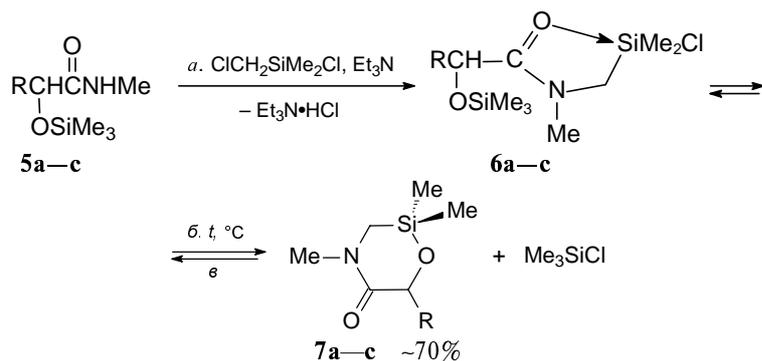


Направление процесса здесь определяется большей кислотностью OH-группы лактильного остатка по сравнению с OH-группой коламинового фрагмента. Следствием этого является большая подвижность триметилсилильной группы в лактильном остатке, что согласуется с данными о большей легкости замещения атома хлора у пентакоординированного атома Si на RO-группу в реакциях с O-TMC-производными спиртов, фенолов, карбоновых и сульфокислот ROSiMe₃ с увеличением кислотности соответствующего OH-соединения [23].

На примере получения 2-сила-5-морфолинона 7a и 4-ацил-2-силаморфолина 10a было установлено, что получение соответствующих силиацкланов можно упростить путем применения метода прямого N-силилметилирования системой (Me₃Si)₂NH—ClCH₂SiMe₂Cl (схема 2, уравнение б). В этом случае можно прямо использовать соединения со свободной OH-группой без их предварительного силилирования [21].

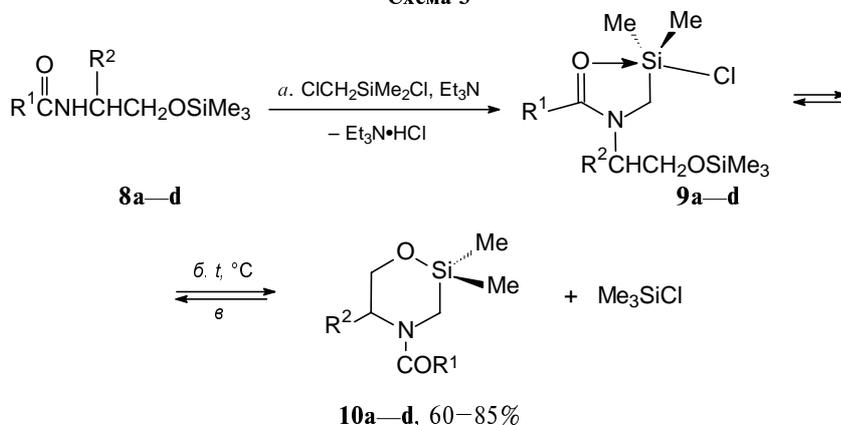
Общий характер реакции гетероциклизации через промежуточное N-хлорсиланметилирование функционально замещенных амидов подтвержден получением 4-ацетил-2,2-диметокси-2-силаморфолина 13 (схема 5) при использовании хлорметилтрихлорсилана ClCH₂SiCl₃ в реакции с O-TMC-N-ацетилколамином в присутствии триэтиламина с последующей обработкой реакционной смеси метанолом [11].

Необходимо отметить, что два представителя 4-ацил-2-силаморфолинов, соединения 14 и 15 (схема 5), были описаны при исследовании



R = Me (5a—7a), Ph (5b—7b), Me₃SiOCH₂CMe₂ (5c—7c)

Схема 3



R¹ = Me (8a,b—10a,b), 4-пиридил (8c—10c), Me₃SiO(CH₂)₃ (8d—10d)
R² = H (8a,c,d—10a,c,d), Et (8b—10b)

Схема 4

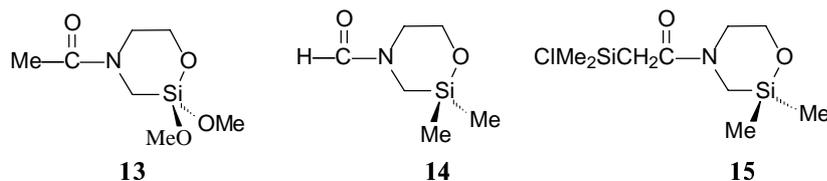
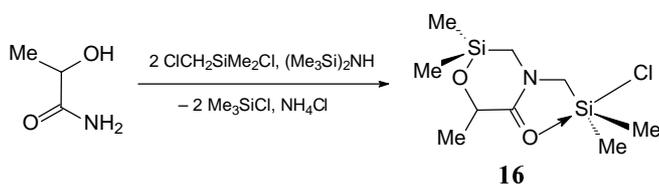


Схема 5

взаимодействия $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ с O,N-бис-ТМС-производным N-(2-гидроксиэтил)амида муравьиной и с трис-ТМС-производным N-(2-гидроксиэтил)амида карбаминной кислот соответственно [24].

При обработке незамещенного амида молочной кислоты избытком системы $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}-\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ образуется 2-сила-5-морфолинон **16**, содержащий, помимо тетракоординированного, также пентакоординированный атом кремния:



Наличие координационного связывания $\text{O} \rightarrow \text{Si}$ в промежуточных нестабильных хлоридах **6a–c**, **9a–d** и **11**, соединения **16**, а также хлоридах — предшественниках других шести- и семичленных 1-окса-4-аза-2-силацикланов (см. ниже), констатировано на основании присутствия в их ИК спектрах двух полос поглощения в области $1500\text{--}1700\text{ см}^{-1}$ при $1600\text{--}1605$ и $1515\text{--}1520\text{ см}^{-1}$, характерных для $(\text{O}-\text{Si})$ -хелатных соединений [18, 19] и сильнополюсных сигналов пентакоординированного кремния (см. таблицу) в спектрах ЯМР ^{29}Si ($-30 \div -40$ м.д.) [15, 19]. Силацикланы **7a–c**, **10a–d**, **16** и другие (см. ниже) характеризуются полосой поглощения при $\sim 1640\text{ см}^{-1}$ (NCO) в ИК спектрах и обычным для тетракоординированного атома кремния с аналогичным окружением значением δ_{Si} $\sim 10\text{--}13$ м.д. в спектрах ЯМР ^{29}Si (см. таблицу) [15].

Основным отличием спектров ЯМР ^1H 2-сила-5-морфолинонов **7a–c**, **12** от спектров 4-ацил-2-силаморфолинов **10a–d** является наличие в спектрах последних при комнатной температуре парных сигналов всех групп протонов в соотношении $\sim 2 : 3$. Это

указывает на существование 4-ацил-2-морфолинов **10a–d** в виде двух ротамеров, что обусловлено затрудненным вращением вокруг амидной связи. Рассчитанные при температуре коалесценции сигналов ацильных групп в спектрах ЯМР ^1H значения свободной энергии активации для соединений **10a,b** составили 17,3 и 16,8 ккал/моль соответственно, что согласуется с известными данными о барьерах вращения вокруг амидной связи [25].

4-Ацил-2,6-дисиламорфолины. Взаимодействие незамещенных амидов карбоновых кислот с системой $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}-(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ при избытке последней приводит (вероятно через промежуточные продукты моно-N-диметилхлорсилилметилирования **17**) к N,N-бис(диметилхлорсилилметил)амидам (**18**), гидролиз которых раствором NaHCO_3 протекает количественно с образованием продуктов внутримолекулярной циклоконденсации — 4-ацил-2,6-дисиламорфолинов (**19**) (схема 6) [21, 26, 27].

Препаративно реакцию удобно проводить в одноконтурном варианте без выделения промежуточных продуктов. Соединение **19f** и его аналог с фрагментом капролактама синтезированы независимым способом — алкилированием соответственно 1-ТМС-2-пирролидона и 1-ТМС-пергидро-2-азепинона дисиламорфолином **19e**. Гидролиз заведомого дихлорида **18b** ($\text{R} = \text{Me}$) привел к дисиламорфолину **19b** с выходом 92%.

Преимущество одноконтурного варианта N-диметилхлорсилилметилирования продемонстрировано также на примере синтеза азотистых аналогов дисиламорфолинов **19** — соответствующих 4-ацил-2,6-дисилапиперазинов [28]. При этом промежуточные дихлориды **18a** ($\text{R} = \text{H}$) и **18b** обрабатывают аммиаком или первичными аминами.

Отметим, что Ковальским и Лазоцким в результате гидролиза продукта реакции N,O-бис(триметилсилил)ацетамида с $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ был получен дисиламорфолин **19b**, описанный, однако, основываясь на неверно установленном строении исходного дихлорида **18b**, как 3,3,5,5-тетраметил-4-ацетил-3,5-дисиламорфолин [29].

Строение 4-ацил-2,6-дисиламорфолинов **19**, как и в случае обсуждавшихся выше 4-ацил-2-силаморфолинов **10**, установлено на основании данных ИК- и ЯМР-спектроскопии. Особенность спектров ЯМР ^1H дисиламорфолинов **19** — неэквивалентность двух Me_2Si -групп и двух CH_2 -групп дисиламорфолинового цикла, вызванная затрудненным вращением вокруг амидной связи. Структура дисиламорфолина **19a** подтверждена РСА [27].

Некоторые дисиламорфолины, в частности соединения **19b,c**, при хранении претерпевают олигомеризацию; при растворении этих образцов наблюдается деполимеризация, что зафиксировано на основании данных криоскопии и спектров ЯМР ^1H [21]. Заметим, что возможность самопроизвольной олигомеризации и по-

Таблица

Сравнение химических сдвигов пента- и тетракоординированного кремния в спектрах ЯМР ^{29}Si пентакоординированных хлорсиланов и 1-окса-4-аза-2-силацикланов (CDCl_3)

Соединение (хлорсилан)	Спектр ЯМР ^{29}Si , δ , м.д.	Соединение (силациклан)	Спектр ЯМР ^{29}Si , δ , м.д.
6a	-36,2	7a	10,98
6b	-34,8	7b	12,57
9a	-38,7	10a	9,2, 11,6
16	-37,6	16	10,56
24	-39,7	23	7,64
27	-36,86	27	30,49

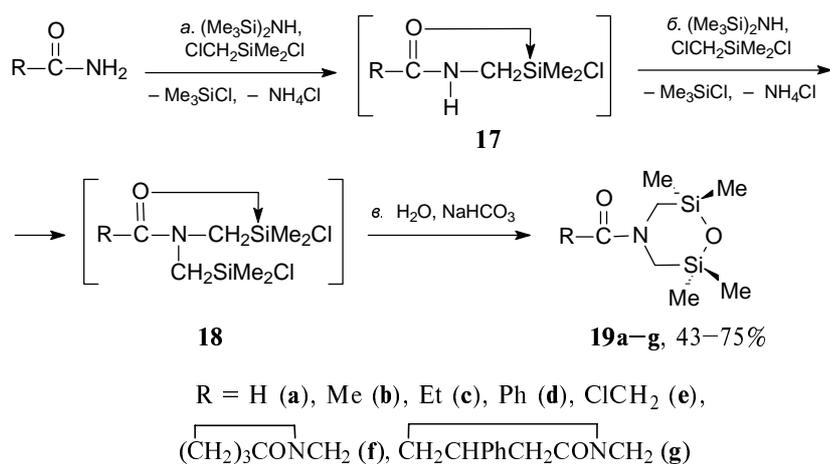


Схема 6

лимеризации 1-окса-2-силацикланов различного типа неоднократно обсуждалась в литературе (см. обзор [7]).

Семичленные 1-окса-4-аза-2-силацикланы. Для их получения, как было установлено на примере производного салициламида **20**, можно применять все варианты N-диметилхлорсилметилирования (схема 7, реакции *a*, *b* и *в*) [10, 30, 31]. Лучший результат (выход 82%) дает одnoreакторный синтез с использованием системы $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}-(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ (реакция *в*).

Строение промежуточного хлорида **21** установлено на основании ИК и ЯМР спектров, а также превращением в реакции с метилмагниййодидом в N-три-метилсилметил-N-метилсалициламид **22**. В реакции *a* методом ИК-мониторинга удалось также констатировать при комнатной температуре образование нестабильного продукта O-диметилхлорсилметилирования типа **3** (см. схему 1). Его время полупревращения в хлорид **21** в этих условиях составляет ~10 минут.

В аналогичном эксперименте с использованием вместо $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ его германиевого аналога, $\text{ClCH}_2\text{GeMe}_2\text{Cl}$, из реакционной смеси отгоняется лишь один эквивалент Me_3SiCl . В результате последующего фракционирования был выделен Ge-аналог хлорида **21**, что демонстрирует принципиальное раз-

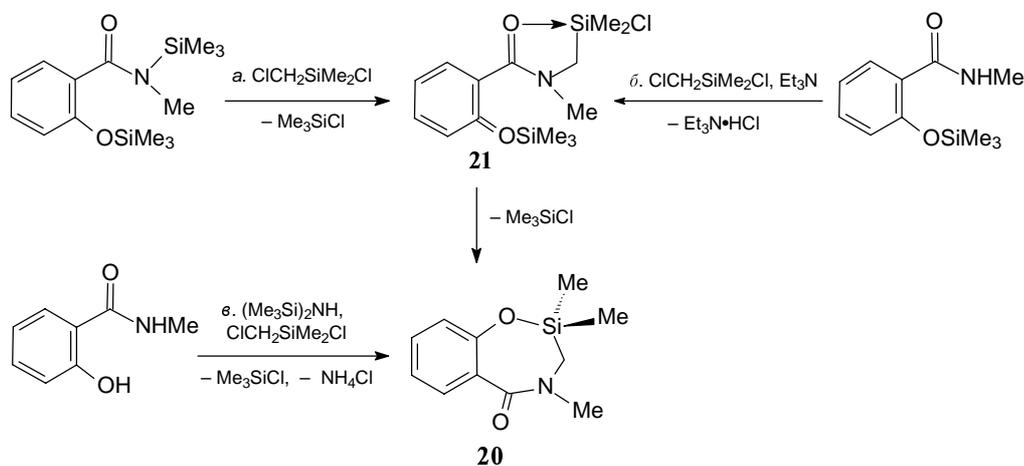
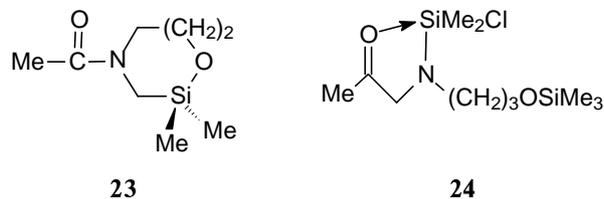


Схема 7

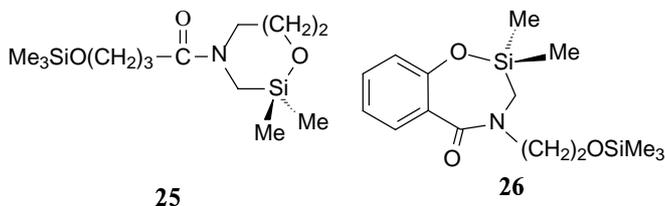
личие в реакционной способности хлорида **21** и его Ge-аналога в реакциях с весьма «слабым» нуклеофильным реагентом, роль которого в данном случае играет внутримолекулярный фрагмент Me_3SiOAr [32].

Синтез семичленного силациклана **23** (через соответствующий нестабильный хлорид **24**) также осуществлен несколькими способами, аналогичными приведенным на схеме 7.

Препаративно наиболее удобно и здесь использование системы $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}-(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ (в реакции с O-TMC-3-ацетиламинопропанолом-1). Несколько худшие результаты дает взаимодействие последнего с $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ в присутствии Et_3N и реакция $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ с O,N-бис-TMC-производным 3-ацетиламинопропанола-1 [33].



Как и в случае шестичленных силацикланов **10d** и **12**, образование семичленных силацикланов **25** и **26** из O,O'-бис-TMC-производных N-(4-гидроксибутирил)-3-аминопропанола-1 и салициколамида и $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ в присутствии Et_3N свидетельствует о высокой селективности циклизации соответствующих промежуточных хлоридов.

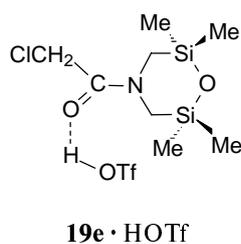
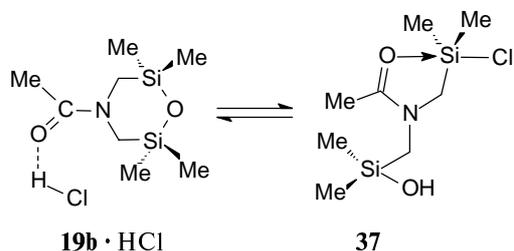


Хемоселективный характер циклизации в ходе синтеза силациклана **26** указывает на отщепление Me_3SiCl от более кислой силилированной фенольной OH-группы исходного соединения [30, 33].

Одновременное формирование силаетероцикла и образование соединения пентакоординированного кремния наблюдается при обработке незамещенного салициламида избытком системы $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}-\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ [31].

Наличие в соединении **27** одновремен-

нированного кремния, для которого предполагается строение силанола **37**. С учетом концентрационной зависимости равновесия, можно предполагать межмолекулярный характер процесса.



Строение аддукта дисиламорфолина **19e** с трифторметансульфокислотой, **19e · HOTf**, подтверждено РСА [27]. Протонирование 4-ацил-2,6-дисиламорфолинов по атому кислорода амидного фрагмента свидетельствует в пользу возможного участия этого атома в реакциях замещения у кремния в 4-ацил-2,6-дисиламорфолинах и 4-ацил-2-силаморфолинах. При этом первичная атака электрофильного реагента, с большой вероятностью, имеет место именно по атому кислорода амидного фрагмента.

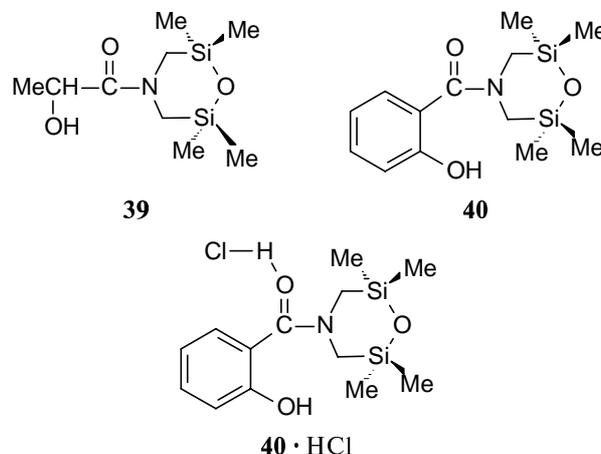
Химическое поведение семичленного силациклана **23** в значительной степени схоже с рассмотренными выше свойствами шестичленных 1-окса-4-аза-2-силацикланов. Так, он легко взаимодействует с триметилхлорсиланом и ацетилхлоридом, давая продукты размыкания силацикла, содержащие пентакоординированный атом кремния [33]. В то же время, в отличие от других 1-окса-4-аза-2-силацикланов, силациклан **26**, атом Si в котором замещает атом водорода фенольного гидроксила, не реагирует с электрофильными реагентами (триметилхлорсиланом, ацетил- и бензоилхлоридом, уксусным ангидридом) при температурах вплоть до 120 °С [31].

Напротив, в некоторых реакциях с нуклеофилами силациклан **26** оказался достаточно активным. В частности, при его обработке метилмагниййодидом был выделен *N*-триметилсиллилметил-*N*-метилсалициламид (**22**) [31]. Гидролиз силациклана **26** при кипячении его раствора в хлороформе с избытком 10% водного раствора карбоната натрия в течение 5 ч не наблюдается, однако проходит при нагревании в 10%-ном водном растворе КОН. Полученный при этом дисилоксан отличается склонностью к дегидратации с превращением в исходный силациклан, что наблюдается при попытке его фракционирования [31].

Наличие дополнительного реакционного центра, пентакоординированного атома кремния, в силацикланах **16** и **27** определяющим образом влияет на их химические свойства. Так, замещение атома хлора на фтор в хлориде **27**, приводящее к фториду **38** с сохра-

нением силацикла, удается осуществить путем последовательной обработки **27** смесью метанола с гексаметилдисилазаном и далее $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Отметим, что в кристаллах хлорида **27** и его фторного аналога **38** обнаружены слабые межмолекулярные взаимодействия $(\text{Si}^{\text{V}}\text{X} \dots \text{Si}^{\text{IV}}(\text{O}))$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{F}$) [31].

Гидролиз силацикланов **16** и **27** в присутствии акцептора HCl (NaHCO_3) приводит к 4-ацил-2,6-дисиламорфолинам **39** и **40** соответственно, содержащим гидроксильную группу в ацильном радикале [31], и в определенной степени напоминает гидролиз или аммонолиз *N,N*-бис(диметилхлорсиллилметил)амидов **18** (см. схему б). Заметим, что дисиламорфолины **39** и **40** могут быть получены и непосредственно из амидов молочной и салициловой кислот однократным способом при действии избытка системы $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}-(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ при нагревании с последующим гидролизом образующихся хлоридов **16** и **27** без их выделения из реакционной смеси.



Гидролиз хлорида **27** в отсутствие акцептора HCl (при его длительном хранении в условиях доступа влаги воздуха), как и в присутствии акцептора HCl, сопровождается расщеплением связи O—Si семичленного силациклана **27** с последующей циклизацией с образованием шестичленного силациклана, что в данном случае приводит к гидрохлориду **40 · HCl**. В последнем, как и в аддуктах **19b · HCl** и **9e · HOTf**, по данным РСА, протонирован атом кислорода амидного фрагмента [31].

Отметим, что в кристаллах дисиламорфолинов **39** и **40** методом РСА обнаружены межмолекулярные H-связи $(\text{C}=\text{O} \dots \text{H}(\text{O}))$, а в кристалле аддукта **40 · HCl** — дополнительные межмолекулярные H-связи с участием фенольной OH-группы гидроксиморфолина и атома хлора молекулы HCl, уже участвующей в другой H-связи, т.е. атом Cl дикоординирован.

Наличие гидроксильной группы в ацильном радикале дисиламорфолина **40** обуславливает определенные отличия в реакционной способности этого соединения от 4-ацил-2,6-дисиламорфолинов **19** [31]. Так, обработка соединения **40** тионилхлоридом приводит к уже обсуждавшемуся хлориду **27**.

Попытка получения фторида **38** из дисиламорфолина **40** и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в достаточно мягких условиях (аналогично получению хлорида **27** с использованием SOCl_2), неожиданно привела к получению (O—В)хелата — 2,6-дисиламорфолина **41** (схема 11, реакция а)

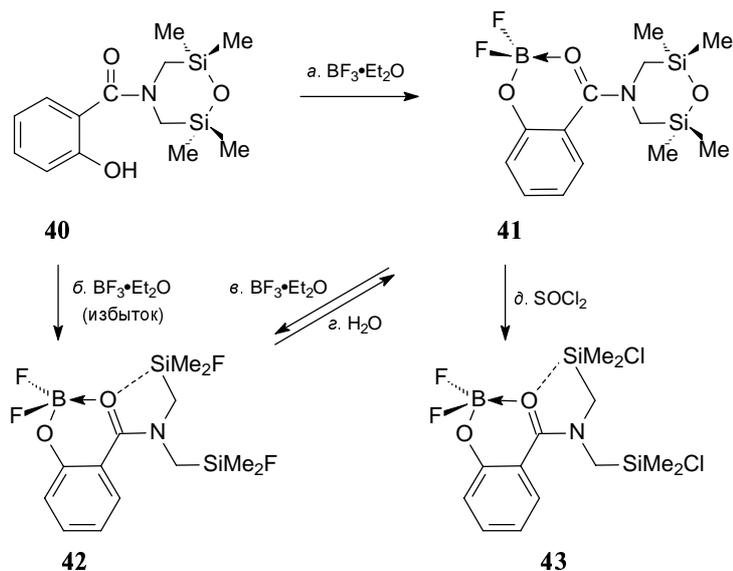


Схема 11

[34]. Увеличение количества $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ и более жесткие условия реакции способствуют получению тетрафторида **42** (реакция *б*). Его образование, видимо, связано с двумя последовательно протекающими процессами: 1) борирование по гидроксильной группе с образованием (O—B)хелата **41** и 2) расщепление силосановой связи дисиламорфолинового цикла до конечного тетрафторида **42** (реакция *в*). Последняя реакция осуществлена отдельно. Отметим, что гидролиз тетрафторида **42** в мягких условиях затрагивает лишь связи Si—F и приводит к исходному (O—B)хелату **41** (реакция *з*).

Размыкание дисиламорфолинового цикла в соединении **41** под действием хлористого тионила также проходит с сохранением (O—B)хелатного фрагмента и приводит к дихлориддифториду **43** (схема 11, реакция *д*).

Особенностью строения соединений **41–43**, по данным РСА, является наличие шестичленного (O—B)хелатного цикла, что указывает на относительно более высокую стабильность такого цикла с координационной связью O→B по сравнению с пятичленным хелатным циклом с O→Si координацией. В кристаллах тетрагалогенидов **42** и **43** имеет место лишь весьма слабое электростатическое взаимодействие между одним из атомов кремния и атомом кислорода амидного фрагмента, уже участвующим в образовании донорно-акцепторной связи с атомом бора; в растворе при комнатной температуре оба атома кремния в тетрафториде **42** по данным ЯМР ^{29}Si тетракоординированы. Таким образом (O—B)хелатный дисиламорфо-

лин **41** представляет интерес в качестве исходного соединения, в продуктах взаимодействия которого с электрофильными реагентами заведомо затруднена реализация пентакоординации Si.

Из других свойств 1-окса-4-аза-2-силацикланов отметим, что шести- и семичленные силацикланы **13** и **28** легко вступают в реакцию переалкоксилирования с триэтаноламином с раскрытием силацикла и образованием неизвестных ранее N-(ω-гидрокси)-алкил-N-ацетиламиносилатранов **44** и **45** [11].

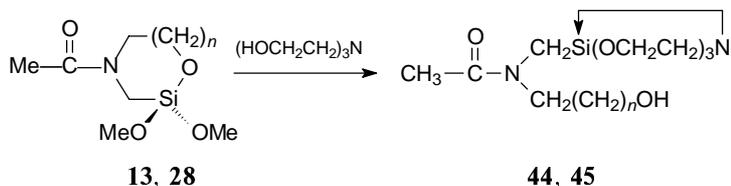
Биологическая активность 1-окса-4-аза-2-силацикланов

Был проведен прогноз спектра биологической активности по 921 виду активности по структурной формуле соединения с использованием программы «Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) 1.901» [35] для выборки из 19 силацикланов, главным образом 2-сила-5-морфолинонов **7**, 4-ацил-2,6-дисиламорфолинов **19**, 4-ацил-2,6-дисилапиперазинов и семичленных силацикланов на основе салициламида. Результаты прогноза указывают на то, что для более чем 90% изученных веществ типичным будет проявление свойств мышечных релаксантов, нейромышечных блокаторов ацетилхолина, антагонистов гонадотропина и ацетилхолина. Ни для одного из этих веществ токсические эффекты не прогнозируются с вероятностью выше 50%, что указывает на то, что они являются достаточно перспективными в качестве базовых структур новых лекарств.

Отметим также, что ряд производных 1-окса-4-аза-2,6-дисиламорфолина запатентованы в качестве миорелаксантов [36], а 4-[(3-метоксифенил)метил]-2,2,6,6-тетраметил-2,6-дисиламорфолин предложен в качестве лекарственного средства с миотонолитическим действием [37].

С целью установления фармакологической перспективности 1-окса-4-аза-2-силацикланов как корректоров адаптационных механизмов проведен первичный биологический скрининг их восьми представителей (соединения **7a–c**, **10a,c,d**, **20**, **26**) [22, 30]. Определение острой токсичности показало, что эти силацикланы могут быть отнесены к малотоксичным соединениям (LD_{50} 400–500 мг/кг, эффективные дозы составляют 1/40–1/10 от LD_{50}). Далее было изучено влияние данных веществ на устойчивость экспериментальных животных к воздействию острой гипобарической гипоксии (ОГБГ) или острого иммерсионного охлаждения (ОИО), на показатели метаболизма, физической работоспособности (ФР) и индивидуального поведения. Изучено также профилактическое и лечебное действие при острой интоксикации фосфорорганическим соединением, причем более углубленное исследование было проведено для 2-сила-5-морфолинонов **7a,b**.

Показано, что ряд соединений увеличивает время жизни мышей в условиях ОГБГ, при этом наблюдаемые антигипоксические эффекты оказались сопоставимыми с действием пираретама и ГАМК. Значимого влияния на продолжительность жизни экспериментальных



$$n = 1 \text{ (13, 44)}, 2 \text{ (28, 45)}$$

животных при ОИО изученные соединения не оказали, слабое положительное действие продемонстрировало лишь соединение **7b**. Исследование влияния силациклянов на ФР показало, что в обычных условиях или на фоне острой интоксикации хлорофосом определенную активность у мышей проявляет соединение **7a**, остальные соединения влияния на ФР не оказывают или угнетают данный показатель. Изучение влияния однократного введения 2-сила-5-морфолинонов **7a,b** на структуру поведения мышей в «открытом поле» показало, что они не оказывают отрицательного влияния на индивидуальное поведение животных. Результаты этих исследований позволяют утверждать, что действие изученных соединений направлено на эмоционально-исследовательскую активность животных. Седативно-транквилизирующее действие их может быть полезным при различных видах стресса и экстремальных воздействий.

После выявления у некоторых 1-окса-4-аза-2-силациклянов определенной биологической активности был проведен сравнительный анализ эффектов этих соединений с эффектами известных препаратов различных фармакологических классов. Предварительные результаты показали, что по своим фармакологическим характеристикам соединение **7a** наиболее близко к этюмерзолу (производное 2-меркаптобензимидазола, антигипоксанта со стресс-протекторным действием), а соединение **7b** — к феназепаму (транквилизатор бензодиазепинового ряда).

Таким образом, исследование биологической активности 1-окса-4-аза-2-силациклянов показало, что данные соединения относятся к малотоксичным и перспективны в плане поиска лекарственных средств с психотропной активностью и корректоров адаптационных механизмов.

Авторы выражают благодарность доктору биологических наук, профессору В.В. Поройкову (НИИ Биомедицинской химии РАМН, Москва) за проведение прогноза биологической активности 1-окса-4-аза-2-силациклянов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевиц Э.Я. Кремний и жизнь. Рига: Зинатне, 1978, 588 с.
2. Воронков М.Г., Дьяков В.М. Силатраны. Новосибирск: Наука, 1978, 206 с.
3. Воронков М.Г., Барышок В.П. Хим.-фармацевт. ж., 2004, № 1, с. 5.
4. Tacke R., Lino H. In: The Chemistry of Organic Silicon Compounds. Eds. S. Patai, Z. Rappoport. Chichester: J. Wiley and Sons, 1989, p. 1144.
5. Лукевиц Э.Я., Пудова О.А., Стуркович Р.Я. Молекулярная структура кремнийорганических соединений. Рига: Зинатне, 1988, с. 24—50.
6. Синтез и свойства силаоксациклоалканов. М.: НИИТЭХИМ, 1979, с. 16—19.
7. Федотов Н.С., Рыбалка И.Г., Козюков В.П. Синтез и свойства кремнийсодержащих лактонов и лактамов. М.: НИИТЭХИМ, 1975, с. 8—9.
8. Дьяков В.М., Орлов Г.И. Средние азотсодержащие силацикляны. М.: НИИТЭХИМ, 1985, 58 с.
9. Кирилин А.Д., Докучаев А.А., Сокова Н.Б., Чернышев Е.А. Изв. АН. Сер. хим., 1999, № 1, с. 169.
10. Шипов А.Г., Крамарова Е.П., Быликин С.Ю. и др. Ж. общ. химии, 1993, т. 63, № 5, с. 1195.
11. Крамарова Е.П., Мамаева Е.А., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Там же, 1993, т. 63, № 6, с. 1435.
12. Chuit C., Corriu R.J.P., Reye C., Yuong J.C. Chem. Rev., 1993, v. 93, № 4, p. 1371.
13. Kost D., Kalikhman I. In: The Chemistry of Organic Silicon Compounds. Eds. Z. Rappoport, Y. Apeloig Chichester: J. Wiley and Sons, 1998, p. 1339.
14. Kira M., Zhang L.C. In: Chemistry of Hypervalent Compounds. Ed. Akiba K., Wiley—VCH, 1999, p. 147—169.
15. Воронков М.Г., Пестунович В.А., Бауков Ю.И. Металлоорг. химия, 1991, т. 4, № 6, с. 1210.
16. Onan K.D., McPhail A.T., Yoder C.H., Hillyard R.W. Chem. Commun., 1978, p. 209.
17. Macharashvili A.A., Shklover V.E., Struchkov Yu.T. e. a. Ibid., 1988, p. 683.
18. Hillyard R.W., Ryan C.M., Yoder C.H. J. Organometal. Chem., 1978, v. 153, № 3, p. 369.
19. Бауков Ю.И., Крамарова Е.П., Шипов А.Г. и др. Ж. общ. химии, 1989, т. 59, № 1, с. 127.
20. Шипов А.Г., Крамарова Е.П., Бауков Ю.И. Там же, т. 64, № 7, с. 1220.
21. Бауков Ю.И., Шипов А.Г., Крамарова Е.П. и др. Ж. орган. химии, 1996, т. 32, № 8, с. 1259.
22. Мамаева Е.А., Агафонова О.В., Негребецкий Вад.В. и др. Хим.-фармацевт. ж., 1994, № 6, с. 26.
23. Артамкина О.Б., Крамарова Е.П., Шипов А.Г. и др. Ж. общ. химии, 1993, т. 63, № 10, с. 2289.
24. Шелудяков В.Д., Шукюров А.Х., Кирилина Н.И. и др. Там же, 1988, т. 58, № 1, с. 93.
25. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. М.: Мир, 1984, с. 266.
26. Крамарова Е.П., Негребецкий В.В., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Ж. общ. химии, 1994, т. 64, № 7, с. 1222.
27. Shipov A.G., Kramarova E.P., Mamaeva E.A. e. a. J. Organometal. Chem., 2001, v. 620, p. 139.
28. Замышляева О.А., Шипов А.Г., Крамарова Е.П. и др. Химия гетероцикл. соедин., 1999, № 8, с. 1077.
29. Kowalski J., Lasocki Z. J. Organometal. Chem., 1976, v. 116, № 1, p. 75.
30. Kurouchka A.V., Afanasova O.A., Losev A.S. e. a. Metal-Based Drugs, 1998, v. 5, № 1, p. 25.
31. Замышляева О.А., Шипов А.Г., Крамарова Е.П. и др. Химия гетероцикл. соедин., 2002, № 1, с. 127.
32. Быликин С.Ю., Крамарова Е.П., Шипов А.Г. и др. Ж. общ. химии, 2001, т. 71, № 8, с. 1401.
33. Шипов А.Г. Автореф. дисс. ... докт. хим. наук, Москва, МГУ им. М. В. Ломоносова, 1998, 48 с.
34. Корлюков А.А., Лысенко К.А., Антипин М.Ю. и др. Изв. АН. Сер. хим., 2004, № 10.
35. Филимонов Д.А., Поройков В.В., Караичева Е.И. и др. Эксперим. и клинич. фармакол., 1995, т. 58, № 2, с. 56.
36. Патент США. 4,528,191, 1985.
37. Negwer M. Organic-chemical drugs and their synonyms (an international survey). Berlin: Akademik Verlag, 1987.