

Э. Абеле, Р. Абеле, П. Арсенян, С. Беляков,
М. Веверис, Э. Лукевиц

**МЕЖФАЗНО-КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
И ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ТИАЗИНО[3,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА И ЕГО КРЕМНИЕВОГО АНАЛОГА**

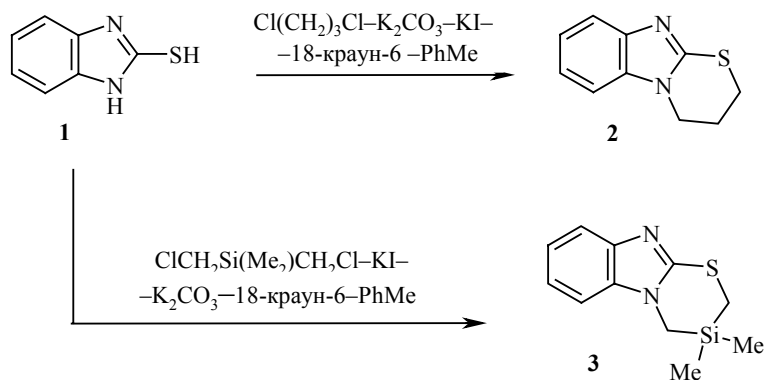
Реакции 2-меркаптобензимидазола с 1,3-дибромпропаном или бис(хлорметил)диметил-силаном в двухфазной каталитической системе тв. K_2CO_3 –18-краун-6–толуол при 111 °С приводят к селективному образованию трициклических бензимидазольных сульфидов с выходами 56 или 92%. Синтезированные соединения испытаны в качестве гипохолестеринемических средств.

Ключевые слова: тиазино[3,2-*a*]бензимидазол, гипохолестеринемическое действие, межфазный катализ.

Тиазолобензимидазолы и похожие трициклические бензимидазольные сульфиды показали высокую биологическую активность [1], а именно: вазодилатирующую [2], антигипертоническую [3–5], противовоспалительную [6, 7], противоязвенную [8–10] и антимикробную [11–13]. Высокая холестеринпонижающая активность ароматических кремнийсодержащих сульфидов типов $HetS(CH_2)_nSiR_3$ ($n = 1, 3$) и $HetSCH_2Si(Me_2)CH_2SHet$ показана в нескольких патентах и статьях [14–19].

Синтез тиазолобензимидазолов и родственных гетероциклических систем подробно изложен в обзоре [1]. Первый, основной, путь синтеза тиазоло[3,2-*a*]бензимидазолов и тиазино[3,2-*a*]бензимидазолов основан на реакции 2-меркаптобензимидазолов с α -галогенкарбонильными соединениями [20]. Вторым методом – взаимодействие 2-меркаптобензимидазола (или 2,3-дигидробензимидазол-2-тиона) с α,ω -дигалогеналканами в системах $NaHCO_3$ –KI–2-PrOH [21], EtOH–DMF– $NaHCO_3$ [22], Na–эфир [23] или NaOH– H_2O –PhH–цетилтрибутиламмонийбромид [24]. Однако во многих случаях выходы продуктов и селективность реакций были достаточно низкими.

Нами разработан межфазно-каталитический (МФК) метод синтеза тиазино[3,2-*a*]бензимидазола (**2**) и его сила-аналога **3** в системе 1,3-дихлорпропан или бис(хлорметил)диметилсилан–тв. K_2CO_3 –тв. KI–18-краун-6–толуол при высоком разбавлении. В этих условиях продукты **2** и **3** выделены с выходами 56 и 92 % соответственно.



С целью объективного установления строения соединения **3** был проведен РСА кристаллов. На рис. 1 представлена пространственная модель молекулы **3** с обозначениями атомов. В табл. 1 даны основные значения длин связей и величины валентных углов в молекуле.

Молекула состоит из трех конденсированных циклов, из которых бензольное кольцо и имидазольный цикл – плоские, а 1-тиа-3-сила-5-азациклогексановая система имеет конформацию, близкую к *твист*. В табл. 2 приведены величины торсионных углов, характеризующих конформацию этого цикла.

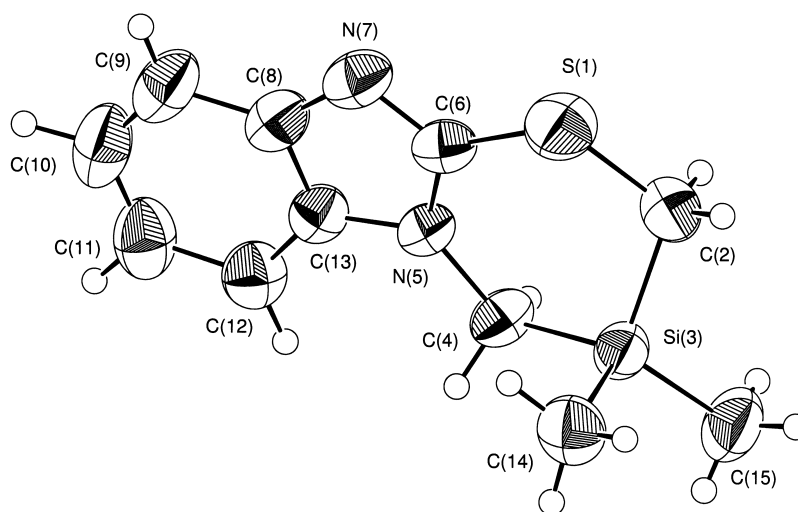


Рис. 1. Структура молекулы 3,3-диметил-3,4-дигидро-2Н-1-тиа-4а,9-диаза-3-силафлуорена (**3**) с обозначениями атомов и эллипсоидами тепловых колебаний атомов

Т а б л и ц а 1

Основные значения длин связей (*l*) и валентных углов (ω) в структуре молекулы 3

Связь	<i>l</i> , (Å)	Валентный угол	ω , град.
S(1)–C(2)	1.804(4)	C(2)–S(1)–C(6)	105.6(2)
S(1)–C(6)	1.740(3)	S(1)–C(2)–Si(3)	112.2(2)
Si(3)–C(2)	1.863(3)	C(2)–Si(3)–C(4)	103.2(2)
Si(3)–C(4)	1.875(3)	Si(3)–C(4)–N(5)	114.3(2)
N(5)–C(4)	1.471(3)	C(4)–N(5)–C(6)	130.0(2)
N(5)–C(6)	1.372(3)	C(4)–N(5)–C(13)	124.2(2)
N(5)–C(13)	1.382(4)	N(5)–C(6)–S(1)	128.0(2)
N(7)–C(6)	1.322(4)	N(5)–C(6)–N(7)	113.2(3)
N(7)–C(8)	1.375(4)	C(6)–N(7)–C(8)	104.8(2)

Т а б л и ц а 2

Значения некоторых торсионных углов (δ) в молекуле 3

Торсионный угол	δ , град.
S(1)–C(2)–Si(3)–C(4)	56.4(2)
C(2)–Si(3)–C(4)–N(5)	–44.2(2)
Si(3)–C(4)–N(5)–C(6)	21.9(2)
C(4)–N(5)–C(6)–S(1)	–6.8(2)
N(5)–C(6)–S(1)–C(2)	17.5(2)
C(6)–S(1)–C(2)–Si(3)	–43.7(2)

Т а б л и ц а 3

Холестеринпонижающая активность соединений 2 и 3 на модели пищевой гиперхолестеринемии (M \pm m)

Соединение	Холестерин, мг/дл*			
	Общий	HDL	LDL	K
Холестериновый контроль	143.2 \pm 12.9**	99.8 \pm 5.4	43.4 \pm 13.4	0.448 \pm 0.155***
2	121.2 \pm 16.8	106.8 \pm 14.2	14.4 \pm 4.5	0.135 \pm 0.033***
3	124.0 \pm 17.9	101.9 \pm 13.4	22.1 \pm 6.3	0.213 \pm 0.051***
Контроль (стандартная пища)	98.5 \pm 2.3	96.2 \pm 2.6	2.3 \pm 0.8	0.024 \pm 0.007

* HDL – липопротеины высокой плотности; LDL – липопротеины низкой плотности; K – индекс атеросклероза (K = LDL/HDL).

** Различия по отношению к контролю статистически достоверны при $P < 0.05$.

*** Различия по отношению к контролю статистически достоверны при $P < 0.01$.

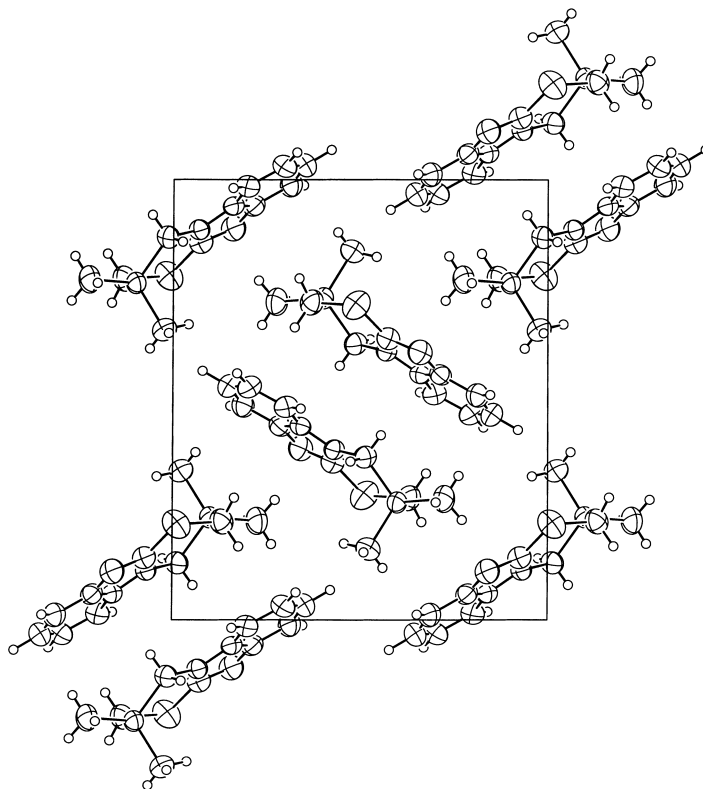


Рис. 2. Проекция кристаллической структуры соединения **3** вдоль направления [1 0 0]

На рис. 2 дана проекция кристаллической структуры на кристаллографическую плоскость yz . В кристалле молекулы ассоциируются в centrosимметричные димеры посредством слабого π - π -взаимодействия. Расстояние между средними плоскостями взаимодействующих молекул равно 3.815(5) Å. Сравнительно рыхлая упаковка молекул **3** обуславливает относительно низкую плотность вещества (1.217 г/см³).

Синтезированные соединения испытаны в качестве гипохолестеринемических агентов. Соединение **2** и его кремнийсодержащий аналог **3** вводились мышам перорально с пищей. Было показано, что оба соединения **2** и **3** обладают мягким действием. Тиазино[3,2-*a*]-бензимидазол (**2**) ($LD_{50} > 2000$ мг/кг) имеет лучший индекс атеросклероза ($K = 0.135 \pm 0.033$). 3,3-Диметил-3,4-дигидро-2H-1-тиа-4а,9-диаза-3-силафлуорен (**3**) ($LD_{50} = 1055$ мг/кг) показал индекс атеросклероза $K = 0.213 \pm 0.051$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Тиазино[3,2-*a*]-бензимидазол (2). К раствору 1.42 мл (15 ммоль) 1,3-дихлорпропана, 0.39 г (1.5 ммоль) 18-крауна-6 в 250 мл толуола добавляют 2.25 г (15 ммоль) 2-меркаптобензимидазола (**1**), 8.28 г (60 ммоль) твердого K_2CO_3 , 9.96 г (60 ммоль) твердого KI. Смесь кипятят при интенсивном перемешивании в течение 10 ч, фильтруют

через тонкий слой силикагеля и упаривают толуол на ротационном испарителе. Продукт **2** выделяют методом колоночной хроматографии (элюент толуол–EtOAc, 1:1). Спектроскопические характеристики соединения **2** совпадают с приведенными в работе [25]. Выход 1.59 г (56%), т. пл. 137–138 °С.

Синтез и спектроскопические характеристики 3,3-диметил-3,4-дигидро-2Н-1-тиа-4а,9-диаза-3-силафлуорена (**3**) приведены в работе [26].

Для РСА дифракционная картина с монокристалла соединения **3** (полученного кристаллизацией из смеси петролейный эфир – этилацетат) размером 0.23×0.25×0.32 мм получена на автоматическом дифрактометре Nonius КаппаССD до $2\theta_{\max} = 55^\circ$ ($\lambda_{\text{Mo}} = 0.71073 \text{ \AA}$). Основные кристаллографические характеристики соединения **3**, а также параметры уточнения структуры даны в табл. 4.

Холестерин понижающая активность и токсичность определялись по методике, приведенной в статье [16].

Все эксперименты с животными проведены согласно Animal Ethical Committee of BaltLASA, Riga, Latvia.

Т а б л и ц а 4

Кристаллографические данные для соединения 3

Брутто-формула	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SSi}$
M_r	222.386
Кристаллическая сингония	Моноклинная
Пространственная группа	$P 2_1/c$
Параметры элементарной ячейки:	
$a, \text{ \AA}$	6.7001(2)
$b, \text{ \AA}$	12.4130(4)
$c, \text{ \AA}$	15.2739(6)
β , град	107.132(1)
$V, \text{ \AA}^3$	1213.94(7)
Z	4
Плотность кристаллов, d , г/см ³	1.217
μ , мм ⁻¹	0.33
Число независимых рефлексов	2946
Число рефлексов с $I > 3\sigma(I)$	1927
Число уточняемых параметров	192
Окончательный фактор расходимости, R	0.046
Используемые программы	SIR97 [27], maXus [28]

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Chimirri, S. Grasso, G. Romeo, M. Zappala, *Heterocycles*, **27**, 1975 (1988).
2. S. S. Pharmaceutical Co., Ltd., Jpn. Pat. 8209787; *Chem. Abstr.*, **96**, 217861 (1982).
3. S. S. Pharmaceutical Co., Ltd., Jpn. Pat. 6075487; *Chem. Abstr.*, **103**, 142015 (1985).
4. J. W. Chern, K. C. Liu, M. T. Lin, *T'ai-wan Yao Hsueh Tsa Chih*, **38**, 144 (1986); 278

- Chem. Abstr.*, **107**, 142015 (1987).
5. K. C. Liu, J. W. Chern, M. T. Lin, *Tai-wan Yao Hsueh Tsa Chih*, **38**, 231 (1986); *Chem. Abstr.*, **107**, 168471 (1987).
 6. P. E. Bender, D. T. Hill, P. H. Offen, K. Razgaitis, O. D. Stringer, B. M. Sutton, D. E. Griswold, M. DiMartino, D. T. Walz, I. Lantos, C. B. Ladd, *J. Med. Chem.*, **28**, 1169 (1985).
 7. L. Labanauskas, A. Brukstus, E. Udrinaite, P. Gaidelis, V. Bucinskaite, V. Dauksas, *Pharmazie*, **55**, 429 (2000).
 8. R. Crossley, M. J. Meade, UK Pat. 2172285; *Chem. Abstr.*, **107**, 39872 (1987).
 9. R. Crossley, M. J. Meade, UK Pat. 2194230; *Chem. Abstr.*, **109**, 93011 (1988).
 10. R. Crossley, US Pat. 4873237; *Chem. Abstr.*, **112**, 198401 (1990).
 11. H. A. El-Sherief, A. M. Mahmoud, A. E. Abdel-Rahman, G. M. El-Naggar, *J. Indian Chem. Soc.*, **60**, 58 (1983).
 12. S. M. Rida, H. M. Salama, I. M. Labouta, Y. S. A. Ghany, *Pharmazie*, **41**, 324 (1986).
 13. T. U. Rani, M. S. Rao, V. M. Reddy, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 259 (1997); *Chem. Abstr.*, **127**, 149111 (1997).
 14. S. J. T. Mao, M. T. Yates, R. A. Parker, PCT Int. Appl. WO Pat. 9515760; *Chem. Abstr.*, **123**, 188617 (1995).
 15. S. J. T. Mao, M. T. Yates, R. A. Parker, US Pat. 5677291; *Chem. Abstr.*, **127**, 346189 (1997).
 16. K. Rubina, E. Abele, P. Arsenyan, R. Abele, M. Veveris, E. Lukevics, *Metal-Based Drugs*, **8**, 85 (2001).
 17. E. Abele, K. Rubina, R. Abele, O. Dzenitis, P. Arsenyan, J. Popelis, M. Veveris, D. Meirena, E. Lukevics, *Metal-Based Drugs*, **8**, 307 (2002).
 18. E. Ābele, M. Vēveris, P. Arsenjans, E. Lukevics, *Latv. Ķīm. Žurn.*, 71 (2004).
 19. R. Kleina, M. Veveris, D. Meirena, E. Abele, E. Lukevics, *Atherosclerosis Supplements*, **5**, 27 (2004).
 20. G. De Stevens, J. Halamandaris, *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 5710 (1957).
 21. A. K. Bagrii, G. F. Galenko, P. M. Kochergin, *Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR, Ser. B*, 801 (1975); *Chem. Abstr.*, **84**, 43959 (1976).
 22. O. P. Suri, R. K. Khajuria, D. B. Saxena, N. S. Rawat, C. K. Atal, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 813 (1983).
 23. S. Smolinski, A. Czarny, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 930 (1979).
 24. H. J.-M. Dou, M. Ludwikow, P. Hassanaly, J. Kister, J. Metzger, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 393 (1980).
 25. S. L. Mukherjee, G. Bagavant, V. S. Dighe, S. Somesekhara, *Current Sci. (India)*, **32**, 454 (1963); *Chem. Abstr.*, **59**, 15275 (1963).
 26. P. Arsenyan, R. Abele, S. Belyakov, E. Abele, E. Lukevics, *Appl. Organomet. Chem.*, **19**, 875 (2005).
 27. A. Altomare, M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. Moliterni, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, **32**, 115 (1999).
 28. S. Mackay, C. J. Gilmore, C. Edwards, N. Stewart, K. Shankland, (1999). *maXus* Computer Program for the Solution and Refinement of Crystal Structures. Bruker Nonius, The Netherlands, MacScience, Japan & The University of Glasgow.

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

Поступило 04.10.2006