

Э. Лукевиц, Л. Игнатович, И. Слейкша, В. Романов, С. Гринберга,  
Ю. Попелис, И. Шестакова

НОВЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА  
КРЕМНИЙ- И ГЕРМАНИЙСОДЕРЖАЩИХ 2-АЦЕТИЛФУРАНОВ  
И -ТИОФЕНОВ

Разработан новый путь синтеза кремний- и германийсодержащих ацетилфуранов и тиофенов: металлизацией 2-ацетилфурана или 2-ацетилтиофена  $n\text{-BuLi}$  при низкой температуре с предварительной защитой карбонильной группы  $N$ -метилпиперазидом лития и последующим взаимодействием литийпроизводного с различными триалкил-, алкилфенил-, циклоалкилхлорсиланами или триалкилхлор(бром)германами. Изучена цитотоксическая активность новых соединений и установлено, что кремний- и германийсодержащие ацетилфураны и тиофены являются малотоксичными веществами ( $LD_{50}$  312 – >2000 мг/кг), обладающими низкой цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам HT-1080 и MG-22A.

**Ключевые слова:** 2-ацетил-5-алкилфенилсилилтиофены, 2-ацетил-5-алкилфенилсилил-фураны, 2-ацетил-5-силациклоалкилтиофены, 2-ацетил-5-силациклоалкилфураны, 2-аце-тил-5-триалкилсилил(гермил)тиофены, 2-ацетил-5-триалкилсилил(гермил)фураны, синтез, токсичность, цитотоксичность, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{29}\text{Si}$ .

Наличие гетероцикла в различных типах органических соединений играет существенную роль в проявлении ими биологической активности [1, 2]. Вид и эффективность биологического действия зависят как от природы гетероцикла, так и от строения и положения заместителей в цикле. Так, фурановое кольцо содержат многие препараты: ранитидин и лупитидин (для лечения язвенной болезни), фуросемид и мефрусид (диуретики), бифетол, празосин, теразосин и алфузосин (антигипертензивные средства), фуродазол (антигельминтный препарат), дантролен (мышечный релаксант), фурагин и солафур (антибактериальные препараты), нафтидрофурил (вазодилататор), ипомеанола и фторафур (противоопухолевые средства). 2-Фурилкетокислотная кислота использована в синтезе цефалоспоринового антибиотика цефуроксима, а тиенилуксусная кислота – в синтезе цефалотина [1]. Интересно отметить, что если в положении 5 фуранового кольца находится 4-нитрофенильная группа, продукт конденсации с аминоксидантоином – дантролен – применяется как мышечный релаксант; если же нитрогруппа находится непосредственно у фуранового кольца, получается антибактериальное средство нитрофурантоин.

Известно, что присутствие силильной или гермилльной группы в органическом соединении существенно увеличивает липофильность вещества, т. е. его способность проникать через клеточные мембраны, что во многих случаях существенно повышает биологическую активность соединения по сравнению с углеродными аналогами [3].

Сравнительное изучение токсичности синтезированных нами 5-алкил-, 5-триалкилгермил- и 5-триалкилсилил-2-трифторацетилфуранов и их оксимов также показало определенную зависимость токсичности соединения от заместителя в положении 5 [4]. Так, модификация в органическом заместителе, конденсация карбонильной группы в 5-триметилсилил-2-трифторацетилфуране с гидроксиламином, приводит к соединению с высокой цитотоксичностью на двух линиях опухолевых клеток HT-1080 и MG-22A ( $LC_{50}$  0.3 и 0.8 мкг/мл соответственно) [5], а дальнейшее превращение оксимной группы в алкоксииминную приводит к полной потере соединением цитотоксической активности [6].

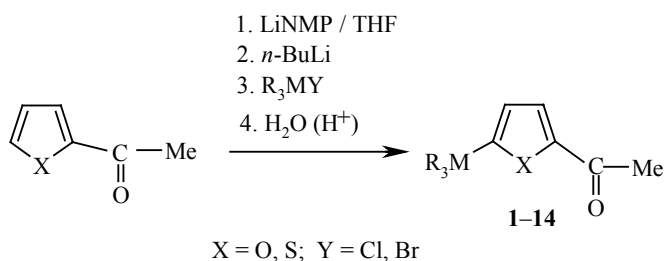
С целью дальнейшего развития синтетической базы для получения новых биологически активных веществ на основе 2-ацетилфурана и -тиофена мы разработали новый путь синтеза кремний- и германийсодержащих ацетилфуранов и -тиофенов и изучили их биологическую активность.

Обычно ацильные производные фурана и тиофена получают ацилированием соответствующего гетероцикла уксусным ангидридом в присутствии каталитических количеств иода или фосфорной кислоты [7, 8]. Недавно Д. Бовман проанализировал и обобщил литературные данные по ацилированию тиофена за последние 60 лет [9]. Кинетические исследования показали, что  $\alpha$ -положение фурана  $7 \cdot 10^4$  реакционноспособнее по сравнению с  $\beta$ -положением [10].

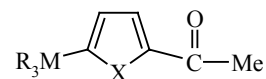
Наличие кремний- или германийорганического заместителя в гетероцикле существенно осложняет классическое ацилирование по Фриделю–Крафтсу, так как сопровождается *ipso*-замещением элементоорганического заместителя. Эта реакция широко используется в органическом синтезе для селективного введения заместителя в ароматическое и гетероароматическое кольцо [11].

Однако авторам [12] удалось осуществить ацилирование 2-триметилсилилфурана и 2-триметилсилилтиофена уксусным ангидридом в присутствии иода и получить 2-ацетил-5-триметилсилилфуран и 2-ацетил-5-триметилсилилтиофен с невысокими выходами (25 и 13% соответственно).

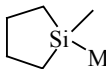
Нами разработан новый метод синтеза силил- и гермилзамещенных ацетилфуранов и -тиофенов металлизацией *n*-BuLi при низкой температуре коммерчески доступных 2-ацетилфурана и 2-ацетилтиофена после предварительной защиты карбонильной группы N-метилпиперазидом



## Характеристики 2-ацетил-5-силил(гермил)фуранов(тиофенов)



1–7 X = O, 8–14 X = S

Соединение	R <sub>3</sub> M	Т. кип., °С (мм рт. ст.)	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м. д. (J, Гц)	Масс-спектр, m/z (I <sub>отн.</sub> %)	Выход, %
1	Me <sub>3</sub> Si	65–68 (3)	0.30 (9H, с, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.48 (3H, с, CCH <sub>3</sub> ); 6.68 (1H, д, H-3); 7.14 (1H, д, J <sub>3,4</sub> = 3.9, H-4)	182 [M] <sup>+</sup> (40), 167 [M <sup>+</sup> -Me] (100), 151 (20), 136 (9), 125 (9), 97 (15), 75 (50)	45
2	Et <sub>3</sub> Si	100–102 (6)	0.77–1.03 (15H, м, SiEt <sub>3</sub> ); 2.46 (3H, с, CCH <sub>3</sub> ); 6.68 (1H, д, H-3); 7.14 (1H, д, J <sub>3,4</sub> = 3.8, H-4)	224 [M] <sup>+</sup> (13), 195 [M <sup>+</sup> -Et] (100), 167 (60), 137 [M <sup>+</sup> - 3Et] (20), 95 (10), 43(10)	58
3	Me <sub>3</sub> Ge	78–82 (6)	0.44 (9H, с, Ge(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.46 (3H, с, CCH <sub>3</sub> ); 6.60 (1H, д, H-3); 7.14 (1H, д, J <sub>3,4</sub> = 3.8, H-4)	228 [M] <sup>+</sup> (18), 213 [M <sup>+</sup> -Me] (100), 183 [M <sup>+</sup> -3Me] (16), 143 (18), 119 (16), 109 (20), 89 (30), 43 (30)	48
4	Et <sub>3</sub> Ge	105–110 (5)	1.04–1.08 (15H, м, GeEt <sub>3</sub> ); 2.47 (3H, с, CCH <sub>3</sub> ); 6.69 (1H, д, H-3); 7.17 (1H, д, J <sub>3,4</sub> = 3.4, H-4)	270 [M] <sup>+</sup> (8), 241 [M <sup>+</sup> -Et] (100), 213 (70), 185 (90), 113 (15), 103 (10), 91 (9), 65 (9), 43 (20)	52
5	Me <sub>2</sub> PhSi	130–133 (5)	0.60 (6H, с, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.49 (3H, с, CCH <sub>3</sub> ); 6.70 (1H, д, H-3); 7.15 (1H, д, J <sub>3,4</sub> = 3.6, H-4); 7.30–7.41 (4H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.55–7.58 (1H, м, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	244 [M] <sup>+</sup> (50), 229 [M <sup>+</sup> -Me] (100), 211 (41), 183 (8), 167 [M <sup>+</sup> -Ph] (11), 151 [M <sup>+</sup> -MePh] (30), 136 [M <sup>+</sup> -Me <sub>2</sub> Ph] (17), 105 (19), 77 [Ph] (15), 53 (8), 43 (26)	40
6		103–105 (5)	0.41 (3H, с, SiCH <sub>3</sub> ); 0.64–1.00 (4H, м, SiCH <sub>2</sub> ); 1.66–1.69 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.47 (3H, с, CCH <sub>3</sub> ); 6.72 (1H, д, H-3); 7.14 (1H, д, J <sub>3,4</sub> = 3.6, H-4)	208 [M] <sup>+</sup> (86), 193 [M <sup>+</sup> -Me] (91), 179 (67), 165 [M <sup>+</sup> -Me- CO] (81), 152 [M <sup>+</sup> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ] (67), 137 [M <sup>+</sup> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Si] (100), 125 (17), 117 (18), 109 [M <sup>+</sup> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SiCH <sub>3</sub> ] (38), 93 (33), 83 (19), 77 (29), 65 (33), 55 (30), 43 [SiMe] (90)	48

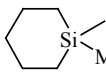
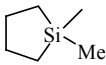
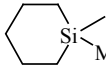
7		107–110 (5)	0.30 (3H, c, SiCH <sub>3</sub> ); 0.55–1.81 (4H, m, SiCH <sub>2</sub> ); 1.56–1.81 (6H, m, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.49 (3H, c, CCH <sub>3</sub> ); 6.73 (1H, d, H-3); 7.16 (1H, d, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 3.4, H-4)	222 [M] <sup>+</sup> (35), 207 [M <sup>+</sup> –Me] (100), 193 (8), 179 [M <sup>+</sup> –Me–CO] (52), 167 (36), 161 (8), 153 (63), 137 (35), 131 (9), 125 (15), 112 (38), 103 (10), 97 (29), 84 (38), 77 (37), 69 (21), 61 (13), 55 (19), 43 [SiMe] (77)	45
8	Me <sub>3</sub> Si	94–95 (4)	0.33 (9H, c, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.56 (3H, c, CCH <sub>3</sub> ); 7.22 (1H, d, H-3); 7.71 (1H, d, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 3.8, H-4)	198 [M] <sup>+</sup> (18), 183 [M <sup>+</sup> –Me] (100), 167 (7), 84 (8), 75 (8)	60
9	Et <sub>3</sub> Si	119–124 (5)	0.79–1.03 (15H, m, Si(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.57 (3H, c, CCH <sub>3</sub> ); 7.25 (1H, d, H-3); 7.73 (1H, m, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 3.6, H-4)	240 [M] <sup>+</sup> (10), 211 [M <sup>+</sup> –Et] (90), 183 [M <sup>+</sup> –2Et] (100), 155 (100), 139 (5), 109 (5), 77 (8), 43 (40)	27
10	Me <sub>3</sub> Ge	98–105 (5)	0.46 (9H, c, Ge(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.52 (3H, c, CCH <sub>3</sub> ); 7.15 (1H, d, H-3); 7.69 (1H, d, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 3.6, H-4)	244 [M] <sup>+</sup> (9), 229 [M <sup>+</sup> –Me] (100), 199 (9), 119 [Me <sub>3</sub> Ge] (6), 89 [MeGe] (10), 43 (20)	69
11	Et <sub>3</sub> Ge	130–132 (5)	1.04–1.07 (15H, m, GeEt <sub>3</sub> ); 2.54 (3H, c, CCH <sub>3</sub> ); 7.15 (1H, d, H-3); 7.73 (1H, d, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 3.4, H-4)	286 [M] <sup>+</sup> (5), 257 [M <sup>+</sup> –Et] (100), 229 [M <sup>+</sup> –2Et] (60), 109 (40), 101 (10), 77 (10), 65 (10), 43 (40)	78
12	Me <sub>2</sub> PhSi	130–132 (3)	0.30 (6H, c, Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ); 2.56 (3H, c, CCH <sub>3</sub> ); 7.24 (1H, d, H-3); 7.30–7.40 (4H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.53–7.58 (1H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.72 (1H, d, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 3.6, H-4)	260 [M] <sup>+</sup> (19), 245 [M <sup>+</sup> –Me] (100)	65
13		128–130 (6)	0.45 (3H, c, SiCH <sub>3</sub> ); 0.74–0.93 (4H, m, SiCH <sub>2</sub> ); 1.60–1.74 (4H, m, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 2.56 (3H, c, CCH <sub>3</sub> ); 7.25 (1H, d, H-3); 7.71 (1H, d, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 3.8, H-4)	224 [M] <sup>+</sup> (54), 209 [M <sup>+</sup> –Me] (100), 196 [M <sup>+</sup> –CO] (18), 181 [M <sup>+</sup> –Me–CO] (29), 168 [M <sup>+</sup> –C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ] (58), 153 [M <sup>+</sup> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> Si] (42), 137 (7), 125 [M <sup>+</sup> –(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SiMe] (7), 109 (27), 99 [M <sup>+</sup> –C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> SC(O)Me] (17), 91 (7), 85 (12), 77 (15), 65 (10), 53 (12), 43 [SiMe] (43)	55
14		130–132 (5)	0.29 (3H, c, SiCH <sub>3</sub> ); 0.70–1.82 (4H, m, SiCH <sub>2</sub> ); 1.58–1.82 (6H, m, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ); 2.53 (3H, c, CCH <sub>3</sub> ); 7.24 (1H, d, H-3), 7.70 (1H, d, <i>J</i> <sub>3,4</sub> = 3.6, H-4)	238 [M] <sup>+</sup> (37), 223 [M <sup>+</sup> –Me] (100), 195 [M <sup>+</sup> –COMe] (100), 182 (17), 169 (50), 153 (28), 109 (13), 97 (15), 85 (14), 77 (10), 43 (23)	54

Таблица 2

## Спектральные характеристики кетонов 1–14

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ (C=O)	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.							Спектр ЯМР $^{29}\text{Si}$ , $\delta$ , м. д.
		R <sub>3</sub> M	COCH <sub>3</sub>	C(4)	C(3)	C(5)	C(2)	C=O	
<b>1</b>	1680	-1.92	26.16	116.97	121.26	156.53	166.45	190.41	-9.11
<b>2</b>	1685	-2.01	26.13	117.28	119.87	156.48	168.15	186.75	-2.03
<b>3</b>	1685	3.00, 7.17	26.20	116.53	122.38	156.84	164.67	187.10	-
<b>4</b>	1685	4.37, 8.76	26.11	116.84	121.08	156.79	166.56	186.80	-
<b>5</b>	1681	3.17	26.26	116.78	122.72	157.86	164.58	187.35	-14.41
<b>6</b>	1681	4.20, 12.00	27.12	116.92	122.04	156.84	165.33	186.99	5.97
<b>7</b>	1681	-4.55, 12.31	26.27	116.80	122.01	156.73	165.53	187.10	-13.26
<b>8</b>	1670	-0.41	27.25	133.01	134.40	148.71	150.82	190.41	-5.26
<b>9</b>	1675	-0.72	27.10	132.94	133.36	148.27	152.48	190.17	1.19
<b>10</b>	1663	4.11, 7.18	27.23	132.99	135.12	147.58	148.80	190.39	-
<b>11</b>	1670	5.36, 8.72	27.13	132.92	134.13	148.47	149.40	190.16	-
<b>12</b>	1663	1.68	27.28	133.01	133.84	148.57	149.32	190.20	-10.61
<b>13</b>	1664	2.97, 13.32	27.03	132.90	134.83	148.84	149.10	189.98	9.19
<b>14</b>	1669	-2.98, 13.64	27.26	132.98	134.88	148.40	149.16	190.63	-9.55

Т а б л и ц а 3

Цитотоксическая активность (LC<sub>50</sub> мкг/мл)\* кетонов 1–14

Соединение	НТ-1080			МГ-22А			ЗТЗ	
	CV	MTT	NO	CV	MTT	NO	NR	LD <sub>50</sub> , мг/кг
<b>1</b>	**	**	5	**	**	5	263	912
<b>2</b>	**	**	5	**	**	6	339	1237
<b>3</b>	**	100	16	**	**	16	**	>2000
<b>4</b>	**	**	27	**	**	**	122	804
<b>5</b>	34	60	73	52	28	62	151	831
<b>6</b>	**	**	14	**	**	25	259	958
<b>7</b>	**	>100	35	100	**	29	251	1001
<b>8</b>	**	**	7	**	**	9	221	877
<b>9</b>	29	17	350	23	16	300	17	312
<b>10</b>	**	>100	16	**	**	18	527	1433
<b>11</b>	**	>100	5	27	32	100	126	855
<b>12</b>	53	>100	27	>100	**	14	1000	1979
<b>13</b>	**	**	10	**	**	12	117	718
<b>14</b>	**	>100	12	>100	**	15	200	930

\* CV – кристаллический фиолетовый (действие на клеточные мембраны); MTT – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия (влияние на активность митохондриальных ферментов в клетке); NR – нейтральный красный; NO – степень генерирования NO, определенная и вычисленная по методике [15].

\*\* Цитотоксический эффект отсутствует.

лития (LiNMP) *in situ* и реакцией образовавшегося литиевого производного с соответствующим хлор(бром)силаном или -германом. Предложенный метод позволил нам получить широкий ряд кремний- и германий-замещенных ацетилфуранов и -тиофенов с выходами 27–78% и изучить их цитотоксическую активность.

Выход и физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1. Спектры ИК и ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^{29}\text{Si}$  даны в табл. 2.

Сравнение химических сдвигов  $\delta^{29}\text{Si}$  кремнеорганических производных фурана **1**, **2**, **5–7** и их тиофеновых аналогов **8**, **9**, **12–14** показывает, что сигналы  $^{29}\text{Si}$  всех фурановых производных появляются в более сильном поле (на 3.22–3.85 м. д.), чем сигналы соответствующих производных тиофена.

Для выяснения влияния природы элементоорганического заместителя в кетонах **1–14** на противоопухолевую активность изучена их цитотоксичность (табл. 3) на двух линиях опухолевых клеток: HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (гепатома мыши). Для сравнения изучена цитотоксичность этих соединений для нормальных клеток NIH 3T3 (нормальные фибробласты мышечных эмбрионов) и их токсичность ( $\text{LD}_{50}$ , мг/кг). Исследование показало, что все изученные кетоны **1–14** малотоксичные вещества, летальные дозы ( $\text{LD}_{50}$ ) для них находятся в пределах 312–>2000 мг/кг (табл. 3). Интересно отметить, что 2-ацетил-5-триэтилсилилтиофен (**9**) оказался в ~4 раза токсичнее фуранового аналога **2**. Замещение одной метильной группы в 2-ацетил-5-триметилсилилтиофене на фенильную (соединение **12**) в 2 раза снижает токсичность соединения. Замена триметилсилильного заместителя на триметилгермилльный существенно уменьшает токсичность соединения как в тиофеновом, так и в фурановом ряду (соединения **1** и **3**, **8** и **10**). К сожалению, соединения **1–14** практически не проявили цитотоксической активности по отношению к опухолевым клеткам HT-1080 и MG-22A и оказались токсичными для нормальных клеток NIH 3T3. Только 2-ацетил-5-триэтилсилилтиофен (**9**) оказался умеренно цитотоксичен по отношению к опухолевым и нормальным клеткам. Он же обладал и наибольшей NO генерирующей активностью.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{29}\text{Si}$  регистрировали на спектрометре Varian Mercury-200 (200, 50 и 40 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , стандарты ГМДС ( $\delta$  0.055 м. д.) для  $^1\text{H}$ , ТМС (внешний) для  $^{29}\text{Si}$  и сигнал от остаточного протона растворителя ( $\delta$  77.05 м. д.) для  $^{13}\text{C}$ . Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре GC-MS HP 6890 с энергией ионизирующих электронов 70 эВ. 2-Ацетилтиофен и 2-ацетилфуран получены от фирмы Acros. N-Метилпиперазин и ТГФ сушили над  $\text{CaH}_2$  и перегоняли.

**Цитотоксичность** соединений **1–14** (табл. 3) определяли по методике, описанной в [13]. Острая токсичность ( $\text{LD}_{50}$ , мг/кг) на культуре клеток 3T3 (альтернативная  $\text{LD}_{50}$  в тесте *in vivo*) определялась согласно протоколам [14].

**2-Ацетил-5-триметилсилилфуран (1) и 2-ацетил-5-триметилсилилтиофен (8)** получают из соответствующих ацетилпроизводных по описанной методике [13].

**2-Ацетил-5-триэтилгермилтиофен (11)**. В 3-горлую колбу, снабженную обратным холодильником, термометром, магнитной мешалкой и резиновой пробкой, в токе аргона вводят 2.0 г (20 ммоль) свежеперегнанного N-метилпиперазида, растворенного в 40 мл абс. ТГФ. Колбу с раствором охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$  и медленно добавляют по каплям

шприцем 9.1 мл (20 ммоль) 2.2 н. *n*-BuLi в гексане так, чтобы температура в колбе не превышала  $-75^{\circ}\text{C}$ . После добавления всего *n*-BuLi смесь перемешивают в течение 15 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем добавляют по каплям 2.27 г (20 ммоль) 2-ацетилтиофена в 7 мл ТГФ, после добавления всего 2-ацетилтиофена смесь перемешивают 20 мин и добавляют по каплям 9.1 мл (20 ммоль) 2.2 н. *n*-BuLi в гексане. После добавления всего бутиллития поднимают температуру до  $-20^{\circ}\text{C}$  и при этой температуре перемешивают 4 ч 30 мин. Охлаждают до  $-78^{\circ}\text{C}$  и медленно добавляют по каплям раствор 4.7 г триэтилбромгермана в 10 мл ТГФ. После добавления триэтилбромгермана, смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин, затем медленно поднимают температуру до комнатной и перемешивают в течение 10 ч. Реакционную смесь гидролизуют 120 мл 1 М HCl при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин и нейтрализуют насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Экстрагируют  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 мл  $\times$  3), экстракты объединяют и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Смесь пропускают через слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  и упаривают эфир досуха. Остаток перегоняют в вакууме при  $130\text{--}132^{\circ}\text{C}$  (5 мм рт. ст.) и получают 4.0 г (78%) кетона **11**.

**Кетоны 2–7, 9, 10 и 12–14** получают аналогично.

*Авторы выражают благодарность Dr. Chem. М. Петровой за снятие ИК спектров.*

*Работа выполнена при финансовой поддержке Латвийского совета по науке (грант I771).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Лукевиц, Л. Игнатович, *Гетероциклы на мировом рынке лекарственных средств*, Институт органического синтеза Латвийской АН, Рига, 1992.
2. S. Eguchi, *Bioactive Heterocycles*, Springer, 2006.
3. E. Lukevics, L. Ignatovich, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.), John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 81.
4. E. Lukevics, L. Ignatovich, in *Metallotherapeutic Drugs & Metal-based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.), John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2005, p. 278.
5. L. Ignatovich, D. Zarina, I. Shestakova, S. Germane, E. Lukevics, in *Organosilicon Chemistry. VI. From Molecules to Materials.*, N. Auner, J. Weis (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2005, p. 278.
6. Ю. Мельник, М. Ворона, Г. Вейнберг, Ю. Попелис, Л. Игнатович, Э. Лукевиц, *XTC*, 834 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 718 (2005)].
7. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science Ltd., 2000, p. 273.
8. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell Science Ltd., 2000, p. 296.
9. D. C. Bowman, *Chem. Educator*, **9**, 163 (2004).
10. G. Ciranni, S. Clementi, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 3833 (1971).
11. W. P. Weber, *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1983, p. 114.
12. R. A. Benkeser, R. B. Currie, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1780 (1948).
13. E. Lukevics, L. Ignatovich, I. Sleiksha, V. Muravenko, I. Shestakova, S. Belyakov, J. Popelis, *Appl. Organometal. Chem.*, **20**, 454 (2006).
14. US Dept. of Health and Human Services, *Guidance Document on Using in vitro Data to Estimate in vivo Starting Doses for Acute Toxicity*, National Institute of Health, 2001.
15. G. Veinberg, M. Vorona, I. Shestakova, I. Kanepis, O. Zharkova, R. Mezapuke, I. Turovskis, I. Kalvinsh, E. Lukevics, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 1033 (2000).

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

*Поступило 24.11.2006*