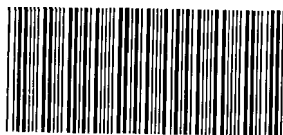


ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени Н.И. ПИРОГОВА» Министерства здравоохранения РФ



005059560

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

НИКОЛИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**НОВЫЕ ПЕНТАКООРДИНИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ
НА ОСНОВЕ ПРОЛИНА И САРКОЗИНА С
C,O- И O,O- ХЕЛАТНЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ ЛИГАНДАМИ:
СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

16 МАЙ 2013

Москва – 2013

Работа выполнена на кафедре химии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

Научный руководитель: д.х.н., в.н.с. **Вадим Витальевич Негребецкий**
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ)

Официальные оппоненты: д.х.н., в.н.с. **Александр Давидович Дильман**
(ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН)
д.х.н., в.н.с. **Сергей Сергеевич Карлов**
(Химический ф-т МГУ им. М.В. Ломоносова)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки **Институт
элементоорганических соединений имени
А.Н. Несмеянова РАН**

Защита диссертации состоится “04” июня 2013 года в 11 часов на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 при Учреждении Российской академии наук
Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991, Москва,
Ленинский проспект, д. 47

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Автореферат разослан “25” апреля 2013 года

**Ученый секретарь
Диссертационного Совета
доктор химических наук**



Л. А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Развитие химии гиперкоординированных соединений кремния относится к числу приоритетных направлений современной элементоорганической химии. Особенности строения, вызванные необычным координационным состоянием центрального атома, часто повышенная по сравнению с соответствующими тетраэдрическими соединениями реакционная способность, высокая биологическая активность многих пента- и гексакоординированных органических производных этого элемента, стереохимическая жесткость его координационного полиэдра служат предметом интенсивных исследований как в нашей стране, так и за рубежом.

В частности, активно обсуждается возможность применения некоторых комплексных соединений кремния в качестве лекарственных средств и компонентов катализаторов. Добавим, что протекание ряда промышленно важных реакций (например, гидролиза хлорсиланов) также связано с превращениями в координационном окружении кремния.

Химия гиперкоординированных производных кремния на современном этапе представляет собой динамически развивающуюся область науки, в которой многие вопросы еще далеки от решения. В значительной степени это относится и к внутрикомплексным соединениям. Далеко не исчерпаны возможности поиска новых хелатных лигандов, координирующие атомы которых способны служить в качестве внутримолекулярных доноров. Продолжаются исследования, направленные на выявление и оценку факторов, определяющих прочность ВКС $D \rightarrow Si$ (D – донорный атом в лиганде) и степень отклонения конфигурации центрального координационного узла таких комплексов от тригональной бипирамиды или октаэдра. Наиболее важными здесь являются природа центрального атома и координирующих атомов в лиганде, характер заместителей у атомов D и Si , а также размер хелатного цикла.

Постоянно дискутируется (отвергается или уточняется) модель трехцентрового четырехэлектронного ($3c-4e$) гипервалентного связывания и особенности ее применимости к различным («жестким» и «мягким») координационным узлам.

В последнее время начаты прецизионные рентгенодифракционные исследования (главным образом, в ИНЭОС РАН), позволяющие в сочетании с результатами квантово-химических расчетов оценивать распределение электронной плотности в центральном координационном узле гиперкоординированных комплексов и делать заключение об отсутствии или наличии координационной связи $D \rightarrow Si$ и ее прочности.

Среди различных типов органических производных пентакоординированного кремния, известных к началу наших исследований, отсутствовали C,O - и O,O -хелаты с аминокислотными фрагментами, входящими в состав заместителя у амидного атома углерода. Выбор в качестве объектов исследования производных пролина обусловлен

также наличием в них конфигурационно стабильных хиральных центров, что делает их перспективными моделями для изучения стереохимической индукции и стереодинамических процессов в координационном узле.

Цель работы. Диссертация посвящена разработке методов синтеза органических нейтральных и цвиттер-ионных внутрикомплексных соединений кремния, содержащих биоактивные фрагменты α -аминокислот и α -гидроксикислот, сравнительному изучению структурных особенностей, химических и физико-химических свойств полученных комплексов.

Научная новизна и практическая значимость работы. С использованием известных, а также разработанных в ходе выполнения работы синтетических методов, получен ряд новых хелатных комплексов пентакоординированного кремния. Изучен гидролиз пентакоординированных монохлорсиланов, содержащих моноанионные *C,O*-хелатирующие лиганды. Получен ряд стабильных дисилоксанов и на их основе синтезированы внутрикомплексные фторсиланы, более устойчивые к действию влаги, чем соответствующие хлориды, что делает их удобными моделями для изучения стереодинамических процессов в координационном полиэдре атома кремния.

Разработан новый подход к пентакоординированным *C,O*-хелатным галогенсиланам путем расщепления связи Si–N или Si–O в синтезированных нами неизвестных ранее типах шестичленных силацикланов — 2-сила-5-пиперазионах и 2,6-дисиламорфолинах, соответственно. На основе *N*-триэтоксисилилметильных производных эфиров саркозина и пролина получены новые цвиттер-ионные комплексы пентакоординированного Si.

Обнаружено, что в координационном узле изученных комплексов протекает пермутационная изомеризация, стереохимическим результатом которой является обмен положениями монодентатных лигандов. Методом динамического ЯМР (ДЯМР) на основе анализа полной формы линии (АПФЛ) сигналов обменивающихся групп определены активационные параметры пермутации лигандов. На основании полученных данных предложены вероятные механизмы стереодинамических процессов.

За представленный к защите цикл работ автору присужден диплом лауреата второй премии конкурса РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Лучшая научно-исследовательская работа молодых ученых».

Методы исследования. С целью установления строения синтезированных соединений использованы следующие методы: элементный анализ, спектроскопия ИК в растворе и твердом теле, мультаядерная (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{29}Si) одно- и двумерная спектроскопия ЯМР, а также CP/MAS ЯМР ^{29}Si и рентгеноструктурный анализ. В некоторых случаях для идентификации синтезированных соединений использовалась масс-спектрометрия. Изучение стереохимической жесткости пентакоординированных

комплексов выполнено методом ДЯМР ^1H , ^{19}F , ^{29}Si ; обработка экспериментальных данных проводилась с использованием программы DNMR-SIM.¹

Автор признателен чл.-корр. РАН *В.П. Ананикову* за предоставленную возможность пользоваться Центром коллективного пользования ЯМР ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского, а также к.х.н., с.н.с. *[П.А. Беляков]* за помощь в съемке и интерпретации спектров ЯМР; д.х.н. *А.А. Корлюкову* и асп. *Д.Е. Архипову* (ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова) за проведение рентгеноструктурных исследований синтезированных соединений.

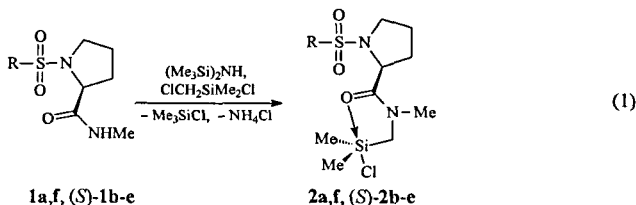
Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 4 печатные работы в научных журналах и 13 тезисов докладов на конференциях. Отдельные результаты исследования были представлены и докладывались на Всероссийской молодежной конференции-школе «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века» (Санкт-Петербург, 2010); XI Андриановской конференции «Кремнийорганические соединения. Синтез, свойства, применение» (Москва, 2010); XXV Международной Чугаевской конференции по координационной химии (Суздаль, 2011); XVI Международном симпозиуме по химии кремния (Канада, Онтарио, 2011) и 6-х Европейских кремнийорганических днях (Лион, Франция, 2012).

Структура работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного синтезу и свойствам внутримолекулярных комплексов гиперкоординированного кремния, обсуждения результатов собственного исследования, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (244 наименования). Работа изложена на 162 страницах, содержит 114 схем, 29 рисунков и 26 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. Синтез и строение *N*-метил-*N*-(диметилхлорсиллилметил)-*N'*-органосульфонилпролинамидов и –саркозинамидов

Для синтеза целевых соединений в работе применено прямое *N*-диметилхлорсиллилметилирование амидов **1** системой $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl} / (\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ в условиях термодинамического контроля (реакция 1).

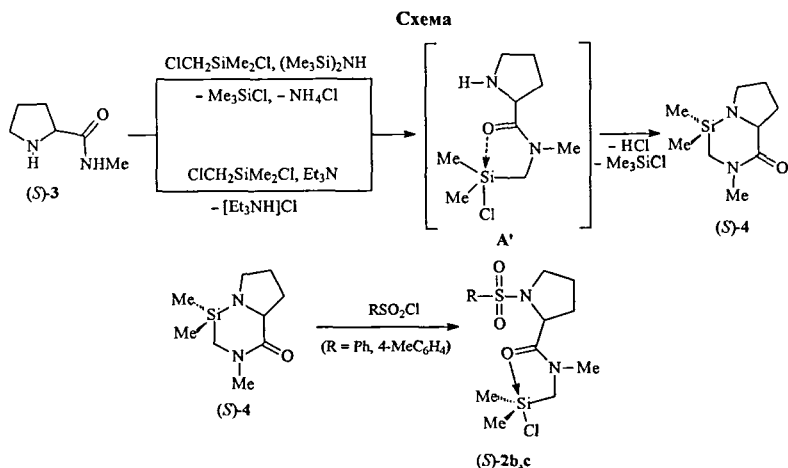


a R = Me, b R = Ph, c R = 4-MeC₆H₄, d R = 4-ClC₆H₄, e R = 4-BrC₆H₄, f R = 4-O₂NC₆H₄

¹ Haegel G., Fuhler R., Lenzen Th., Spin A-At and DNMR-SIM—Two New PC-Programs for Analysis and Simulation of NMR Spectra, *Comp. and Chem.*, 1995, 277.

Методом ИК мониторинга реакции амида **1c** с $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ при кипячении в бензоле или толуоле найдено, что для полного силлилметилирования требуется двукратный избыток хлорсилана. При использовании в качестве реагентов метиламида (*S*)-**1c**, $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ и Et_3N реакция в кипящем бензоле полностью протекает за 3 ч при соотношении метиламида и $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ 1 : 1. Однако выход хлорсилана (*S*)-**2c** оказался ниже (65%), чем при использовании системы $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}/(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ (88%).

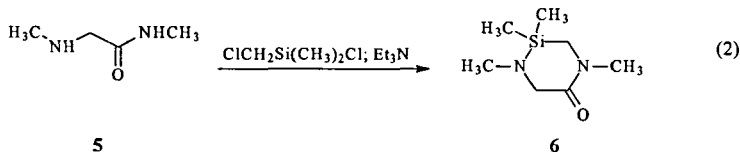
На примере метиламида (*S*)-пролина (**3**), в котором, в отличие от амидов **1**, имеется свободная группа NH фрагмента пролина, нами реализован альтернативный подход, приводящий к *C,O*-хелатам типа **2**. Предлагаемая стратегия предусматривает на первой стадии синтез бициклического силациклана (*S*)-**4** и далее его взаимодействие с органо-сульfoxлоридами RSO_2Cl с расщеплением силацикла и образованием целевых продуктов (схема). Отметим, что синтезированный нами силациклан (*S*)-**4** относится к фактически неизученному типу гетероциклов — 2-сила-5-пиперазином, шестичленным силациклическим соединениям, содержащим эндоциклическую связь Si–N:



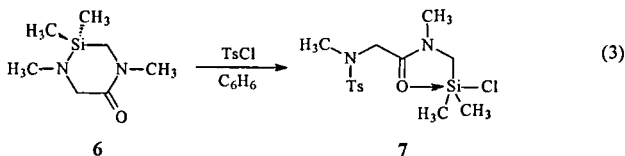
Бициклический силациклан (*S*)-**4** получен силлилметилированием амида (*S*)-**3** системой $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}/(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ или его обработкой $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$ в присутствии Et_3N . Мы предполагаем, что в этих реакциях (схема) первоначально образуется продукт *N*-диметилхлорсиллилметилирования по амидному атому азота пролина, хлорсилан **A*** (или/и его *N'*-ТМС-производное при использовании гексаметилдисилазана), который затем в ходе фракционирования претерпевает термическое разложение с отщеплением HCl (соответственно Me_3SiCl) с образованием целевого силациклана (*S*)-**4**. ИК спектр (*S*)-**4** характеризуется полосой валентных колебаний при $\sim 1650 \text{ cm}^{-1}$ (NCO), а в спектре ЯМР ^{29}Si обычным для тетраординированного атома Si с сопоставимым окружением значением $\delta^{29}\text{Si}$

(– 5 м. д.). Последующее взаимодействие (*S*)-4 с сульфохлоридами PhSO₂Cl и 4-MeC₆H₄SO₂Cl привело к (O→Si)-хелатным хлорсиланам (*S*)-2b,c с выходами 75% и 81%, соответственно. Преимуществом предложенного подхода стало осуществление синтеза хлорсиланов **2** без предварительного получения амидов **1**.

Разработанная на примере производных пролина стратегия была использована нами для получения пентакоординированного хлорсилана (**7**) — производного саркозина. На первой стадии взаимодействие амида **5** с ClCH₂Si(CH₃)₂Cl в присутствии Et₃N привело к 2-сила-5-пиперазину **6**, выделенному с умеренным выходом (45%) в виде легкогидролизующегося масла. Образование последнего подтверждено методом масс-спектрометрии (реакция 2).



Принципиальная возможность расщепления связи Si–N в 2-сила-5-пиперазине **6** установлена на примере его реакции с *para*-толуолсульфохлоридом, в результате которой был синтезирован *C,O*-хелатный хлорсилан **7** (реакция 3).



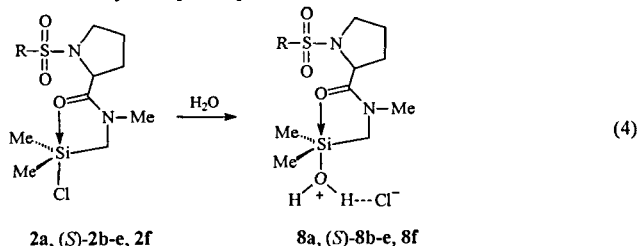
Хлорсилан **7** оказался неустойчивым, крайне легко гидролизующимся соединением. Тем не менее, для него удалось получить удовлетворительные результаты элементного анализа и ИК спектроскопии. Его строение в кристаллическом состоянии подтверждено данными PCA.

II. Гидролиз *N*-метил-*N*-(диметилхлорсиллилметил)-*N'*-органосульфонилпролин-амидов и -саркозинамида

Вывод о протекании в растворах полученных хлорсиланов гидролиза до силил-оксонийхлоридов сделан на основании данных ЯМР ¹H, ¹³C, ²⁹Si и подтвержден PCA этих соединений в кристаллическом состоянии. Так, результатом перекристаллизации хлорсиланов **2** в условиях, не исключающих доступ влаги, стало образование комплексов типа **8** (реакция 4).

Впервые для силил-оксонийхлоридов получены спектры CP/MAS ЯМР ²⁹Si. Найдено, что комплексы **8a,f** и (*S*)-**8c** в твердой фазе характеризуются более сильнополюсным сдвигом сигнала δ²⁹Si (–40.2, –42.2 и –43.4 м. д., соответственно), по сравнению с

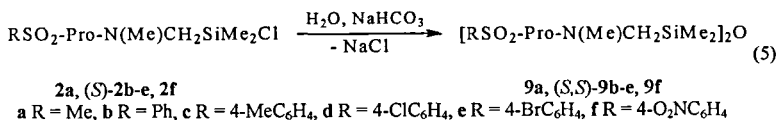
положением сигнала в растворе ($-30 + -35$ м. д.). Установленная закономерность в изменении $\delta^{29}\text{Si}$ свидетельствует об ослаблении ВКС $\text{O} \rightarrow \text{Si}$ при переходе в раствор в результате ее сольватации молекулами растворителя.



Сильнопольное положение сигналов в спектрах ЯМР ^{29}Si в растворе и твердом теле указывают на реализацию в силилосилилхлоридах **8** внутримолекулярного координационного взаимодействия $\text{O} \rightarrow \text{Si}$, степень которого сравнима с таковой в нейтральных *C,O*-хелатных *N*-(монохлорсилилметил)амидах с пентакоординированным атомом кремния.²

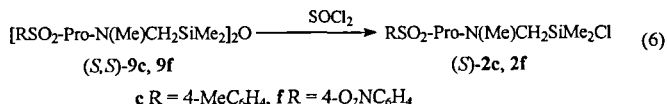
III. Дисилоксаны

III.1. Синтез и строение. Дисилоксаны **9**, получены гидролизом монохлорсиланов **2** в присутствии основания с высоким, более 90%, выходом (реакция 5).



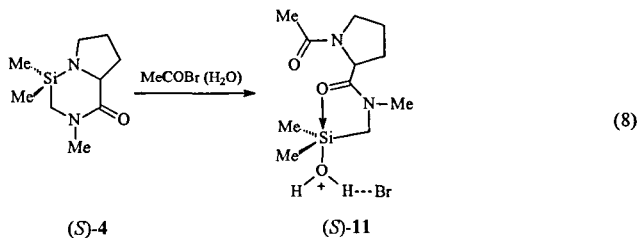
Состав и строение дисилоксанов **9** установлены на основании данных элементного анализа, а также спектральных методов (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{29}Si). Их ИК спектры характеризуются наличием интенсивной полосы поглощения при 1650 см^{-1} , отнесенной к амидной группе не участвующей в хелатообразовании; сигнал атома Si^{IV} в спектрах ЯМР ^{29}Si регистрируется в характерной для дисилоксанов узкой области спектра ($4 + 5$ м. д.).

III.2. Реакционная способность дисилоксанов. Строение продуктов превращений. Установлено, что взаимодействие соединений (S,S) -**9c** и **9f** с SOCl_2 легко протекает уже при комнатной температуре и приводит к образованию с высокими выходами хлорсиланов (S) -**2c** и **2f** (83% и 90%, соответственно) (реакция 6).

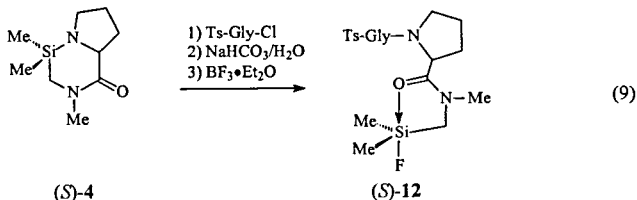


² Негребский В. В., Бауков Ю. И. Динамическая стереохимия гипервалентных соединений кремния, германия и олова, содержащих амидометильные *C,O*-хелатирующие лиганды. Изв. АН, Сер. хим. 1997. 1912.

Было установлено, что в условиях доступа влаги реакция протекает с раскрытием силиацкла и приводит к силилосонийбромиду, $\text{Ac-Pro-N(Me)CH}_2\text{SiMe}_2\text{OH}\cdot\text{HBr}$ ((*S*)-11), — продукту взаимодействия с водой первоначально образовавшегося бромида $\text{Ac-Pro-N(Me)CH}_2\text{SiMe}_2\text{Br}$ (реакция 8).



В результате раскрытия силиацкла ((*S*)-4) хлорангидридом тозилглицина и последующего гидролиза образовавшегося хлорсилана в присутствии основания, а затем обработкой дисилоксана $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ на заключительной стадии, был получен фторсилан $\text{Ts-Gly-Pro-N(Me)CH}_2\text{SiMe}_2\text{F}$ ((*S*)-12) с дипептидным фрагментом с общим выходом 65% (реакция 9).



Согласно данным РСА, в кристаллической ячейке фторсилана 12 присутствуют две молекулы, связанные посредством молекулы воды, образующей Н-связи с амидным атомом О одной и атомом F другой молекулы фторсилана.

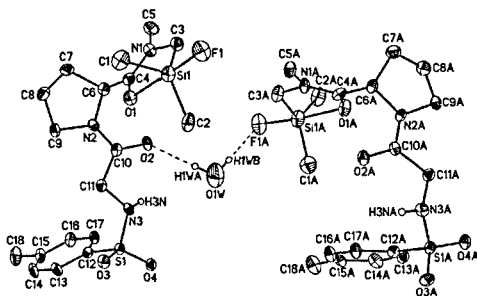
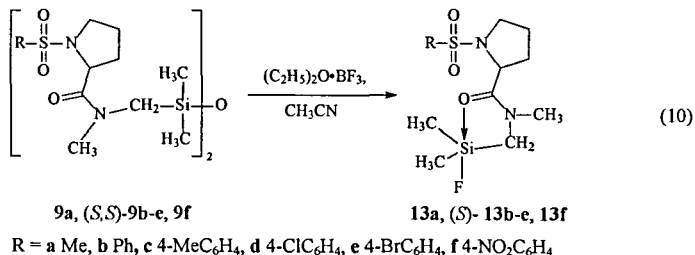


Рисунок 2. Общий вид фторсилана (*S*)-12 в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%. Атомы H, кроме атомов водорода молекулы воды, не показаны.

V. Фторсиланы

В результате высокой лабильности связи Si-Cl, пентакоординированные комплексы **2** в растворах быстро гидролизуются до соответствующих силилосонийхлоридов **8** (см. выше). Напротив, связь Si-F значительно более стабильна, что *практически* исключает возможность ее гидролиза в таких растворителях, как CDCl_3 или CD_2Cl_2 , используемых для проведения ЯМР экспериментов. Это делает фторсиланы весьма привлекательными моделями для изучения различных процессов в растворе. Среди известных к началу наших исследований типов пентакоординированных фторсиланов, в доступной литературе отсутствовали данные по C,O-хелатам, содержащим аминокислотный фрагмент у амидного атома углерода.

V.1. Синтез и строение (O→Si)-хелатных N'-(диметилфторсилилметил)-N'-метил-N-(органосульфонил)пролинамидов. Активация силоксановой связи за счет влияния соседних амидных фрагментов в дисилоксанах **9**, по нашему мнению, облегчает реакцию данных соединений с эфиром BF_3 , которая протекает в достаточно мягких условиях, а выход (80–90%) и чистота получаемых продуктов позволяют считать этот метод препаративным для синтеза чистых образцов фторсиланов **13** (реакция 10).



Положение полосы поглощения группы NCO в ИК-спектрах (~1611–1615 cm^{-1}) фторсиланов **13**, полученных методом нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) в твердой фазе, характерно для пентакоординированных соединений.

V.2. Эффекты сольватации и концентрационные исследования. Основные параметры спектров ЯМР ^{13}C , ^{19}F , ^{29}Si фторсиланов **13** в различных растворителях и CP/MAS ЯМР ^{29}Si суммированы в табл. 1 и 2.

Пентакоординированное состояние атома кремния в растворе подтверждается сильнополюсным сдвигом сигнала в спектре ЯМР ^{29}Si (на $-40 + -50$ м. д.) относительно модельного Me_3SiF с тетракоординированным атомом кремния (31 м. д.).

При растворении фторсиланов **13** наблюдается слабополюсный сдвиг ($\Delta\delta$) сигналов ^{29}Si , который принимает наибольшее значение (до 18 м. д.) в растворе CDCl_3 (табл. 1).

Таблица 1. Спектральные (δ , м. д., $^1J_{\text{SiF}}$, Гц) ЯМР ^{29}Si параметры фторсиланов **13** в различных растворителях и в твердом теле (CP/MAS ЯМР ^{29}Si).

Комплекс	13a	(S)-13b	(S)-13c	(S)-13d	(S)-13e	13f
$\delta^{29}\text{Si}$, CP/MAS, м. д.	-21.4	-20.4	-29.4	-29.6	-28.5	-16.6
$\delta^{29}\text{Si}$, CDCl_3 , м. д.	-10.3 (л)	-13.5 (л)	-13.7 (л)	-11.5 (л)	-11.2 (л)	-7.0 (л)
$^1J_{\text{SiF}}$, CDCl_3 , Гц	258	256	256	257	257	258
$\delta^{29}\text{Si}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, м. д.	—	-19.9 (л)	-20.0 (л)	-17.6 (л)	-18.0 (л)	-16.2 (л)
$^1J_{\text{SiF}}$, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, Гц	—	258	257	261	259	266
$\delta^{29}\text{Si}$, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, м. д.	—	-18.1 (л)	-18.2 (л)	-16.8 (л)	-16.2 (л)	-14.3 (л)
$^1J_{\text{SiF}}$, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, Гц	—	257	257	257	257	258
$\Delta\delta^*$ в CDCl_3 , м. д.	11.1	6.9	15.7	18.1	17.3	9.6
$\Delta\delta^*$ в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, м. д.	—	0.5	9.4	12.0	10.5	0.4
$\Delta\delta^*$ в $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, м. д.	—	2.3	11.2	12.8	12.3	2.3

* $\Delta\delta = [\delta^{29}\text{Si, растворитель}] - [\delta^{29}\text{Si, CP/MAS}]$

Таблица 2. Спектральные (δ , м. д.) ЯМР $^{13}\text{C}=\text{O}$, ^{19}F параметры фторсиланов **13** в различных растворителях.

Комплекс	CDCl_3		$(\text{CD}_3)_2\text{C}(\text{O})$		$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{19}\text{F}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{19}\text{F}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{19}\text{F}$
13a	172.60	-127.3	—	—	—	—
(S)-13b	172.52	-124.2	174.00	118.9	173.87	-118.8, септ. 7.6
(S)-13c	172.52	-124.5	173.10	-118.7, септ. 6.4	174.00	-118.5, септ. 7.6
(S)-13d	172.40	-125.5	173.83	-119.8	173.75	-119.7, септ. 7.6
(S)-13e	172.33	-126.0	173.88	-119.9, септ. 6.4	173.74	-119.8, септ. 7.6
13f	172.05	-129.8	173.65	-121.3, септ. 6.4	173.56	-121.4, септ. 7.6

Напротив, значения $\Delta\delta$ в растворителях с высокой электронодонорной способностью ($(\text{CD}_3)_2\text{C}(\text{O})$, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) значительно меньше. Это указывает на ослабление ВКС $\text{O} \rightarrow \text{Si}$ при переходе в раствор, что подтверждается данными спектроскопии ИК (табл. 3).

Таблица 3. ФТ-ИК данные для фторсиланов **13**.

Комплекс	ν , cm^{-1} (НПВО)	c , М	ν , cm^{-1} (растворитель)
13a	1615	0.5	1624 (CHCl_3)
(S)-13b	1614	0.3	1623 (CHCl_3)
(S)-13c	1612	—	—
(S)-13d	1613	0.2	1623 (CH_3CN)
(S)-13e	1614	0.1	1624 (CHCl_3)
13f	1611	—	1625 (C_6H_6)

Действительно, как видно из анализа представленных данных, в твердом теле полоса поглощения фрагмента NCO наблюдается в области $1611\text{--}1615 \text{ cm}^{-1}$, типичной для пентакоординированных соединений. Переход в жидкую фазу сопровождается смещением положения полосы поглощения до $\sim 1620\text{--}1630 \text{ cm}^{-1}$, что характерно для комплексов со слабой ВКС $\text{O} \rightarrow \text{Si}$.

Установленное в работе отсутствие заметного изменения частоты валентных колебаний группы NCO при варьировании концентрации в интервале $0.01 + 0.5 \text{ M}$

свидетельствует о том, что при комнатной температуре в исследованном интервале концентраций степень димеризации фторсиланов **13** в CDCl_3 незначительна.

Анализ изменения величин $\delta^{29}\text{Si}$ фторсиланов в твердом теле (табл. 1) от прочности ВКС $\text{O}\rightarrow\text{Si}$ выявил зависимость между их значениями и длиной связи $\text{Si}\text{---}\text{O1}$ (РСА) (рис. 3).

Установленная корреляция может быть использована в качестве экспресс-метода для предсказания длины ВКС $\text{O}\rightarrow\text{Si}$ в кристаллическом состоянии для родственных соединений.

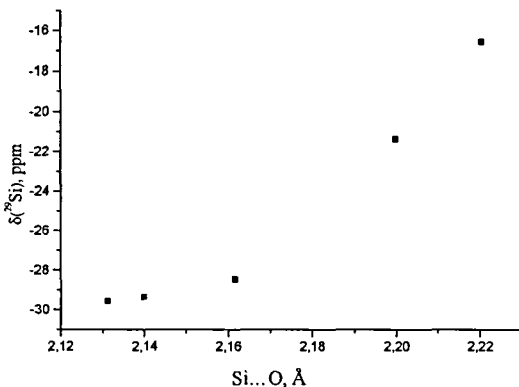
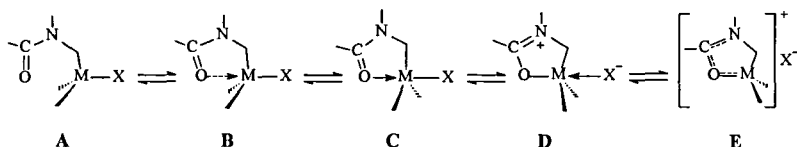


Рисунок 3. Корреляционная зависимость между длиной связи $\text{Si}\dots\text{O}$ (x) и $\delta^{29}\text{Si}$ (y).

VI. Температурно-зависимые исследования (ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{29}Si и ИК)

В зависимости от природы монодентатного лиганда, *C,O*-хелатные производные элементов 14 группы могут быть условно разделены на несколько групп в зависимости от близости их структуры к одной из форм А–Е, участвующих в приведенном ниже равновесии.



В случае соединений с координационным узлом XMC_3O ($\text{M} = \text{Si}$; $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}$), наибольшим вкладом структуры В по данным РСА характеризуются фториды, С — хлориды, D — бромиды и E — иодиды и трифлаты.

Исследование температурно-зависимых спектров ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{29}Si фторсиланов **13** позволило получить информацию об изменении соотношения вкладов форм А–Е в представленное выше равновесие в зависимости от температуры.

VI.1. Спектры ЯМР ^1H . При понижении температуры от 50 до -60°C наблюдается незначительный сильнополюсный сдвиг сигнала ^1H группы SiMe_2 (на ~ 0.03 м. д.), наибольшее изменение которого имеет место в интервале температур -60 + -20°C (0.02 м. д.). Наблюдаемый характер изменений указывает на ослабление (увеличение длины)

ВКС $O \rightarrow Si$ с ростом температуры, что соответствует сдвигу представленного равновесия в сторону некоординированной формы А.

VI.2. Спектры ЯМР ^{19}F . Температурно-зависимые исследования методом ЯМР ^{19}F позволили выявить ряд обратимых структурных изменений в координационном узле фторсиланов **13**.

Сигнал в спектре ЯМР ^{19}F фторсиланов **13** при температуре $20\text{ }^{\circ}C$ регистрируется в области $-118 + -130$ м. д. Как видно из представленной на рис. 4 графической зависимости величин $\delta^{19}F$ от температуры для комплекса (S)-**13c**, понижение температуры до $-60\text{ }^{\circ}C$ приводит к сдвигу сигнала ^{19}F в *слаботольную* область спектра, характерную для формы **D**.

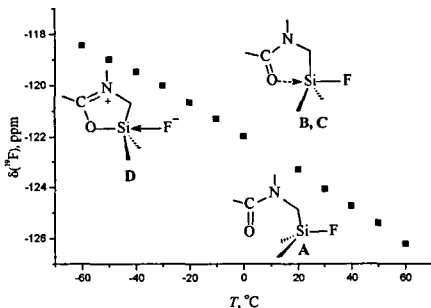


Рисунок 4. Зависимость величины $\delta^{19}F$ комплекса (S)-**13c** от температуры.

Повышение температуры до $60\text{ }^{\circ}C$ вызывает сдвиг сигнала ^{19}F в *сильнотольную* область спектра, что соответствует увеличению вклада в равновесие некоординированной формы А.

На примере комплексов (S)-**13b,e** обнаружено, что изменение величин $\delta^{19}F$ от температуры сопровождается также изменением мультиплетности сигнала в спектре ЯМР ^{19}F , который в интервале температур от 20 до $0\text{ }^{\circ}C$ регистрируется в виде мультиплета (рис. 5).

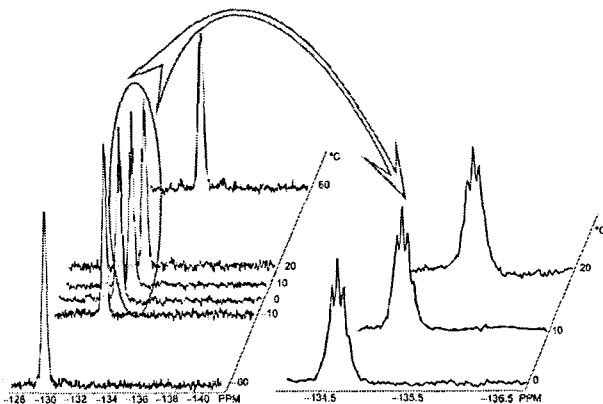


Рисунок 5. Изменение химического сдвига и мультиплетности сигнала ^{19}F фторсилана (S)-**13e** в зависимости от температуры (JEOL JNM-EX400, $CDCl_3$).

Регистрация тонкой мультиплетной структуры сигнала в указанном интервале температур может указывать на преобладающий вклад в рассмотренное выше равновесие

структур **B** или **C**. Исчезновение КССВ при понижении температуры вызвано, вероятно, сдвигом равновесия в сторону структуры **D**, что соответствует уменьшению длины ВКС $O \rightarrow Si$, а, следовательно, увеличению длины связи $Si-F$.

Исчезновение КССВ при высоких температурах и имеющее при этом место уширение сигналов группы $SiMe_2$ в спектрах ЯМР 1H обусловлены, вероятно, увеличением скорости фторного обмена, протекающим в этих условиях в соответствии с предложенным диссоциативным механизмом (подробнее смотри раздел **X.4**).

Катализатором диссоциации фторсиланов в $CDCl_3$ могут стать и незначительные количества HCl , образующегося при частичном разложении даже стабилизированного хлороформа под действием света при доступе кислорода воздуха, а также под влиянием влаги в соответствии с уравнением: $CHCl_3 + [O] \rightarrow COCl_2 + HCl$.

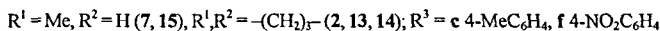
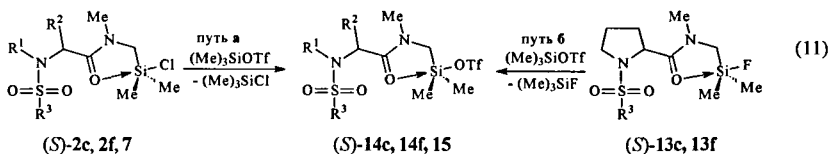
Последующее протонирование атома фтора повышает его уходящую способность и катализирует, таким образом, фторный обмен.

В тоже время, донорные растворители $(CD_3)_2C(O)$ и C_2D_5N могут удерживать протоны более эффективно, тем самым значительно понижая каталитическую активность кислотных примесей. Действительно, сигналы ^{19}F фторидов (**S**)-**13c,e** и **13f** при комнатной температуре в $CDCl_3$ проявляются в виде уширенных синглетов, тогда как в донорных растворителях — в виде мультиплета.

VI.3. Спектры ЯМР ^{29}Si . Сигнал в спектре ЯМР ^{29}Si фторсилана (**S**)-**13c**, регистрируемый в $CDCl_3$ при комнатной температуре в виде дублета (-13.7 м. д., табл. 1), при понижении температуры до -50 °C сдвигается в сильное поле (-15.5 м. д., $^1J_{SiF}$ 254 Гц). Вместе с установленной температурной зависимостью положения сигнала в спектре ЯМР ^{19}F , это свидетельствует, по нашему мнению, об увеличении прочности ВКС $O \rightarrow Si$ при понижении температуры.

VII. Синтез и строение ($O \rightarrow Si$)-хелатных N' -(диметилтрифлатосиллметил)- N' -метил- N -(органосульфонил)пролинамидов и -саркозиниамида

Целевые C,O -хелатные трифлаты с фрагментами пролина (**S**)-**14c**, **14f** и саркозина **15** были получены действием триметилсиллтрифлата на хлорсиланы **2c,f**, **7** и фторсиланы **13c,f** (реакция 11, пути а и б соответственно):



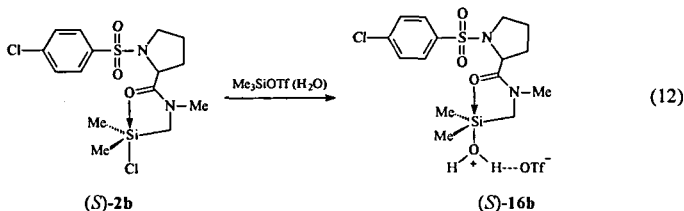
Реакции проводились в кипящем бензоле. Было найдено, что препаративно более предпочтительным является использование в качестве исходных соединений фторсиланов

(путь б). В этом случае второй продукт реакции, низкокипящий триметилфторсилан, может быть легко удален из реакционной смеси уже в ходе синтеза.

Строение (*S*)-**14c**, **14f** и **15** подтверждено элементным анализом и PCA (для (*S*)-**14c** и **15**). Результаты последнего показали, что координационный полиэдр атома кремния в комплексах (*S*)-**14c** и **15** имеет искаженную ТБП [4+1]-координацию.

В спектрах ЯМР ^1H синтезированных трифлатов в растворе CD_3CN регистрируется уширенный сигнал в интервале от 6 до 8 м. д., отнесённый к сигналу группы $-\text{OH}_2^+$. Это указывает на быстрый гидролиз полученных комплексов с образованием силилоксоний-трифлатов. О пентакоординированном строении последних в растворе свидетельствуют данные ЯМР ^{29}Si : -18 м. д. (*S*)-**14c**· H_2O) и -10 м. д. (**14f**· H_2O).

При проведении реакции хлорсилана (*S*)-**2b** с триметилсилилтрифлатом в условиях доступа влаги воздуха, был выделен в индивидуальном виде комплекс (*S*)-**16b** (реакция 12), ионное строение которого и пентакоординированное состояние атома кремния в нем, как в твердом теле, так и в растворе, подтверждены методом PCA и ЯМР ^{29}Si (-25 м. д.).



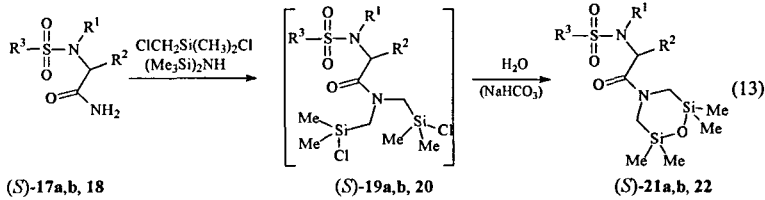
Насколько нам известно из доступных литературных источников, комплекс (*S*)-**16b** — первый пример силилоксонийтрифлатных комплексов (до наших исследований были известны только силилоксонийгалогениды).

VIII. Пентакоординированные бис(диметилфторселилметил)амиды

Синтез соединений пентакоординированного кремния, содержащих две группы SiMe_2X , каждая из которых потенциально способна к координации с участием атома кислорода группы $\text{C}=\text{O}$, представляет значительный теоретический интерес, а именно: возможность использования полученных данных для моделирования реакций $\text{S}_{\text{N}}2$, оценка степени координационного вклада каждой из потенциально способных к координации групп $\text{C}=\text{O}$, а также изучение сравнительной реакционной способности групп $\text{Si}^{\text{IV}}\text{Me}_2\text{F}$ и $\text{Si}^{\text{V}}\text{Me}_2\text{F}$ в рамках одной молекулы. В данном разделе описаны этапы двухстадийного синтеза бисфторидов на основе двух α -аминокислот — пролина и саркозина через 2,6-дисиламорфоллины, и изучены некоторые свойства соединений данного класса.

VIII.1. Синтез 2,6-дисиламорфоллинов с фрагментами аминокислот (*S*)-**21** и **22** был осуществлен в однореакторном варианте взаимодействием амидов (*S*)-**17** и **18** с системой

$\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}/(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ с последующей обработкой реакционной смеси водным раствором NaHCO_3 (реакция 13).



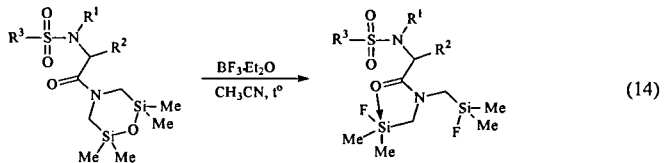
17, 19, 21: $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_n-$; 18, 20, 22: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{a Me}, \text{b } 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

На основании ИК-мониторинга реакции при соотношении амида (S)-17a и диметилхлорметилхлорсилана 1 : 3 (кипячение в бензоле или толуоле в течение 4 часов) найдено, что взаимодействие реагентов приводит к образованию промежуточного продукта — пентакоординированного *N,N*-бис(диметилхлорсилилметил)амида (S)-19a.

В ИК спектрах реакционной смеси наблюдалось смещение полосы поглощения $\text{C}=\text{O}$ амида (S)-17a с частотой 1680 см^{-1} до 1590 см^{-1} , что соответствует колебаниям группы $\text{C}=\text{O}$ пентакоординированных соединений кремния. Известно, что хлорсиланы подобного типа очень легко гидролизуются, поэтому соединения (S)-19 и 20 в индивидуальном виде не выделялись. В результате гидролиза полученных *in situ* дихлоридов (S)-19 и 20, были получены неизвестные ранее 2,6-дисиламорфолины (S)-21 и 22.

В их ИК спектрах наблюдается сильная полоса поглощения при 1630 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H силацикланов (S)-21 сигналы протонов группы SiMe_2 регистрируются в виде четырех синглетов, что соответствует двум наборам сигналов вследствие заторможенного амидного вращения. В спектрах ЯМР ^{29}Si каждого из соединений (S)-21 и 22 наблюдаются по два сигнала с химическими сдвигами ~ 8 и ~ 10 м. д. Наличие двух сигналов в спектрах ЯМР ^{29}Si , обусловлено, как и в случае регистрации двух наборов сигналов групп SiMe_2 в спектрах ЯМР ^1H этих же соединений, заторможенным вращением вокруг амидной связи. Строение дисиламорфолинов 21a и 22 в твердой фазе подтверждено методом ПСА.

VIII.2. Синтез (O→Si)-хелатных *N',N'*-бис-(диметилфторсиллметил)-*N*-органосульфонил-*S*-пролинамидов ((S)-23) и *N',N'*-бис-(диметилфторсиллметил)-*N*-мезилсаркозиламида (24) проведен путем нагревания дисиламорфолинов (S)-21 и 22 с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в кипящем MeCN (реакция 14).



21, 23: $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_n-$; 22, 24: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{a Me}, \text{b } 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

Пентакоординация одного из атомов кремния в дифторидах (*S*)-**23** и **24** установлена на основании РСА их монокристаллов и данных ЯМР ^{29}Si . На рис. 6 представлена структура дифторида (*S*)-**23a** по данным РСА. Один из атомов кремния в нем пентакоординирован и имеет ТБП окружение с тремя атомами углерода в экваториальной плоскости, а амидным атомом О и атомом F — в аксиальной. Длины связей $\text{Si}^{\text{V}}\text{-F}$ и $\text{Si}^{\text{IV}}\text{-F}$ составляют: 1.693 Å, 1.612 Å. Используя величину химического сдвига сигнала ^{29}Si тетракоординированного атома кремния в качестве *реперной* точки (30 м. д.), полученные спектральные данные позволили оценить величину координационного вклада в исследованных дифторидах в ~50 м. д. Сравнение полученных значений с данными для хлоридов и силилосонийгалогенидов (раздел II) свидетельствует о более слабом внутримолекулярном координационном взаимодействии, реализуемом в полученных фторсиланах.

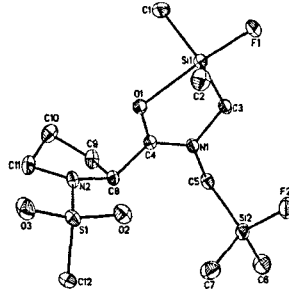
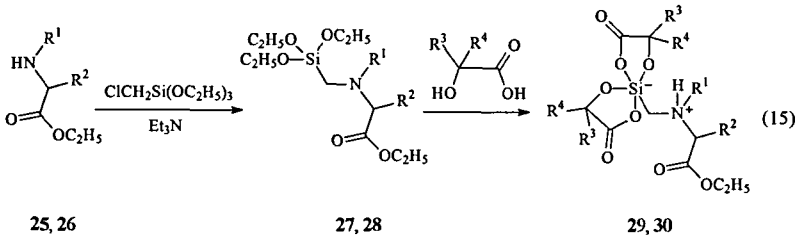


Рисунок 6. Общий вид дифторид (*S*)-**23a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%. Атомы H не показаны.

IX. Новые цвиттер-ионные комплексы пентакоординированного кремния

Одновременное включение в состав комплексов природных потенциально биологически активных α -амино- и α -гидроксикислот может, в перспективе, привести к созданию лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью и широким спектром биологического действия. С этой целью этиловые эфиры пролина (**25**) и саркозина (**26**) были подвергнуты силилметилированию хлорметилтриэтоксисиланом в присутствии эквимолярного количества Et_3N . При этом с выходами более 50% были получены *N*-триэтоксисилилметильные производные **27**, **28** (реакция 15).



25, **27**, **29**: $\text{R}^1, \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_3$; **26**, **28**, **30**: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$
 а $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; б $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$; в $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$; д $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}$

Последние далее были использованы в реакциях с α -гидроксикислотами: гликолевой

(а), диметилгликолевой (b), миндальной (с) и дифенилгликолевой (d). В результате, с высокими выходами были получены пентакоординированные цвиттер-ионные комплексы ранее неизвестного типа 29 и 30.

О пентакоординированном состоянии атома кремния в растворах соединений 29, 30 свидетельствуют химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР ^{29}Si (диапазон от -91.1 м. д. для 30а до -103.5 м. д. для 30b).

Х. Стереохимическая нежесткость соединений пентакоординированного кремния

Стереохимическая нежесткость, обусловленная относительной легкостью внутри- и межмолекулярных реорганизаций координационного полиэдра, — одно из наиболее примечательных и, в то же время, наименее изученных к настоящему времени свойств. К числу все еще полностью нерешенных здесь следует отнести вопрос о механизмах стереодинамических превращений, затрагивающих центральный координационный узел (пермутация лигандов у центрального атома, возможные нерегулярные процессы с разрывом координационной связи или ионизацией монодентатного лиганда), а также влиянии различных факторов (природы центрального атома и моно- и бидентатных лигандов, полярности растворителя, присутствия внешнего нуклеофила и т. д.) на величины определяемых методом динамического ЯМР активационных параметров.

Х.1. *N*'-(органосульфони́л)-*N*-метилпролинамидометилдиметилсилилоксонийхлориды (8). Нами найдено, что повышение температуры до $50\text{ }^\circ\text{C}$ в растворе CDCl_3 приводит к уширению компонентов мультиплета группы SiMe_2 в спектре ЯМР ^1H ; при этом мультиплетность сигналов группы NCH_2Si сохраняется. При понижении температуры происходит трансформация сигналов, приводящая к регистрации при $-60\text{ }^\circ\text{C}$ в спектрах ЯМР ^1H сигналов протонов группы SiMe_2 в виде двух синглетов, соответствующих двум метильным группам с разным химическим окружением. Повышение температуры ведет к восстановлению спектральной картины, что указывает на обратимый характер процесса. Таким образом, наблюдаемые температурно-зависимые изменения в спектрах ЯМР ^1H исследованных комплексов свидетельствуют о протекании в координационном полиэдре пермутационной изомеризации, вызванной медленным, в шкале времени ЯМР, обменом положениями экваториальных групп SiMe_2 . Обнаружено отсутствие заметного влияния природы заместителя в ароматическом кольце на величины ΔG^\ddagger_{298} (~ 11 ккал/моль). Величины изменения энтропии активации комплексов 8 характеризуются большими по модулю отрицательными значениями ($-14 + -22$ кал/моль·К).

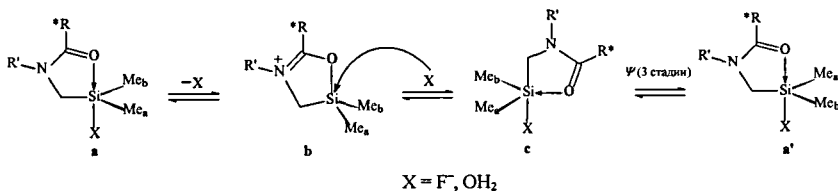
Х.2. *N*-метил-*N*-(диметилфторсилилметил)-*N*'-органосульфони́лпролинамиды. В спектрах ЯМР ^1H фторсиланов 13 а, f и (S)-13 с, d наблюдается сходная, рассмотренной выше для комплексов 8, температурная зависимость. Величины свободной энергии Гиббса пермутационной изомеризации имеют значительно более высокие значения, по сравнению

с силикоксонийхлоридами **8** (> 24 ккал/моль). Энтропия характеризуется большими по модулю отрицательными значениями (~ -24 ккал/моль·К). Как и ΔG^\ddagger , величины ΔS^\ddagger практически не зависят от природы заместителя в ароматическом кольце.

Х.3. Влияние внешнего нуклеофила. Изучение стереодинамического поведения пентакоординированных комплексов кремния в присутствии внешнего нуклеофила Nu методом ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{29}Si на примере (*S*)-**13b,d** позволило установить, что добавление 10 мольных % Bu_4NF к растворам исследованных фторсиланов в CDCl_3 сопровождается значительным уширением сигналов группы SiMe_2 в спектре ЯМР ^1H вследствие обмена между атомом фтора исследованных фторсиланов с атомом фтора Bu_4NF , тогда как сигналы ^1H остальных групп в спектре не претерпевают существенных изменений. Для комплекса (*S*)-**13e** добавление Bu_4NF приводит к исчезновению ССВ ($^3J_{\text{HF}}$) и трансформации мультиплета сигнала ^{19}F в уширенный синглет. Отметим, что присутствие внешнего нуклеофила не оказывает заметного влияния на величину химического сдвига сигнала в спектре ^{29}Si фторсиланов (*S*)-**13d,e**, что указывает на сохранение атомом Si координационного числа.

Х.4. Механизм пермутационной изомеризации. Для выяснения возможности осуществления стереодинамического процесса через стадию диссоциации ВКС $\text{O} \rightarrow \text{Si}$, выполнен квантовохимический расчет комплекса **13a** в базе PBE0/6-311G (d,p) (автор выражает благодарность д.х.н. А.А. Корлюкову и асп. Д.Е. Архипову за проведение расчетов и совместное обсуждение результатов). Его результаты демонстрируют легкость разрыва ВКС $\text{O} \rightarrow \text{Si}$: разность общих энергий *открытой* и *закрытой* форм составила 4.3 ккал/моль, что не соответствует рассчитанному барьеру пермутации в комплексах **8** и **13**.

На основании экспериментальных и известных литературных данных предложен механизм политопной перегруппировки в координационном узле, протекающей через образование ионного тетракоординированного топомера (**b**) в результате диссоциации монодентатного лиганда X:



Последующая нуклеофильная атака X протекает с тыла по отношению к связи C-Si и приводит к пентакоординированному интермедиату **c**. Топомер **a'** образуется после трехстадийного псевдообращения Берри в интермедиате **c**. Большая отрицательная величина энтропии активации в обоих случаях указывает на стабилизацию ионного топомера **b** молекулами растворителя в результате сольватации. Увеличение барьера

активации в случае фторсиланов по сравнению с силилосонийхлоридами вызвано, очевидно тем, что фторид-ион по сравнению с молекулой воды является *худшей* уходящей группой.

XI. Биологическая активность.

Спектр биологической активности кремнийорганических соединений разнообразен и, зачастую, уникален: миорелаксанты, нейромышечные блокаторы ацетилхолина, антагонисты гонадотропина, психотропные соединения и иммуномодуляторы. В этой связи представлялось важным оценить перспективность поиска среди синтезированных соединений потенциально биологически активных веществ.

XI.1. Прогноз биологической активности. Для большинства синтезированных в работе соединений кремния выполнен прогноз спектра биологической активности по 921 виду активности по структурной формуле соединения с использованием программы “Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS-Online)”, разработанной проф. *В.В. Поройковым* (ГУ НИИ Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН). Результаты показали, что наибольший интерес представляют дисиламорфолины (*S*)-**21**, **22** и цвиттер-ионы **29**, **30**. Дисиламорфолины (*S*)-**21**, **22** независимо от природы аминокислоты с вероятностью более 98% являются потенциальными нейромышечными блокаторами ацетилхолина. Комплексы на основе пролина **29** перспективны для поиска лекарственных средств для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза. Это заболевание поражает преимущественно лиц зрелого возраста и быстро приводит пациента к инвалидизации и неизбежной гибели, что и обуславливает большую медико-социальную значимость этой проблемы в современной неврологии. Для комплексов на основе саркозина **30** прогнозируются с вероятностью более 90% кардиопротекторные свойства.

Прогнозируемый низкий токсический эффект делает эти соединения перспективными в качестве базовых структур для создания новых лекарственных средств.

XI.2. Цитотоксичность и бактерицидная активность. С учетом сделанного прогноза представлялось важным провести экспериментальное изучение биологической активности некоторых синтезированных в настоящей работе соединений (выполнено совместно с сотрудниками кафедры микробиологии и вирусологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова с.н.с. *А.Н. Шкопоровым* и проф. *Л.И. Кафарской*). Так, проведено исследование цитотоксичности и бактерицидной активности веществ с использованием клеточной линии аденокарциномы толстого кишечника человека HT-29 и культуры бактерий *E. coli* ER2738. В тестах использовали водные растворы веществ **30a** и **30b**, а также вещества **29d** и **29d**, растворенные в DMSO. Для всех четырех веществ был определен низкий уровень цитотоксичности. В тесте на клеточной культуре HT-29

значения индекса цитотоксичности (IC_{50}) для веществ **30a** и **30b** равнялись приблизительно 6 мг/мл.

В то же время цитотоксичность веществ **29d** и **30d** не превышала эффект растворителя ДМСО. Бактериостатическая активность веществ также низка. Значение минимальной ингибирующей концентрации для всех четырех веществ, для культуры *E. coli* ER2738 превышало 10 мг/мл.

Таким образом, вследствие низкой цитотоксичности синтезированные нами цвиттер-ионные комплексы перспективны для поиска среди них биологически активных веществ с целью создания кардиопротекторов, а также лекарственных средств для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза.

* * *

В заключение отметим, что с использованием разработанных синтетических подходов впервые получено 55 ранее неописанных соединений, представляющих собой новые типы нейтральных и цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния с фрагментами пролина и саркозина; строение 28 из них подтверждено методом РСА. Во фторсиланах и силилосонийхлоридах обнаружена и исследована пермутационная изомеризация, а также изучены некоторые биологические свойства ряда соединений.

Исследования проводились при финансовой поддержке РФФИ (гранты №№ 10-03-00824 и 11-03-00655) в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ в рамках темы «Синтез и изыскание новых лекарственных препаратов и изучения механизма их действия на организм».

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза неизвестных ранее типов шестичленных силацикланов, 2-сила-5-пиперазионов и 2,6-дисиламорфолинов с фрагментами пролина и саркозина, содержащих эндоциклические связи Si–N и Si–O, использованных далее для получения соединений пентакоординированного кремния путем расщепления этих связей электрофильными реагентами.
2. Новые нейтральные комплексы пентакоординированного кремния, хлорсиланы $\text{RSO}_2\text{-Pro-N(Me)CH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}$, содержащие *N*-органосульфонилпролиновый фрагмент, синтезированы взаимодействием соответствующего бициклического 2-сила-5-пиперазиона с органосульfoxлоридами RSO_2Cl , а также альтернативным способом — прямым диметилхлорсилметилированием органосульфонилпролинамидов $\text{RSO}_2\text{-Pro-NHMe}$ системой $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}/(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$.
3. Обнаружена высокая склонность полученных хлорсиланов и бромсиланов (*in situ*) к гидролизу, приводящему в мягких условиях к продуктам неполного гидролиза — силилосонийгалогенидам, ВКС $\text{O}\rightarrow\text{Si}$ в которых сохраняется. Полным гидролизом хлорсиланов в присутствии основания осуществлен синтез соответствующих дисилоксанов, использованных далее для получения соединений пентакоординированного кремния в реакциях с электрофильными агентами.
 - Реакцией дисилоксанов с $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ с высоким выходом получены пентакоординированные фторсиланы.
 - Взаимодействием дисилоксанов с тионилхлоридом и ацетилбромидом синтезированы пентакоординированные хлорсиланы и силилосонийбромиды, соответственно.
 - Реакцией бициклического 2-сила-5-пиперазиона, содержащего фрагмент пролина, с ацетилбромидом в условиях доступа влаги воздуха синтезирован продукт гидролиза первоначально образующегося в результате раскрытия силацикла бромсилана: $(\text{O}\rightarrow\text{Si})$ -хелатный силилосонийбромид $\text{Ac-Pro-N(Me)CH}_2\text{SiMe}_2\text{OH}\cdot\text{HBr}$.
 - Фторсилан $\text{Ts-Gly-Pro-N(Me)CH}_2\text{SiMe}_2\text{F}$ с фрагментом дипептида получен действием хлорангидрида тозилглицина на бициклический 2-сила-5-пиперазион, затем последующим полным гидролизом образующегося хлорсилана в присутствии основания и далее обработкой полученного дисилоксана $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$.
4. Новые пентакоординированные *C,O*-хелатные трифлатосиланы с фрагментами пролина и саркозина получены действием триметилсилилтрифлата на синтезированные нами хлорсиланы и фторсиланы.
5. Взаимодействием эфирата трифторида бора с 2,6-дисиламорфолинами, полученными силметилированием первичных амидов $\text{R}^3\text{SO}_2\text{N(R}^1\text{)CH(R}^2\text{)C(O)NH}_2$ системой $\text{ClCH}_2\text{SiMe}_2\text{Cl}/(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$, синтезированы с высокими выходами бис(диметилфторсилметил)амиды $\text{R}^3\text{SO}_2\text{N(R}^1\text{)CH(R}^2\text{)C(O)N(CH}_2\text{SiMe}_2\text{F)}_2$, один атом кремния в которых пента-, а второй тетракоординирован.

6. Взаимодействием *N*-триэтоксисилиметильных производных эфиров пролина и саркозина с α -гидроксикислотами синтезированы новые типы бис-*C,O*-хелатных цвиттер-ионных комплексов ранее неизвестного типа, содержащие в своем составе одновременно фрагменты α -амино- и α -гидроксикислот.
7. В координационном узле $OSiC_3X$ синтезированных в работе пентакоординированных фторсиланов и силилоксонийхлоридов ($X = F, OH_2$), обнаружена пермутационная изомеризация, приводящая к обмену положениями монодентатных экваториальных лигандов, и методом ДЯМР 1H определены ее активационные параметры (ΔG^\ddagger_{298} , ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger). На основании полученных экспериментальных данных, а также литературных сведений для родственных соединений, предложены механизмы изученных стереодинамических процессов.
8. Выполненный прогноз биологической активности, а также изучение цитотоксичности и бактерицидной активности синтезированных веществ, свидетельствуют о перспективности поиска лекарственных средств для лечения бокового амнотрофического склероза, а также кардиопротекторов на основе полученных нейтральных и цвиттер-ионных комплексов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях

1. Shipov A. G., Korlyukov A. A., Arkhipov D. E., Kramarova E. P., Negrebetsky V. V., Bylikin S. Yu., Nikolin A. A., Fang H. C., Antipin M. Yu., Baukov Y. I. Synthesis and structural features of anionic chelates of hypercoordinate silicon, the derivatives of glycolic and tartaric acids. // *Mendeleev Communications*, 2010, 20 (5), 273–274.
2. Николин А. А., Архипов Д. Е., Шипов А. Г., Крамарова Е. П., Ковальчук Н. А., Корлюков А. А., Негребецкий В. В., Бауков Ю. И., Бассиндэйл А. Р., Тэйлор П. Г., Боуден А., Быликин С. Ю. Пентакоординированные хлорсиланы с *C,O*-хелатными лигандами на основе *N*-метил-*N'*-органосульфонилпролинамидов. // *XTC*, 2011, 12, 1869–1890.
3. Nikolin A. A., Kramarova E. P., Shipov A. G., Baukov Yu. I., Negrebetsky V. V., Korlyukov A. A., Arkhipov D. E., Bowden A., Bylikin S. Yu., Bassindale A. R., Taylor P. G. Synthesis, structures, and stereodynamic behaviour of novel pentacoordinate fluorosilanes: fluorosilyl derivatives of proline. // *Organometallics*, 2012, 31 (14), 4988–4997.
4. Николин А. А., Крупина С. И., Архипов Д. Е., Крамарова Е. П., Корлюков А. А., Шкопоров А. Н., Шипов А. Г., Кафарская Л. И., Бауков Ю. И., Негребецкий В. В. Синтез, строение и биологическая активность новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния на основе α -амино- и α -гидроксикислот. // *Вестник РГМУ*, 2012, 6, 70–75.
5. Николин А. А., Крамарова Е. П., Архипов Д. Е., Корлюков А. А., Шипов А. Г., Негребецкий В. В., Бауков Ю. И. Новые (*C,O*)-хелатные соединения пентакоординированного кремния с фрагментом *N*-(органосульфонил)пролина. В кн.: *Вероссийс-*

- кая молодежная конференция-школа «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической и металлоорганической химии XXI века», 23–26 Марта 2010 г., Санкт-Петербург, Россия. Тезисы докладов, С 4-32, с. 205.
6. **Николин А. А.**, Крамарова Е. П., Архипов Д. Е., Корлюков А. А., Шипов А. Г., Негребецкий В. В., Бауков Ю. И. Синтез, свойства и реакционная способность новых (С,О)-хелатных соединений пентакоординированного кремния с фрагментом *N*-(органосульфонил)пролина. В кн.: XI Андриановская Конференция «Кремнийорганические соединения. Синтез, Свойства, Применение». 26–30 сентября 2010, Москва. Book of Abstracts, p-28, с. 108.
 7. Negrebetsky V., **Nicolin A.**, Chunze Fan, Taylor P., Bassindale A. Permutational isomerisation of novel mono- and binuclear penta- and hexacoordinated silicon, germanium and tin complexes. В кн.: XI Андриановская Конференция «Кремнийорганические соединения. Синтез, Свойства, Применение». 26–30 сентября 2010, Москва. Book of Abstracts, i-20, с. 43.
 8. Бауков Ю. И., Корлюков А. А., Грюнер С. В., Шипов А. Г., Крамарова Е. П., Хунцэ Фан, Негребецкий В. В., Быликин С. Ю., Архипов Д. Е., **Николин А. А.**, Айрапетян Д. В. Новые С,О- и О,О-хелаты гиперкоординированного кремния, германия и олова — производные 2-гидроксид- и 2-аминокислот. В кн.: XXV Международная Чугаевская конференция по координационной химии. 6–11 июня 2011 г. Тезисы докладов, г. Суздаль, с. 26.
 9. **Николин А. А.**, Архипов Д. Е., Крамарова Е. П., Шипов А. Г., Корлюков А. А., Негребецкий В. В., Бауков Ю. И. Новые кремнийсодержащие гетероциклы на основе пролина и саркозина. В кн.: XXV Международная Чугаевская конференция по координационной химии. 6–11 июня 2011 г. Тезисы докладов, г. Суздаль, с. 158.
 10. Негребецкий В. В., **Николин А. А.**, Хунцэ Фан, Крамарова Е. П., Шипов А. Г., Бауков Ю. И. Пентакоординированные фторсиланы — особенности строения и стереодинамического поведения. В кн.: XXV Международная Чугаевская конференция по координационной химии. 6–11 июня 2011 г. Тезисы докладов, г. Суздаль, с. 253.
 11. Бауков Ю. И., Корлюков А. А., Грюнер С. В., Шипов А. Г., Крамарова Е. П., Негребецкий В. В., Быликин С. Ю., Хунцэ Фан, Архипов Д. Е., **Николин А. А.**, Айрапетян Д. В. Новые С,О- и О,О-хелаты гиперкоординированных кремния, германия и олова — производные 2-гидроксид- и 2-аминокислот. В кн.: «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементорганических соединений». Симпозиум, посвященный 90-летию академика М. Г. Воронкова, 5–7 декабря 2011 г. Тезисы докладов, г. Санкт-Петербург, с. 14.
 12. Негребецкий В. В., **Николин А. А.**, Хунцэ Ф., Крамарова Е. П., Шипов А. Г., Бауков Ю. И. Пентакоординированные галогенсиланы: синтез, строение и стереохимическая нежесткость. В кн.: «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементорганических соединений». Симпозиум, посвященный 90-летию академика М. Г. Воронкова, 5–7 декабря 2011 г. Тезисы докладов, г. Санкт-Петербург, с. 15.

13. **Николин А. А.,** Негребецкий В. В., Архипов Д. Е., Шипов А. Г., Крамарова Е. П., Корлюков А. А., Бауков Ю. И. Новые (*O,O*)-хелаты пентакоординированного кремния с фрагментами 2-гидроксикислот и пролина или саркозина. В кн.: «Теоретическая, синтетическая, биологическая и прикладная химия элементоорганических соединений». Симпозиум, посвященный 90-летию академика М. Г. Воронкова, 5–7 декабря 2011 г. Тезисы докладов, г. Санкт-Петербург, с. 91.
14. **Negrebetsky V. V., Nikolin A. A.,** Fang H. C., Bowden A., Taylor P. G., Bassindale A. R., Baukov Yu. I. Synthesis and dynamic stereochemistry of the novel hypercoordinate silicon derivatives of 2-amino acids. В кн.: XVI International Symposium On Organosilicon Chemistry, August, 14-18, 2011, Ontario, Canada. Programme, Abstracts and List of Participants, p. 158.
15. **Nikolin A. A., Negrebetsky V. V.,** Arkhipov D. E., Shipov A. G., Kramarova E. P., Korlyukov A. A., Baukov Yu. I. Synthesis and structure of new 2,6-disilamorpholines as derivatives of *N*-organomorpholine and sarcozine. В кн.: 6th European Silicon Days, 5–7 September 2012, Lyon, France. Programme, Abstracts and List of Participants, p. 158.
16. **Negrebetsky V. V., Nikolin A. A.,** Kramarova E. P., Shipov A. G., Baukov Yu. I. Bowden A., Bylikin S. Yu., Bassindale A. R., Taylor P. G. Synthesis, structure and stereodynamic behaviour of novel pentacoordinate fluorosilyl derivatives of proline. В кн.: 6th European Silicon Days, 5–7 September, 2012, Lyon, France. Programme, Abstracts and List of Participants, p. 157.
17. **Nikolin A. A., Zolina L. V.,** Arkhipov D. E., Kramarova E. P., Korlyukov A. A., Baukov Y. I., Shipov A. G., Negrebetsky V. V. Synthesis and structure of novel bischelate complexes of pentacoordinate silicon. В кн.: Frontiers of Organometallic Chemistry, FOC-2012, Saint-Peterburg, 2012, September 21–22, Russia, P 54, p. 100.

Подписано в печать: 22.04.2013
Объем 1,0 п.л
Тираж 130 экз. Заказ № 83
Отпечатано в типографии «Реглет»
119606, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 39
(495) 363-78-90; www.reglet.ru