

К. Ю. Чагаев, А. Н. Кравченко, О. В. Лебедев,  
Ю. А. Стреленко, П. А. Беляков

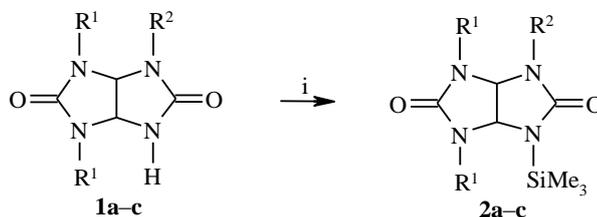
**N-СИЛИЛИРОВАНИЕ  
2,4,6-ТРИАЛКИЛ-2,4,6,8-ТЕТРААЗАБИЦИКЛО[3.3.0]ОКТАН-  
3,7-ДИОНОВ**

Впервые получены N-триметилсилильные производные 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионов и изучена реакция электрофильного замещения триметилсилильной группы.

**Ключевые слова:** 2,4,6-триалкил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионы, силилирование, электрофильное замещение, ядерный эффект Оверхаузера.

Силилирование 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионов (ТАБОД) не описано в литературе. Триметилсилильные производные ТАБОД привлекли наше внимание прежде всего потому, что на основании данных, полученных методом QSAR, показана перспективность этих соединений как потенциально психотропно активных веществ [1]. С другой стороны, они интересны не только с практической, но и с теоретической точки зрения, так как являются новыми хиральными объектами.

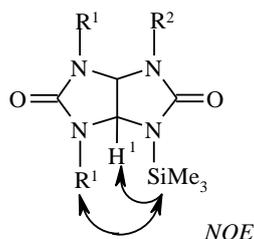
Реакция силилирования была исследована на примере три-N-алкилзамещеных ТАБОД **1a–c**, синтез которых описан нами ранее [2]. В качестве силилирующего агента был выбран триметилхлорсилан как наиболее доступный. Изучено влияние на выходы различных акцепторов протона – пиридина, триэтиламина и гексаметилдисилазана, и растворителей –  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  и ацетона. Наилучших выходов триметилсилильных производных ТАБОД **2a–c** (85–93%) удалось достичь при использовании гексаметилдисилазана и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



**1, 2 a**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ ; **b**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Et}$ ; **c**  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $\text{R}^2 = \text{Me}$   
*i* =  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ;  $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NH}$ ;  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 1 ч

В литературе описан пример образования О-производных ТАБОД в реакциях алкилирования [3]. Мы показали, что силилирование **1a–c** протекает не по атому кислорода, а по атому азота. Строение синтезированных соединений **2a–c** определяли с помощью экспериментов по измерению ЯЭО [4]. Насыщали сигнал триметилсилильных протонов, наблюдая за изменением интенсивности сигналов центрального протона H<sup>1</sup> и протонов заместителя R<sup>1</sup> (схема 1). В результате было установлено, что триметилсилильная группа находится при атоме азота.

Схема 1

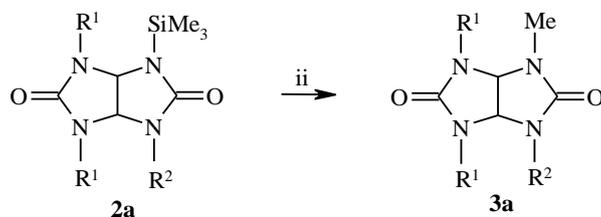


Спектры ЯМР <sup>1</sup>H надежно подтверждают структуры полученных соединений **2a–c**. Протоны групп SiMe<sub>3</sub> проявляются в виде синглетов с химическими сдвигами 0.38 (**2a**), 0.08 (**2b**) и 0.02 м. д. (**2c**). Метиновые протоны в силу своей неэквивалентности образуют систему АВ со следующими константами, δ, м. д., J (Гц): для соединения **2a** – δ<sub>A</sub> 4.95 и δ<sub>B</sub> 5.05, J<sub>AB</sub> = 8.01; для соединения **2b** – δ<sub>A</sub> 4.85 и δ<sub>B</sub> 4.91, J<sub>AB</sub> = 7.82; для соединения **2c** – δ<sub>A</sub> 4.88 и δ<sub>B</sub> 5.96, J<sub>AB</sub> = 7.85. Протоны N-метильных групп проявляются в спектре соединения **2a** в виде трех синглетов с химическими сдвигами 2.71, 2.80 и 3.00 м. д.; в спектре соединения **2b** – в виде двух синглетов при 2.55 и 2.71 м. д.; в спектре соединения **2c** – в виде одного синглета при 2.52 м. д. В силу диастереотопности метиленовых протонов этильных групп они образуют в спектре систему АМХ<sub>3</sub>. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м. д., J, Гц) соединения **2b** присутствуют триплет (δ 0.90, J<sub>AX</sub> = J<sub>AM</sub> = 6.40), а также дублет секстетов (δ 2.95 и 3.20, J<sub>AM</sub> = 2J<sub>AX</sub> = 12.80). В спектре соединения **2c** имеются две системы АМХ<sub>3</sub> со следующими параметрами: А'М'Х'<sub>3</sub> – триплет (δ<sub>X'</sub> 0.81, J<sub>A'X'</sub> = J<sub>A'M'</sub> = 7.11) и дублет секстетов (δ<sub>A'</sub> 2.71, δ<sub>M'</sub> 2.95, J<sub>A'M'</sub> = 2J<sub>A'X'</sub> = 14.22) и А''М''Х''<sub>3</sub> – триплет (δ<sub>X''</sub> 0.92, J<sub>A''X''</sub> = J<sub>A''M''</sub> = 7.11) и дублет секстетов (δ<sub>A''</sub> 3.20, δ<sub>M''</sub> 3.32, J<sub>A''M''</sub> = 2J<sub>A''X''</sub> = 14.22).

Таким образом, впервые синтезированы 4,6,8-триметил-2-триметилсилил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (**2a**), 6,8-диметил-2-триметилсилил-4-этил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (**2b**) и 4-метил-2-триметилсилил-6,8-диэтил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (**2c**), которые являются новыми хиральными объектами и представляют интерес для дальнейшего изучения в связи с задачей получения оптически чистых биологически активных веществ.

С химической точки зрения наиболее интересны реакции электрофильного замещения триметилсилильной группы. При исследовании десилилирования соединений **2a–c** было установлено, что они устойчивы в метаноле, однако легко протодесилилируются в кислой среде (рН 3); это свойство будет учтено при проведении биологических испытаний на

животных для выявления психотропной активности. Электрофильное замещение триметилсилильной группы на алкильную изучалось на примере получения наиболее известного представителя данного класса соединений – 2,4,6,8-тетраметил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-диона (мебикара) [5]:



Физико-химические свойства соединения **3a** соответствуют данным [6]. Таким образом, установлена принципиальная возможность введения алкильных заместителей по атомам азота ТАБОД, что открывает новые синтетические возможности варьирования заместителей и расширения класса этих соединений.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H растворов соединений в хлороформе-d<sub>1</sub> получены на спектрометре Bruker AM 300 (300 МГц). Калибровка проведена по сигналам остаточных протонов растворителя при δ 7.27 м. д. Спектры ЯМР <sup>29</sup>Si зарегистрированы с использованием селективного переноса поляризации от протонов. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254 (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1).

**Получение соединений 2a–с.** По 8.15 ммоль соединений **1a–с** растворяют в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Затем приливают 2 мл (1.54 г, 9.5 ммоль) (Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>NH и при перемешивании по каплям прибавляют 1.35 мл (1.15 г, 10.6 ммоль) триметилхлорсилана. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре еще 1 ч и отфильтровывают осадок NH<sub>4</sub>Cl. Фильтрат упаривают в вакууме, продукт промывают абс. Et<sub>2</sub>O и высушивают в эксикаторе над NaOH.

**4,6,8-Триметил-2-триметилсиллил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2a).** Выход 93%, т. пл. 55 °C (с разл.), R<sub>f</sub> 0.64. Спектр ЯМР <sup>29</sup>Si, δ, м. д.: 9.90 (с, SiMe). Найдено, %: C 46.75; H 7.94; N 21.93. C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si. Вычислено, %: C 46.88; H 7.81; N 21.88.

**6,8-Диметил-2-триметилсиллил-4-этил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2b).** Выход 91%, т. пл. 58 °C (с разл.), R<sub>f</sub> 0.72. Найдено, %: C 48.82; H 8.23; N 20.83. C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si. Вычислено, %: C 48.89; H 8.15; N 20.74.

**4-Метил-2-триметилсиллил-6,8-диэтил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион (2c).** Выход 85%, т. пл. 52 °C (с разл.), R<sub>f</sub> 0.81. Найдено, %: C 50.63; H 8.52; N 19.87. C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si. Вычислено, %: C 50.70; H 8.45; N 19.72.

**Получение соединения 3a.** Растворяют 1 г (3.9 ммоль) соединения **2a** в 5 мл CH<sub>3</sub>I. Затем при перемешивании добавляют 0.9 г (4.3 ммоль) AgClO<sub>4</sub>. Реакционную массу оставляют при комнатной температуре на 2 ч, затем прибавляют 10 мл MeOH. Осадок AgI отфильтровывают, фильтрат упаривают и продукт промывают Et<sub>2</sub>O. Получают 0.41 г соединения **3a** (выход 53%), т. пл. 230–232 °C (т. пл. 231–232 °C [6]), R<sub>f</sub> 0.54.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. V. Svitan'ko, I. L. Zyryanov, M. I. Kumskov, L. I. Khmel'nitskii, L. I. Suvorova, A. N. Kravchenko, T. B. Markova, O. V. Lebedev, G. A. Orekhova, S. V. Belova, *Mendeleev Commun.*, No. 2, 49 (1995).
2. A. N. Kravchenko, O. V. Lebedev, E. Yu. Maksareva, *Mendeleev Commun.*, No. 1, 27 (2000).
3. Л. И. Суворова, Л. В. Епишина, О. В. Лебедев, Л. И. Хмельницкий, С. С. Новиков, в кн. *О-Алкильные производные насыщенных конденсированных бисмочевин*. Тез. докл. на II Москов. конф. по орг. химии и технологии, ВХО им. Д. И. Менделеева, Москва, 1979, 50.
4. L. Birkofer, A. Ritter, H. Kuhlthau, *Chem. Ber.*, **97**, 934 (1964).
5. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1993, 99.
6. J. Nematollahi, R. Ketcham, *J. Org. Chem.*, **28**, 2378 (1963).

*Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Москва 117913, Россия  
e-mail: mnn@sacr.ioc.ac.ru*

*Поступило в редакцию 14.01.2000  
После доработки 12.11.2001*