

Э. Лукевиц, А. Заблочкая, И. Сегал, С. Германе, Ю. Попелис

СИЛИЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

9*. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИСИЛАБЕНЗО[5,6]ЦИКЛОГЕКСЕНА

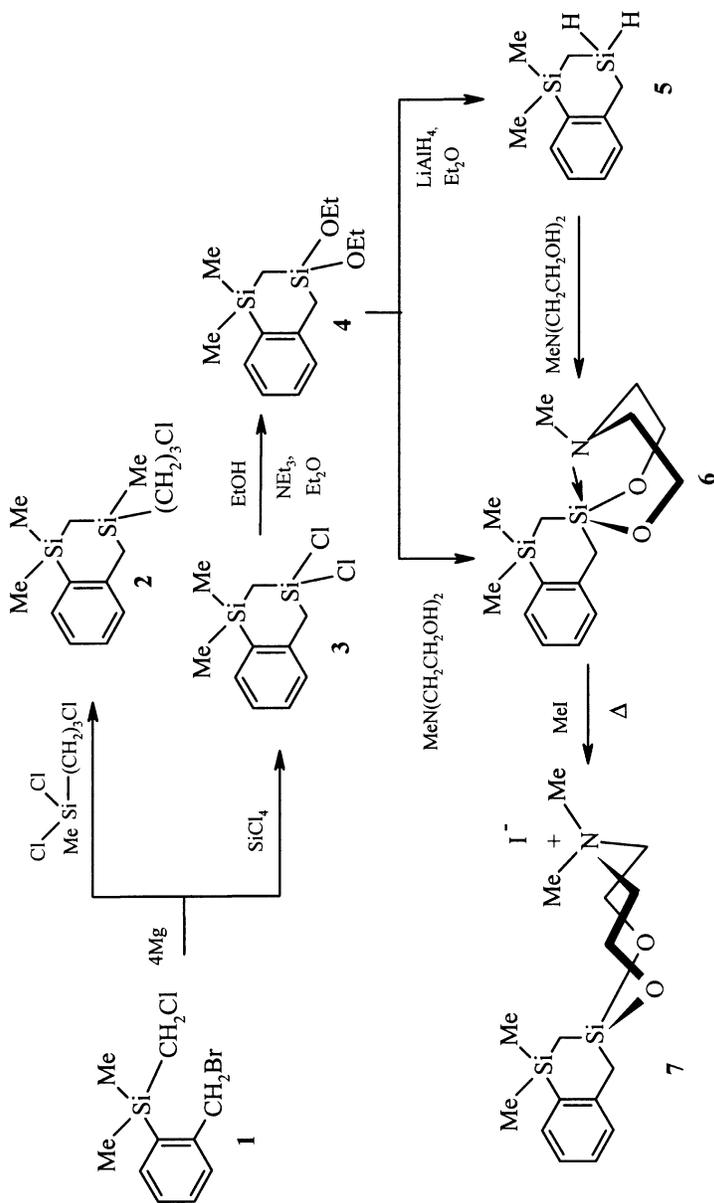
Синтезирован ряд производных 1,3-дисилабензо[5,6]циклогексена исходя из (*o*-бромметилфенил)диметилхлорсилана. На основании данных ЯМР сделан вывод о наличии трансаннулярного взаимодействия N→Si в полученном 3',3',5-триметил-2,8-диокса-5-аза-1-силациклооктан-1-спиро-1'-(1',3'-дисилабензо[4',5']циклогексене). Изучена психотропная активность этого соединения, его иодметилата, а также 1,1,3-триметил-3-(3-хлорпропил)-1,3-дисилабензо[5,6]циклогексена и показано, что они обладают седативным действием.

Ключевые слова: 1,3-дисилабензо[5,6]циклогексен, кремнийорганические соединения, спироцикл, хлорсилан, психотропная активность, трансаннулярное взаимодействие, циклизация, ЯМР ^{29}Si .

Соединения, содержащие тетрагидроизохинолиновый фрагмент, обладают широким спектром биологического действия [2–7]. Включение атома кремния вместо атома углерода в цикл является одним из признанных методов модификации биологически активных веществ, которая способствует увеличению их липофильности, необходимой для лучшего проникновения через липидный слой клеточной мембраны, а также для преодоления гематоэнцефалического барьера в случае соединений, действующих через ЦНС [8]. Ранее нами был получен ряд кремниевых аналогов производных тетрагидроизохинолина с одним атомом кремния вместо атома $\text{C}_{(4)}$ гетероцикла и показано, что они обладают седативным действием [6, 7, 9, 10]. В продолжение этих исследований несомненный интерес представляет введение в молекулу таких аналогов второго атома кремния вместо атома азота и изучение биологической активности продуктов указанной модификации – производных 1,3-дисилабензо[5, 6]циклогексена.

Среди соединений этого ряда известны лишь 1,1,3,3-тетраметил-1,3-дисилабензо[5,6]циклогексен и его тетрахлорзамещенный аналог. Первый был синтезирован гомолитической циклизацией силильных радикалов, образующихся из 2,4,4-триметил-5-фенил-2,4-дисилапентана при нагревании в присутствии пероксида ди-*трет*-бутила [11]. Второй получен обработкой *o*-ксилола дихлорсилиленом, возникающим при разложении полихлорсиланов $\text{Cl}_3\text{Si}(\text{SiCl}_2)_n\text{SiCl}_3$ в газовой фазе [12].

* Сообщение 8 см. [1].



В настоящей работе предложен новый подход к синтезу разнообразных производных 1,3-дисилабензоциклогексена исходя из (*o*-бромметилфенил)диметилхлорметилсилана (**1**) [13]. Возможности синтеза показаны на примерах получения соединений **2–7** (см. схему).

Дисилабензоциклогексены **2** и **3** с выходами 70 и 51% синтезированы взаимодействием димагниевого производного, полученного из силана **1**, с метил(3-хлорпропил)дихлорсиланом или тетрахлорсиланом соответственно. После начала образования реактива Гриньяра в реакционной смеси к ней одновременно прибавлялись силан **1** и соответствующий хлорсилан, таким образом димагниевое производное вступало в реакцию *in situ*, что способствовало образованию продукта циклизации. Такие условия были использованы в работе [14] для синтеза ряда бициклических структур, содержащих один атом кремния.

Дихлордисилабензоциклогексен **3** был далее алкоголизом превращен в соответствующее диэтоксипроизводное **4** (выход 40%), которое затем было полностью восстановлено алюмогидридом лития в эфире до 1,1-диметил-1,3-дисилабензо[5,6]циклогексена (**5**).

Синтез спироциклических производных N-метилдиэтанолamina **6** и **7** представлял особый интерес для выявления предполагаемого координационного взаимодействия между атомами азота и кремния (отмеченного ранее для ряда кремнийсодержащих производных N-метилдиэтанолamina [15]), а также для биоиспытаний этих соединений, поскольку известно, что фрагмент этанолamina – важный структурный элемент ряда биологически активных веществ [7, 16–18].

Триметилзамещенный 2,8-диокса-5-аза-силациклооктан-1-спиро-1'-(1',3'-дисилабензо[4',5']циклогексен) **6** был получен двумя путями: А – дегидроконденсацией соединения **5** с N-метилдиэтанолamiном в эфире без катализатора (выход 58%), Б (более удобный) – перэтерификацией замещенного диэтоксисилана **4** с N-метилдиэтанолamiном в гексане в присутствии гидроксида натрия как катализатора (выход 60%).

Иодметилат **7** получен обработкой соединения **6** иодистым метилом.

Структура синтезированных соединений подтверждена данными спектров ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si и масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР ^{29}Si соединения **6** имеются сигналы -4.52 (атома $^{29}\text{Si}_{(1)}$) и -18.48 м. д. (атома $^{29}\text{Si}_{(3)}$, входящего в спироцикл). В работе [15] методом ЯМР установлено существование трансаннулярного взаимодействия азот–кремний в 1,3-диокса-6-аза-2-силациклооктанах $\text{R}^1\text{R}^2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}$ и показано влияние заместителей у атомов N и Si на силу этого взаимодействия. Одним из факторов, подтверждающих существование указанного взаимодействия является сильнополюсный сдвиг (на $5.8\text{--}9.5$ м. д.) сигнала атома ^{29}Si относительно аналогичного сигнала модельных диэтоксисиланов. Наиболее близким соединению **6** по строению среди изученных азасилациклооктанов является производное диэтанолamina $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NMe}$, химические сдвиги его атома ^{29}Si $\delta -10.1$ м. д., атома ^{29}Si соответствующего диэтоксисилана $\delta -4.3$ м. д. Таким образом, относительно сигналов указанных соединений сигнал атома $^{29}\text{Si}_{(3)}$ соединения **6** смещен в более сильное поле.

Психотропная активность соединений 2, 6 и 7

Номер теста	Тест	Соединение*		
		2	6	7
1	LD ₅₀ , мг/кг	355	5000	355
2	Гипоксическая гипоксия, %**	159.8	106.5	113.7
3	Гипотермия, °С	+1.2 (30')	-1.2 (60')	-1.1 (60')
4	Фенаминовая гиперактивность, %**	76.3 (30')	71.8 (30')	81.3 (30')
		59.7 (60')	108.3 (60')	59.0 (60')
5	Гексеналовый наркоз, %**	140.0	152.3	91.3
6	Этаноловый наркоз, %**	81.1	106.5	188.9
7	Коразоловые судороги, % (клонические/тонические)**	129.0/136.0	161.0/115.5	128.7/199.7
8***	Условный рефлекс пассивного избегания, с	132.5 (84.9)	147.8 (76.8)	137.3 (76.8)
9***	Ретроградная амнезия, %	83.3 (63.3)	83.3 (33.3)	83.3 (33.3)
10	Порсолт, %**	101.8	156	49.1

*Результаты статистически достоверные ($p \leq 0.05$), за исключением значений выделенных курсивом.

**Контроль, %: 100.

***В скобках приведены контрольные данные.

В спектре ЯМР ²⁹Si иодметилата 7 имеются два сигнала: -4.35 (атома ²⁹Si₍₁₎) и -0.66 м. д. (атома ²⁹Si₍₃₎). Таким образом, сигнал атома ²⁹Si₍₃₎ соединения 7 смещен в более слабое поле относительно сигнала ²⁹Si₍₃₎ основания 6. Аналогичное смещение наблюдалось ранее в случае иодметилата [Me₂Si(OCH₂CH₂)₂N⁺Me₂]Γ (δ_{Si} -1.4 м. д.) по сравнению с исходным амином (δ_{Si} -10.1 м. д.) и было объяснено влиянием положительно заряженной группы N⁺Me₂ [15]. Все вышеприведенные данные подтверждают предположение о наличии N→Si взаимодействия в спироциклическом соединении 6. Это косвенно подтверждает и невысокий выход (39%) его иодметилата 7 даже при нагревании.

Для синтезированных производных дисилабензоциклогексена 2, 6 и 7 была определена острая токсичность и изучена психотропная активность по ряду тестов. Полученные результаты приведены в таблице.

Спиросоединение 6 практически нетоксично (LD₅₀ 5000 мг/кг), в то время как токсичность его иодметилата 7, а также дисилабензоциклогексена 2 на порядок больше и ее можно отнести к умеренной (LD₅₀ 355 мг/кг).

Данные таблицы свидетельствуют о том, что изученные соединения обладают седативным действием. Все они являются антагонистами фенамина, а также проявляют выраженную противосудорожную активность и оказывают заметное влияние на процессы памяти (наиболее активно в этом отношении соединение 6, причем оно также обладает довольно сильным антистрессовым действием).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты для растворов в CDCl_3 на спектрометре Mercury 200 Varian (200 МГц), внутренний стандарт $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{O}$. Масс-спектры регистрировали на приборе GC-MS HP6890.

ГЖХ анализ проводился на хроматографе Chrom-42 с пламенно-ионизационным детектором и стеклянной колонкой (1.2 м×3 мм) с 5% OV-17 на Хромосорбе W-AW (60–80 меш.).

(*o*-Бромметилфенил)диметилхлорметилсилан (1) синтезирован по методике [13].

1,1,3-Триметил-3-(3-хлорпропил)-1,3-дисилабензо[5,6]циклогексен (2). Раствор 18 г (0.05 моль) силана **1** в 50 мл эфира медленно прибавляют к 4.8 г (0.2 моль) Mg в 30 мл эфира. После начала образования реактива Гриньяра к кипящей смеси одновременно с раствором силана **1** в течение ~ 1 ч прибавляют 9.6 г (0.05 моль) метилдихлор(3-хлорпропил)силана в 5 мл эфира, после чего реакционную массу кипятят 38 ч. При этом интенсивность желтого окрашивания смеси возрастает и образуется значительное количество неорганической соли. Далее к реакционной смеси при охлаждении холодной водой медленно по каплям добавляют ~ 200 мл 50% раствора NH_4Cl до полного растворения осадка. Эфирный слой отделяют, водный экстрагируют эфиром (2×100 мл). Объединенный экстракт сушат безводным Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают. Получают вязкий остаток, из которого перегонкой выделяют 18.6 г (70%) хроматографически чистого продукта **2**. Т. кип. 136–138 °С (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 7.06–7.56 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3.47 (2H, т, $J = 5.0$, CH_2Cl), 2.13 (2H, с, SiCH_2), 1.76 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 0.62 (2H, м, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$), 0.36 (6H, с, SiMe_2), 0.04 (3H, с, SiMe), –0.13 (2H, с, SiCH_2Si). Масс-спектр, m/z : 282 $[\text{M}^+]$, 267 $[\text{M}-\text{CH}_3^+]$, 205 $[\text{M}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}^+]$. Найдено, %: C 59.35; H 8.46. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{ClSi}_2$. Вычислено, %: C 59.43; H 8.19.

1,1-Диметил-3,3-дихлор-1,3-дисилабензо[5,6]циклогексен (3) получают аналогично соединению **2** из 27.7 г (0.1 моль) силана **1**, 17.1 г (0.1 моль) SiCl_4 и 9.7 г (0.4 моль) Mg. Вместо обработки NH_4Cl реакционную смесь фильтруют и фильтрат упаривают. Из маслянистого остатка перегонкой выделяют 13.3 г (51%) хроматографически чистого продукта **3**. Т. кип. 115–118 °С (3.5 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.06–7.54 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 2.58 (2H, с, SiCH_2), 0.69 (2H, с, SiCH_2Si), 0.45 (6H, с, SiMe_2) Найдено, %: C 45.57; H 5.37. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{Si}_2$. Вычислено, %: C 45.98; H 5.36.

1,1-Диметил-3,3-диэтокси-1,3-дисилабензо[5,6]циклогексен (4). Раствор 6.5 г (0.025 моль) соединения **3** в 13 мл эфира осторожно прибавляют к смеси 2.9 мл (0.05 моль) этанола, 7 мл (0.05 моль) триэтиламина и 40 мл эфира. Реакционную массу перемешивают 2 ч, далее фильтруют, фильтрат упаривают. Из остатка перегонкой выделяют 2.8 г (40%) хроматографически чистого продукта **4**. Т. кип. 140–143 °С (7 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 7.04–7.63 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3.78 (4H, к, $J = 5.6$, 2OCH_2), 2.31 (2H, с, SiCH_2), 1.20 (6H, т, $J = 5.6$, CH_2CH_3), 0.44 (6H, с, SiMe_2), 0.13 (2H, с, SiCH_2Si). Масс-спектр, m/z : 280 $[\text{M}^+]$, 265 $[\text{M}-\text{CH}_3^+]$, 221 $[\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CH}_3, -\text{CH}_3, -\text{CH}_3]$.

Соединение **4** быстро разлагается на воздухе, поэтому его сразу используют для получения продуктов **5** и **6**.

1,1-Диметил-1,3-дисилабензо[5,6]циклогексен (5). Раствор 2.4 г (8.57 ммоль) соединения **4** в 20 мл эфира прибавляют по каплям в атмосфере аргона к 0.76 г (20 ммоль) LiAlH_4 в 20 мл эфира. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 18 ч (полному превращению силана **4** в продукт **5** контролируют методом ГЖХ) и фильтруют. Фильтрат упаривают, из остатка перегонкой выделяют 0.76 г (47%) продукта **5** в виде бесцветной жидкости. Т. кип. 79–80 °С (4 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 7.03–7.60 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 4.00 (2H, м, SiH_2), 2.26 (2H, т, $J = 2.4$, SiCH_2), 0.38 (6H, с, SiMe_2), 0.11 (2H, т, $J = 3.0$, SiCH_2Si). Масс-спектр, m/z : 192 $[\text{M}^+]$, 177 $[\text{M}-\text{CH}_3^+]$.

Соединение **5** быстро разлагается на воздухе, поэтому его сразу используют для получения продукта **6** (см. ниже).

3',3',5'-Триметил-2,8-диокса-5-аза-1-силациклооктан-1-спиро-1'-(1',3'-дисилабензо[4',5']-циклогексен) (6). А. Смесь 5.1 г (18.2 ммоль) соединения **4** и 2.1 мл (18.2 ммоль) *N*-метилдиэтианоламина в 2 мл гексана кипятят 2 ч в присутствии каталитического количества порошка NaOH и далее упаривают. Из остатка перегонкой выделяют 3.36 г (60%) продукта **6** в виде вязкого масла. Т. кип. 180–183 °С (2 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 7.00–7.53 (4H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$), 3.71 (4H, т, $J = 4.1$, OCH_2), 2.64 (4H, т, $J = 4.1$, 2NCH_2), 2.48 (3H, с,

NCH₃), 2.21 (2H, с, SiCH₂), 0.37 (6H, с, SiMe₂), 0.07 (2H, с, SiCH₂Si). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 146.1, 136.8, 133.2, 129.6, 129.3 и 123.9 (C₆H₄), 61.9 (OCH₂), 57.6 (NCH₂), 43.4 (NCH₃), 25.5 (SiCH₂), -0.30 (SiCH₃), -2.4 (SiCH₂Si). Спектр ЯМР ²⁹Si, δ, м.д.: -4.52 (3'-Si), -18.48 (1-Si). Масс-спектр, m/z: 307 [M⁺], 292 [M-CH₃⁺], 264 [M-CH₂NCH₃⁺]. Найдено, %: C 58.50; H 8.31; N 4.52. C₁₅H₂₅NO₂Si₂. Вычислено, %: C 58.58; H 8.19; N 4.55.

Б. К 0.43 г (3.6 ммоль) N-метилдиэтаноламина при перемешивании и комнатной температуре в атмосфере аргона прибавляют шприцем через септу 0.69 г (3.6 ммоль) соединения **5**. Смесь перемешивают 4 ч при 60 °С. Получают 0.97 г (58%) продукта **6**, идентичного образцу (по спектру ЯМР), полученному по методике А.

Иодметилат 3',3',5'-триметил-2,8-диокса-5-аза-1-сила-циклооктан-1-спиро-1'-(1',3'-дисилабензо[4',5']циклогексена) (7). Смесь 0.15 г (4.9 ммоль) соединения **6** и 0.69 г (4.9 ммоль) иодистого метила перемешивают 1 ч при 40 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси этанол-эфир 3:1 (по объему) и получают 0.85 г (39%) продукта **7**. Т. пл. 79–80 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.08–7.50 (4H, м, H_{аром}), 4.26 (4H, м, 2OCH₂), 4.15 (4H, м, N⁺(CH₂)₂), 3.72 и 3.71 (3H+3H, с+с, N⁺Me₂), 2.27 (2H, с, SiCH₂), 0.37 (6H, с, SiMe₂), 0.14 (2H, с, SiCH₂Si). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 141.9, 136.2, 133.7, 130.1, 130.0 и 125.1 (C₆H₄), 66.2 (OCH₂), 58.3 (N⁺CH₂), 53.2 (N⁺CH₃), 21.6 (Si-CH₂), -0.35 (SiCH₃), -3.6 (Si-CH₂-Si). Спектр ЯМР ²⁹Si, δ, м.д.: -0.66 (1-Si), -4.35 (3'-Si). Найдено, %: C 42.55; H 6.23, N 3.28. C₁₆H₂₈INO₂Si₂. Вычислено, %: C 42.76; H 6.28, N 3.12.

Биологическая активность соединений 2, 6, 7. Нейротропную активность соединений **2, 6, 7** изучали на мышах линии BALB/c и беспородных крысах-самцах. Масляный раствор исследуемого вещества вводили внутрибрюшинно за 30 мин до начала наблюдений (в дозе 5 мг/кг для тестов 2–10, таблица). Контрольной группе животных исследуемые препараты не вводили. Опыты проводили в соответствии с методиками, приведенными в работе [19].

Экспериментальные данные обработаны статистически. Для нахождения средних значений LD₅₀ и ED₅₀ по 12–20 наблюдениям использовался известный экспресс-метод [20]. Оценка различий между средними значениями (M+m) произведена на основе критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне вероятности p ≤ 0.05.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Заблочкая, И. Сегал, С. Германе, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, А. Героникаки, Э. Лукевиц, *ХГС*, 968 (2002).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, **1**, 83, 205, 258, 449 (1987); **2**, 350 (1987).
3. Э. Лукевиц, И. Д. Сегал, Т. В. Лапина, Е. И. Бореко, Г. В. Владыко, Л. В. Коробченко, А. Н. Евстропов, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 720 (1986).
4. Э. Лукевиц, Т. В. Лапина, И. Д. Сегал, И. С. Аугустане, В. Н. Веровский, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 947 (1988).
5. А. К. Ялынская, И. Д. Сегал, Э. Лукевиц, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 365 (1990).
6. Э. Лукевиц, И. Д. Сегал, С. К. Германе, М. М. Веверис, *Latv. ķīm. žurn.*, 106 (1991).
7. Э. Лукевиц, И. Сегал, А. Заблочкая, С. Германе, *ХГС*, 793 (1996).
8. Э. Лукевиц, А. Заблочкая, *Металлоорг. химия*, **6**, 263 (1993).
9. E. Lukevics, I. Segal, A. Zablotskaya, S. Germane, *Molecules*, **2**, 180 (1997).
10. Э. Лукевиц, С. Германе, И. Сегал, А. Заблочкая, *ХГС*, 270 (1997).
11. H. Sakurai, A. Hosomi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, 1757 (1969).
12. J. A. Chernishev, N. G. Komalenkova, S. A. Bashkirova. The news in chemistry of carbenes, Materials of All-Union meeting on chemistry of carbenes and their analogs, 1st, 1972; 243 (1973); Chem. Abstr. **82**, 57793 (1975).
13. Y. Sato, Y. Fukami, H. Shirai, *J. Organomet. Chem.*, **78**, 75 (1974).
14. R. Corriu, V. Henner, J. Masse, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3013 (1968).
15. Э. Э. Лиепиньш, И. С. Биргеле, Г. И. Зелчан, И. П. Ургане, Э. Лукевиц, *ЖОХ*, **53**, 1076 (1983).
16. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, **1**, 270–273, 275–277, 281, 283, 285, 286, 295, 297–301, 309, 312, 326, 332 (1987).

17. Э. Лукевиц, М. М. Веверис, З. А. Агаре, И. Д. Сегал, Л. Н. Хохлова, А. А. Кименис, *Хим.-фарм. журн.*, **16**, 1204 (1982).
18. Э. Лукевиц, И. Д. Сегал, М. М. Веверис, Л. Н. Хохлова, *Хим.-фарм. журн.*, **18**, 1314 (1984).
19. С. К. Германе, О. Э. Эберлиньш, А. Н. Кожухов, в кн.: *Научно-методологические аспекты биологических исследований новых лекарственных препаратов*, Зинатне, Рига, 87 (1987).
20. В. В. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко, *Фармакология и токсикология*, Химия, Москва, 1978, 497.

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

*Поступило в редакцию 14.02.2002
После доработки 25.04.03*