

Л. Игнатович*, В. Романов, Я. Спура, Ю. Попелис,
И. Домрачева, И. Шестакова

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 3-[(МЕТИЛ)БИС(5-ТРИАЛКИЛСИЛИЛФУРАН-2-ИЛ)СИЛИЛ]- ПРОПИЛАМИНОВ

Новые 3-[(метил)бис(5-триалкилсилилфуран-2-ил)силил]пропиламины синтезированы реакцией гидросилилирования алифатических и гетероциклических *N*-аллиламинов в присутствии катализатора Спайера. Изучено влияние структуры амина и алкильного заместителя у атома кремния на цитотоксичность соединений.

Ключевые слова: 3-[(метил)бис(5-триалкилсилилфуран-2-ил)силил]пропиламины, гидросилилирование, цитотоксичность.

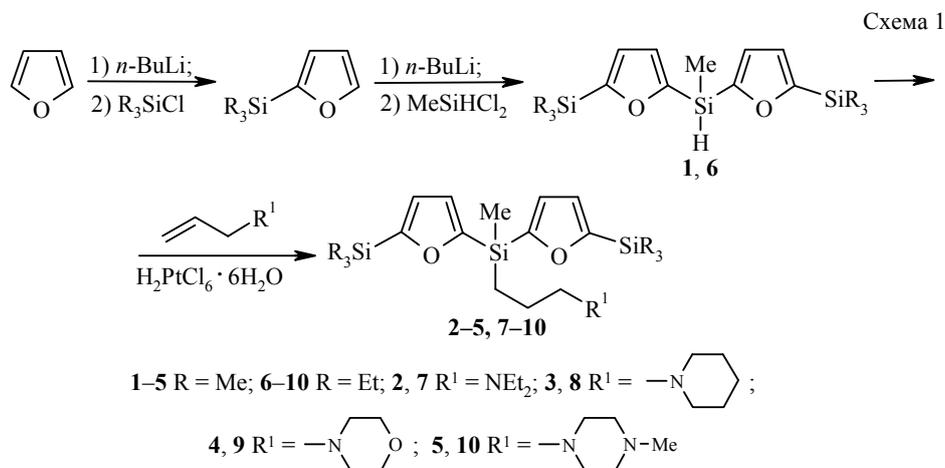
Гетероциклические амины являются важными структурными блоками во многих медицинских препаратах [1, 2]. Анализ противоопухолевых веществ показал, что введение гетероциклической аминогруппы способствует увеличению растворимости и биодоступности активного вещества, например пиперидина в Арзоксифене [3–5], Флавопиридоле [6] и Перифосине [7–9], морфолина в Канертинибе [10, 11], Гефинитибе [12–14], Мофаротене [15], тиоморфолина в Приномостате [16], пиперазина в Дизатинибе [17] и Иматинибе [18, 19], пирролидина в Идоксифене [20, 21].

Проведённые ранее исследования показали, что гетариламиноалкил-(силокси)силаны, которые содержат алкил(силокси)группу у атома кремния обладают противоопухолевой, нейротропной и бактериостатической активностью [22, 23]. Высокой цитотоксической активностью к опухолевым клеткам обладают и 2-(аминопропил)диметилсилил-5-триалкилсилил(гермил)фураны [24, 25].

Принимая во внимание литературную информацию, анализ фрагментов известных лекарств, а также тот факт, что силилирование соединений увеличивает их липофильность и может даже изменить метаболизм вещества [26, 27], мы решили синтезировать новый ряд фуриламинов, содержащих в одной молекуле два фурановых кольца, гетероциклический амин и несколько атомов кремния, а также изучить цитотоксичность полученных новых веществ.

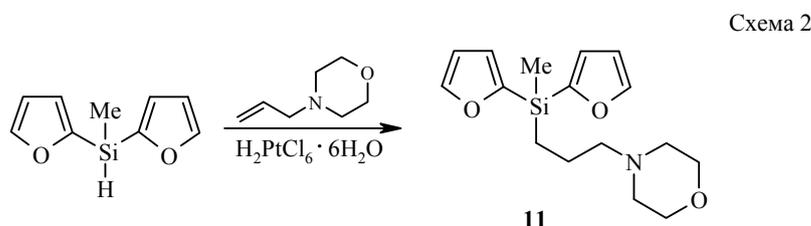
Исходные фурилгидросиланы **1** и **6** получены из фурана двумя последовательными литийорганическими синтезами (схема 1). Далее осуществлено гладкое гидросилилирование аллиламинов гидросиланами **1** и **6** при нагревании в присутствии катализатора Спайера. В результате с хорошими выходами получена серия бис(фурил)силаминов **2–5** и **7–10**, содержащих два или три гетероцикла и три атома кремния в одной молекуле. Данные спектров ЯМР ^{13}C и ^{29}Si приведены в табл. 1. Сигналы кремния в более слабых полях ($-3.5 \div -11.0$ м. д.) относятся к поглощению кремния в триметил- и триэтилсилильных заместителях, что хорошо согласуется с химическими сдвигами кремния в 2-триметилсилилфуране

(–11.5 м. д.) [28] и 2-триэтилсиллилфуране (–3.6 м. д.)*. Сильнопольные сигналы –22.9 м. д. (соединения **2–5**) и –42.9 м. д. (соединение **1**) обусловлены поглощением атома кремния во втором положении фуранового кольца.



Для выявления влияния гетероциклической аминогруппы и алкильного заместителя у атома кремния в фурилсиллилпропиламинах **2–5** и **7–10** на противоопухолевую активность изучена их цитотоксичность (табл. 2) на двух линиях опухолевых клеток: НТ-1080 (фибросаркома человека) и МG-22А (гепатома мыши). Для сравнения изучена цитотоксичность (IC₅₀) этих соединений для нормальных клеток НИН 3Т3 (нормальные фибробласты мышинных эмбрионов) и их токсичность (LD₅₀). Исследование показало, что все изученные соединения **2–5** и **7–10**, независимо от структуры амина (R¹), обладают умеренной токсичностью, летальные дозы для них находятся в пределах 174–360 мг/кг (за исключением соединения **9**). Интересно отметить, что все производные с триметилсиллильным заместителем (соединения **2–5**) активнее производных с триэтилсиллильным заместителем (соединения **7–10**). Продукты **7**, **8** и **10** оказались более токсичными для нормальных клеток НИН 3Т3, чем для опухолевых клеток НТ-1080 и МG-22А. Морфолиновое производное **9** является малотоксичным соединением, не проявляющим цитотоксического эффекта к нормальным клеткам, и в то же время неактивным по отношению к опухолевым клеткам.

С целью выявления влияния триалкилсиллильного заместителя на цитотоксичность этого класса соединений, мы синтезировали незамещённый 4-{3-[(метил)бис(фуран-2-ил)силлил]пропил}морфолин (**11**) (схема 2) и исследовали его противоопухолевую активность.



* Неопубликованные данные авторов.

Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР ^{13}C и ^{29}Si соединений 1–10

Соединение	ЯМР ^{13}C , химические сдвиги, δ , м. д.					ЯМР ^{29}Si , химические сдвиги, δ , м. д.
	4-CH	3-CH	C-5	C-2	$\text{R}_3\text{Si}-$, $\text{Si}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^1$	
1	119.5	122.4	166.1	157.8	-1.6; -6.1	-10.7; -42.9
2	119.2	121.2	165.3	160.6	56.1; 46.8; 20.8; 11.8; 11.7; -1.6; -4.8	-11.0; -22.9
3	119.2	121.3	165.3	160.4	62.3; 54.3; 25.7; 24.3; 20.6; 11.8; -1.6; -4.8	-11.0; -22.9
4	119.2	121.3	165.3	160.4	66.9; 61.9; 53.6; 20.5; 11.7; -1.6; -4.8	-11.0; -22.8
5	119.2	121.3	165.3	160.4	61.6; 55.1; 53.1; 46.0; 20.9; 11.8; -1.6; -4.9	-11.0; -22.9
6	120.4	122.1	164.2	157.8	7.3; 3.3; -6.2	-3.5; -43.1
7	120.2	121.0	163.4	160.5	56.0; 46.8; 20.6; 11.9; 11.6; 7.3; 3.4; 3.3; -5.0	-3.7; -23.0
8	120.2	121.0	163.3	160.5	62.7; 54.4; 53.4; 25.9; 24.5; 20.8; 11.9; 7.3; 3.3; -5.0	-3.7; -23.0
9	120.1	121.0	163.3	160.3	66.9; 61.9; 53.6; 20.5; 11.7; 7.2; 3.3; -5.0	-3.7; -23.0
10	120.1	121.0	163.3	160.4	61.7; 55.1; 53.1; 46.0; 20.9; 11.8; 7.3; 3.3; -5.0	-3.7; -23.0

Эксперименты с морфолиновыми производными **4**, **9** и **11** показали, что введение триметилсилильного заместителя в фурановое кольцо (соединение **4**) существенно повышает цитотоксические свойства вещества по сравнению с триэтилсилилзамещённым и незамещённым аналогами (соединения **9** и **11** соответственно), но в тоже время повышает его токсичность, причём триэтилсилильное производное **9** совсем не проявляет цитотоксических свойств (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Цитотоксическая активность (IC_{50}) соединений 2–5 и 7–11*

Соединение	IC_{50} , мкг/мл							LD_{50} , мг/кг
	HT-1080			MG-22A			NIH 3T3	
	CV	MTT	NO	CV	MTT	NO	NR	
2	1	1	100	1	1	100	2	174
3	2	2	150	2	3	200	2	179
4	3	2	150	3	3	150	10	360
5	3	1	100	2	2	100	7	315
7	5	5	150	5	6	100	2	192
8	10	10	200	7	9	250	2	197
9	–**	–**	3	–**	–**	2	853	2718
10	14	14	150	150	30	150	6	328
11	100	100	4	38	31	12	150	947

* IC_{50} – концентрация, обеспечивающая гибель 50% клеток; LD_{50} – вычисленные значения ожидаемой токсичности; CV – кристаллический фиолетовый (действие на клеточные мембраны); MTT – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2H-тетразолия (влияние на активность митохондриальных ферментов в клетке); NR – нейтральный красный; NO – степень генерирования NO^{\cdot} , определённая и вычисленная по методике [30].

** Цитотоксический эффект отсутствует.

Наши исследования показали, что определяющими факторами для проявления цитотоксической активности у изученного класса соединений являются количество атомов кремния в одной молекуле и заместитель у атома кремния в положении 5 фуранового кольца. Влияние природы амина на цитотоксическую активность в исследованных соединениях не столь велико.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu Prestige-21 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{29}Si записаны на спектрометре Varian Mercury-400 (400, 100 и 80 МГц соответственно) в CDCl_3 . Значения химических сдвигов ЯМР ^1H измерены относительно ГМДС (δ 0.055 м. д.), ЯМР ^{29}Si – относительно ТМС и ЯМР ^{13}C – относительно остаточного сигнала протона растворителя (δ 77.1 м. д.). Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре GC-MS Agilent Technologies 7890 GC 5975C EI/CI MSD (70 эВ). Для препаративной колоночной хроматографии применён силикагель марки Merck Kieselgel (0.06–0.20 мм). Цитотоксичность соединений **2–5**, **7–11** (табл. 2) определена по методике, описанной в [29]. Острая токсичность на культуре клеток NIH 3T3 (альтернативная LD_{50} в тесте *in vivo*) определена согласно протоколам [30]. В экспериментах использованы реагенты фирмы Acros. Все растворители сушили над CaH_2 , металлическим Na и перегоняли.

(Метил)бис(5-триметилсилилфуран-2-ил)силан (1). В трёхгорлую колбу, снабжённую обратным холодильником, термометром, магнитной мешалкой и резиновой пробкой, в токе аргона вводят 25 мл абсолютного диэтилового эфира и 3.50 г (25.0 ммоль) 2-триметилсилилфурана. Колбу с раствором охлаждают до -30 °C и медленно по каплям добавляют 10 мл (25.0 ммоль) 2.5M *n*-BuLi в гексане так, чтобы температура в колбе не превышала -25 °C. После добавления всего *n*-BuLi смесь перемешивают в течение 10 мин при -30 °C. Повышают температуру до $+20$ °C и при этой температуре перемешивают 5 ч. В другую трёхгорлую колбу с термометром, магнитной мешалкой и резиновой пробкой в токе аргона вводят 12 мл абсолютного диэтилового эфира и 1.45 г (12.5 ммоль) MeSiHCl_2 , охлаждают до -15 °C и к содержимому медленно добавляют по каплям полученный ранее раствор 2-триметилсилил-5-фуриллития в эфире. После добавления всего фуриллития смесь перемешивают в течение 10 мин при -15 °C. Медленно повышают температуру до комнатной и перемешивают в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют через слой Al_2O_3 , упаривают растворители досуха. Остаток перегоняют при пониженном давлении, собирая фракцию при 102 °C (3–4 мм рт. ст.). Выход 2.90 г (72%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2149 (Si–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.39 (18H, с, $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.71–0.72 (3H, д, $J = 4.0$, SiHCH_3); 5.08–5.11 (1H, м, SiH); 6.73 (2H, д, $J = 3.6$, 2H-3); 6.88 (2H, д, $J = 3.6$, 2H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 322 $[\text{M}]^+$ (39), 307 $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (18), 207 (37), 183 (17), 159 (50), 146 (22), 133 (62), 109 (18), 96 (16), 73 (100), 59 (22).

***N,N*-Диэтил-{3-[(метил)бис(5-триметилсилилфуран-2-ил)силил]пропил}амин (2).** В колбу, снабжённую обратным холодильником и магнитной мешалкой, помещают 0.20 г (0.62 ммоль) соединения **1**, 0.07 г (0.62 ммоль) *N,N*-диэтилаллиламина и две капли $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.1% раствор в 2-PrOH), нагревают 1 ч при 70 °C. Ход реакции контролируют хромато-масс-спектрометрически. Продукт выделяют многократной очисткой с использованием колоночной хроматографии; элюент CH_2Cl_2 –MeOH, 40:1, 20:1 и 7:1. Выход 0.19 г (70%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.27 (18H, с, $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.52 (3H, с, SiCH_3); 0.96–1.01 (8H, м, SiCH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 1.57–1.65 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.40–2.44 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.47–2.52 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 6.61 (2H, д, $J = 3.2$, 2H-3); 6.69 (2H, д, $J = 3.2$, 2H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 435 $[\text{M}]^+$ (2), 420 $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (3), 266 (76), 221 (6), 153 (10), 133 (16), 112 (11), 86 (100). Найдено, m/z : 436.2476 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{NO}_2\text{Si}_3$. Вычислено, m/z : 436.2523.

1-{3-[(Метил)бис(5-триметилсилилфуран-2-ил)силил]пропил}пиперидин (3) синтезируют аналогично соединению **2**, используя исходное **1** и *N*-аллилпиперидин. Продукт выделяют и очищают многократной колоночной хроматографией, элюент CH_2Cl_2 -MeOH, 20:1 и 7:1. Выход 0.16 г (63%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.25–0.26 (18H, м, $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.52 (3H, с, SiCH_3); 0.96–1.06 (2H, м, SiCH_2); 1.42–1.71 (8H, м, 4CH_2); 2.31–2.38 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 6.60 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-3); 6.68 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 432 $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (4), 307 (5), 279 (5), 207 (4), 133 (5), 98 (100), 73 (16). Найдено, *m/z*: 448.2486 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NO}_2\text{Si}_3$. Вычислено, *m/z*: 448.2523.

4-{3-[(Метил)бис(5-триметилсилилфуран-2-ил)силил]пропил}морфолин (4) синтезируют аналогично соединению **2**, используя исходное **1** и *N*-аллилморфолин. Продукт выделяют и очищают многократной колоночной хроматографией, элюент CH_2Cl_2 -MeOH, 20:1 и 10:1. Выход 0.17 г (62%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.28 (18H, с, $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.54 (3H, с, SiCH_3); 1.01–1.05 (2H, м, SiCH_2); 1.62–1.70 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.32–2.40 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 3.68–3.72 (4H, м, CH_2OCH_2); 6.61 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-3); 6.69 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 434 $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (4), 309 (6), 281 (8), 266 (8), 207 (10), 133 (7), 100 (100), 73 (25). Найдено, *m/z*: 450.2280 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NO}_3\text{Si}_3$. Вычислено, *m/z*: 450.2316.

1-Метил-4-{3-[(метил)бис(5-триметилсилилфуран-2-ил)силил]пропил}-пиперазин (5) синтезируют аналогично соединению **2**, используя исходное **1** и *N*-аллил-4-метилпиперазин. Продукт выделяют и очищают многократной колоночной хроматографией, элюент CH_2Cl_2 -MeOH, 40:1 и 20:1. Выход 0.18 г (64%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.25 (18H, с, $2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.51 (3H, с, SiCH_3); 0.96–1.01 (2H, м, SiCH_2); 1.59–1.67 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.27 (3H, с, NCH_3); 2.30–2.53 (10H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$); 6.59 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-3); 6.67 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 462 $[\text{M}]^+$ (16), 321 (5), 279 (5), 266 (15), 252 (26), 221 (5), 153 (10), 133 (14), 113 (100), 98 (11), 83 (7), 70 (73). Найдено, *m/z*: 463.2616 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_3$. Вычислено, *m/z*: 463.2632.

(Метил)бис(5-триэтилсилилфуран-2-ил)силан (6). Получают аналогично соединению **1**, используя 5.46 (30 ммоль) 2-триэтилсилилфурана, эквимольное количество *n*-BuLi и 1.73 г (15 ммоль) MeSiHCl_2 . Выход 3.03 г (50%), т. кип. 138 °С (5 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2149 (Si-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.60 (3H, д, *J* = 4.0, SiCH_3); 0.76–0.80 (12H, м, $2\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.98 (18H, т, *J* = 8.0, $2\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 4.94–4.97 (1H, м, SiH); 6.66 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-3); 6.77 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 406 $[\text{M}]^+$ (32), 377 $[\text{M}-\text{Et}]^+$ (6), 349 (82), 321 (43), 293 (5), 243 (8), 215 (7), 174 (11), 146 (29), 115 (52), 87 (100), 59 (71).

***N,N*-Диэтил-{3-[(метил)бис(5-триэтилсилилфуран-2-ил)силил]пропил}амин (7)**. В колбу, снабжённую обратным холодильником и магнитной мешалкой, помещают 0.20 г (0.49 ммоль) соединения **6**, добавляют 0.05 г (0.49 ммоль) *N,N*-диэтиламина и две капли 0.1% раствора $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 2-PrOH, нагревают 1 ч при температуре 70 °С. Ход реакции контролируют хромато-масс-спектрометрически. Продукт выделяют и очищают многократной колоночной хроматографией, используя элюент CH_2Cl_2 -MeOH, 20:1 и 7:1. Выход 0.18 г (71%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.50 (3H, с, SiCH_3); 0.73–0.79 (12H, м, $2\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.94–1.01 (26H, м, $2\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$, SiCH_2CH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 1.56–1.63 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2.41–2.52 (6H, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 6.62 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-3); 6.68 (2H, д, *J* = 3.2, 2H-4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 405 $[\text{M}-3\text{Et}]^+$ (1), 308 (16), 280 (2), 207 (4), 133 (1), 112 (3), 86 (100). Найдено, *m/z*: 520.3513 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{NO}_2\text{Si}_3$. Вычислено, *m/z*: 520.3462.

1-{3-[(Метил)бис(5-триэтилсилилфуран-2-ил)силил]пропил}пиперидин (8) синтезируют аналогично соединению **7**, используя исходное **6** и *N*-аллилпиперидин. Продукт выделяют и очищают многократной колоночной хроматографией, элюент CH_2Cl_2 -MeOH, 20:1, 7:1 и 5:1. Выход 0.17 г (64%). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.50 (3H, с, SiCH_3); 0.73–0.79 (12H, м, $2\text{Si}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$); 0.96–0.99 (20H, м,

SiCH₂, 2Si(CH₂CH₃)₃); 1.38–1.41 (2H, м, CH₂); 1.52–1.66 (6H, м, 3CH₂); 2.25–2.32 (6H, м, CH₂N(CH₂)₂); 6.61 (2H, д, $J = 3.2$, 2H-3); 6.67 (2H, д, $J = 3.2$, 2H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 531 [M]⁺ (1), 349 (5), 281 (11), 253 (5), 207 (100), 191 (10), 176 (5), 133 (8), 98 (57), 87 (7), 73 (5). Найдено, m/z : 532.3475 [M]⁺. C₂₉H₅₄NO₂Si₃. Вычислено, m/z : 532.3462.

4-{3-[(Метил)бис(5-триэтилсиллилфуран-2-ил)силлил]пропил}морфолин (9) синтезируют аналогично соединению **7**, используя исходное **6** и *N*-аллилморфолин. Продукт выделяют и очищают многократной колоночной хроматографией, элюент CH₂Cl₂–MeOH, 20:1 и 10:1. Выход 0.17 г (65%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.51 (3H, с, SiCH₃); 0.74–0.79 (12H, м, 2Si(CH₂CH₃)₃); 0.98–1.02 (20H, м, SiCH₂, 2Si(CH₂CH₃)₃); 1.59–1.68 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.29–2.38 (6H, м, CH₂N(CH₂)₂); 3.66–3.69 (4H, м, CH₂OCH₂); 6.63 (2H, д, $J = 3.0$, 2H-3); 6.69 (2H, д, $J = 3.0$, 2H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 418 [M–3Et]⁺ (3), 351 (6), 323 (8), 308 (6), 294 (5), 207 (7), 156 (4), 115 (6), 100 (100), 87 (13). Найдено, m/z : 534.3199 [M]⁺. C₂₈H₅₂NOSi₃. Вычислено, m/z : 534.3192.

1-Метил-4-{3-[(метил)бис(5-триэтилсиллилфуран-2-ил)силлил]пропил}пиперазин (10) синтезируют аналогично соединению **7**, используя исходное **6** и *N*-аллил-4-метилпиперазин. Продукт выделяют и очищают многократной колоночной хроматографией, элюенты CH₂Cl₂–MeOH, 20:1 и 7:1. Выход 0.27 г (67%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.49 (3H, с, SiCH₃); 0.72–0.78 (12H, м, 2Si(CH₂CH₃)₃); 0.95–0.99 (20H, м, SiCH₂, 2Si(CH₂CH₃)₃); 1.57–1.65 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.25 (3H, с, NCH₃); 2.29–2.42 (10H, м, CH₂N(CH₂CH₂)₂NCH₃); 6.60 (2H, д, $J = 3.6$, 2H-3); 6.67 (2H, д, $J = 3.6$, 2H-4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 431 [M–3Et]⁺ (1), 363 (5), 335 (5), 308 (8), 294 (14), 207 (11), 169 (3), 139 (5), 125 (3), 113 (100), 87 (13), 70 (25). Найдено, m/z : 547.3531 [M]⁺. C₂₉H₅₅N₂O₂Si₃. Вычислено, m/z : 547.3571.

4-{3-[(Метил)бис(фуран-2-ил)силлил]пропил}морфолин (11). В колбу, снабжённую обратным холодильником и магнитной мешалкой помещают 0.39 г (2.2 ммоль) (метил)бис(фуран-2-ил)силана добавляют 0.28 г (2.2 ммоль) *N*-аллилморфолина и три капли 0.1% раствора H₂PtCl₆·6H₂O в 2-PrOH, нагревают 1 ч при 70 °С. Ход реакции контролируют хромато-масс-спектрометрически. Продукт выделяют и очищают многократной колоночной хроматографией, используя элюент CH₂Cl₂–MeOH, 40:1 и 10:1. Выход 0.42 г (62%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.52 (3H, с, SiCH₃); 0.99–1.03 (2H, м, SiCH₂); 1.57–1.65 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.30–2.40 (6H, м, CH₂N(CH₂)₂); 3.68–3.70 (4H, м, CH₂OCH₂); 6.39–6.40 (2H, м, 2H-4); 6.72 (2H, д, $J = 3.2$, 2H-3); 7.67 (2H, м, 2H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: –5.3; 11.1; 20.5; 53.5; 61.8; 66.7; 109.4; 121.6; 147.1; 155.6. Спектр ЯМР ²⁹Si, δ, м. д.: –22.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 305 [M]⁺ (5), 126 (6), 100 (100). Найдено, m/z : 306.1604 [M]⁺. C₁₆H₂₄NO₃Si. Вычислено, m/z : 306.1525.

Авторы выражают благодарность д-ру С. Гринберге за снятие масс-спектров высокого разрешения.

Работа выполнена при поддержке Латвийского совета по науке (проекты 09.1556, 10.0030) и Европейского социального фонда в рамках проекта "Поддержка развития докторантуры ЛУ".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances*, Thieme, Stuttgart–New York, 2009.
2. *Fragment-Based Approaches in Drug Discovery*, D. A. Erlanson, W. Jahnke (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2006, p. 91.
3. C. L. Bethea, S. J. Mirkes, A. Su, D. Michelson, *Psychoneuroendocrinology*, **27**, 431 (2002).

4. C. J. Fabian, B. F. Kimler, J. Anderson, O. W. Tawfik, M. S. Mayo, W. E. Burak, Jr., J. A. O'Shaughnessy, K. S. Albain, D. M. Hyams, G. T. Budd, P. A. Ganz, E. R. Sauter, S. W. Beenken, W. E. Grizzle, J. P. Fruehauf, D. W. Arneson, J. W. Bacus, M. D. Lagios, K. A. Johnson, D. Browne, *Clin. Cancer Res.*, **10**, 5403 (2004).
5. P. N. Munster, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **15**, 317 (2006).
6. M. Blagosklonny, *Trends Pharmacol. Sci.*, **26**, 77 (2005).
7. F. Mollinedo, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **17**, 385 (2007).
8. S. R. Vink, A. H. van der Luit, J. B. Klarenbeek, M. Verheij, W. J. van Blitterswijk, *Biochem. Pharmacol.*, **74**, 1456 (2007).
9. A. Huston, X. Leleu, X. Jia, A.-S. Moreau, H. T. Ngo, J. Runnels, J. Anderson, Y. Alsayed, A. Roccaro, S. Vallet, E. Hatjiharissi, Y.-T. Tai, P. Sportelli, N. Munshi, P. Richardson, T. Hideshima, D. G. Roodman, K. C. Anderson, I. M. Ghobrial, *Clin. Cancer Res.*, **14**, 865 (2008).
10. P. Norman, *Curr. Opin. Invest. Drugs (BioMed Cent.)*, **2**, 428 (2001).
11. J. A. McIntyre, J. Castaner, P. A. Lesson, *Drugs Future*, **30**, 771 (2005).
12. M. Muhsin, J. Graham, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2**, 515 (2003).
13. J. A. Smith, A. Gaikwad, J. Yu, J. K. Wolf, J. Brown, L. M. Ramondetta, C. F. Stewart, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **62**, 51 (2008).
14. A. J. Barker, K. H. Gibson, W. Grundy, A. A. Godfrey, J. J. Barlow, M. P. Healy, J. R. Woodburn, S. E. Ashton, B. J. Curry, L. Scarlett, L. Henthorn, L. Richards, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 1911 (2001).
15. H. Kantarjian, E. Jabbour, J. Grimley, P. Kirkpatrick, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **5**, 717 (2006).
16. S. L. Martin, A. McDowell, J. F. Lynas, J. Nelson, B. Walker, *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 333 (2001).
17. A. R. Lera, W. Bourguet, L. Altucci, H. Gronemeyer, *Nat. Rev. Drug Discovery*, **6**, 811 (2007).
18. I. R. Radford, *Curr. Opin. Invest. Drugs (BioMed Cent.)*, **3**, 492 (2002).
19. A. Bilir, B. Erguven, G. Oktem, A. Ozdemir, A. Uslu, E. Aktas, B. Bonavina, *Int. J. Oncol.*, **32**, 829 (2008).
20. W. Shelly, M. W. Draper, V. Krishnan, M. Wong, R. B. Jaffe, *Obstet. Gynecol. Surv.*, **63**, 163 (2008).
21. C. K. Baumann, M. Castiglione-Gertsch, *Drugs*, **67**, 2335 (2007).
22. М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, Э. Лукевиц, *Кремний и жизнь*, Рига, 1978.
23. Э. Лукевиц, В. Лусе, И. Зицмане, Э. Лиепиньш, М. Трушуле, С. Германе, И. Аугустане, В. Н. Веровский, Н. Г. Проданчук, С. Е. Дейнека, В. Н. Нивалов, *XTC*, 1653 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 1328 (1991)].
24. L. Ignatovich, V. Muravenko, I. Shestakova, I. Domrachova, J. Popelis, E. Lukevics, *Appl. Organomet. Chem.*, **24**, 158 (2010).
25. Л. Игнатович, В. Романов, И. Шестакова, И. Домрачева, Ю. Попелис, Э. Лукевиц, *XTC*, 1791 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1441 (2009)].
26. E. Lukevics, L. Ignatovich, in *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.), John Wiley and Sons, Chichester, 2005, p. 83.
27. W. Bains, R. Tacke, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, **6**, 526 (2003).
28. M. Mägi, E. Lippmaa, E. Lukevics, N. P. Erčak, *Org. Magn. Reson.*, **9**, 297 (1977).
29. *Report of the International Workshop on in vitro Methods for Assessing Acute Systemic Toxicity*, NIH Publ. No: 01-4499, 2001, p. 12.
30. D. J. Fast, R. C. Lynch, R. W. Leu. *J. Leukocyte Biol.*, **52**, 255 (1992).

Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: ign@osi.lv

Поступило 13.04.2011