

Синтез, строение и биологическая активность новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния на основе α -амино- и α -гидроксикислот

А.А.Николин¹, С.И.Крупина⁴, Д.Е.Архипов³, Е.П.Крамарова¹, А.А.Корлюков³, А.Н.Шкопоров², А.Г.Шипов¹, Л.И.Кафарская², Ю.И.Бауков¹, В.В.Негребецкий¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра химии лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. В.В.Негребецкий);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра микробиологии и вирусологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Л.И.Кафарская);

³Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова, Москва (директор — акад. РАН, проф. Ю.Н.Бубнов);

⁴Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, Москва (ректор — проф. В.А.Колесников)

Осуществлен синтез восьми новых соединений гипервалентного кремния. Строение соединений подтверждено современными физико-химическими методами — мультиядерной спектроскопией ядерного магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопией, рентгеноструктурным анализом. Выполненный прогноз биологической активности свидетельствует о том, что комплексы гипервалентного кремния могут проявлять кардиопротекторные свойства, а также на их основе могут быть разработаны лекарственные средства для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза. Для всех исследованных соединений прогнозируемая низкая токсичность подтверждена изучением цитотоксичности веществ на модели тканевых и бактериальных культур.

Ключевые слова: соединения гиперкоординированного кремния, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, биологическая активность

Synthesis, Structure and Biological Activity of Novel Pentacoordinated Zwitter-Ionic Complexes of Silicon on the Base of α -Amino- and α -Hydroxyacids

A.A.Nikolin¹, S.I.Krupina⁴, D.E.Arhipov³, E.P.Kramarova¹, A.A.Korlykov³, A.N.Shkoporov², A.G.Shipov¹, L.I.Kafarskaya², Yu.I.Baukov¹, V.V.Negrebetskiy¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Chemistry of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. V.V.Negrebetskiy);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Microbiology and Virology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. L.I.Kafarskaya);

³A.N.Nesmeyanov Institute of Element Organic Compounds, Moscow (Director — Acad. of RAN, Prof. Yu.N.Bubnov);

⁴D.I.Mendeleev Russian Chemical-Technological University, Moscow (Rector — Prof. V.A.Kolesnikov)

Eight novel hypercoordinated silicon compounds were synthesized. Their structures were confirmed by multinuclear spectroscopy of nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy and X-ray diffraction study. The prognosis of biological activity indicated that complexes of hypercoordinated silicon could be screened as cardioprotective agents, and drugs for side (lateral) amyotrophic sclerosis treatment based on these complexes could be developed. All studied compounds had low predicted toxicity, which was confirmed by cytotoxicity tests on the model of tissue and bacterial cultures.

Key words: compounds of hypercoordinated silicon, spectroscopy of nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy, X-ray analysis, biological activity

Интенсивное развитие химии гипервалентных органических производных элементов 14-й группы, в частности кремния, обусловлено рядом факторов, среди которых повышенная реакционная способность, а также проявляемая ими в ряде случаев высокая биологическая

активность [1, 2]. Соединения кремния находят широкое применение для лечения таких заболеваний, как остеопороз, старение кожи, волос, ногтей, а также артериосклероз (например, работа [3] и цитированная в ней литература).

Целью проводимых на кафедре химии РНИМУ им. Н.И.Пирогова исследований является синтез новых гипервалентных комплексов кремния для дальнейшего поиска среди них биологически активных веществ. Включение в состав таких комплексов природных потенциально биологически активных α -амино- и α -гидроксикислот может привести к созданию лекарственных препаратов, обладающих высокой эффективностью и широким спектром биологического действия.

Материалы и методы

Монокристаллы для рентгеноструктурного анализа (РСА) получены кристаллизацией образцов **5b**, **6a** и **6d** из MeCN. Рентгенодифракционные исследования проводили на дифрактометрах фирмы Bruker, Германия (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование): соединений **5b** и **6d** — на «Smart APEX II», соединения **6a** — на «Smart 1000». Основные кристаллографические данные и результаты уточнения исследованных методом РСА комплексов приведены в табл. 1.

Структуры решены прямым методом и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода алкильных и арильных фрагментов рассчитаны исходя из геометрических соображений и включены в уточнение со значениями эквивалентных тепловых параметров, зависящими от связанных с ними атомов углерода — $U_{eq}(H) = 1,2U_{eq}(C)$, $1,5U_{eq}(C_{Me})$. Атомы H1N в аммониевых фрагментах выявлены из разностных Фурье-синтезов электронной плотности, величины их тепловых параметров уточнены аналогично — $U_{eq}(H) = 1,2U_{eq}(N)$. Все расчеты выполнены по программному комплексу SHELXTL-97 v.5.10 [4]. Координаты атомов и их температурные параметры для соединений **5b**, **6a** и **6d** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 833653–833662).

Клеточную линию HT-29 (карцинома кишечника человека) культивировали с использованием питательной среды DMEM (БиолоТ, Россия). К среде добавляли фетальную бычью сыворотку до 10% (HyClone, США), пенициллин G (до 100 Ед/мл), стрептомицин (до 100 мкг/мл). Культуры клеток инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 37 °С. Количество жизнеспособных клеток оценивали с помощью окрашивания трипановым синим.

Цитотоксичность веществ изучали с помощью МТТ-теста. Для этого культуру HT-29 выращивали в полной среде в 96-луночном планшете до достижения 100% конфлюентности. После этого полную среду заменяли на бессывороточную и инкубировали культуру в течение суток. Затем клетки однократно промывали раствором DPBS и добавляли к ним серийные двукратные разведения веществ в воде или диметилсульфоксид (ДМСО) до концентрации 0,005–10 мг/мл. Через 24 ч инкубации клетки окрашивали раствором

3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтераразолиум бромида (МТТ) в концентрации 0,5 мг/мл в фосфатно-солевом буфере в течение 3 ч при 37 °С. Затем раствор МТТ удаляли, лизировали клетки добавлением диметилсульфоксида и измеряли оптическую плотность в лунках планшета при длине волны 595 нм. Полученные значения использовали для расчета индекса цитотоксичности (IC₅₀).

Использованный в работе штамм бактерий *E. coli* ER2738 культивировали на среде LB (Amresco, США) при 37 °С в аэробных условиях. Ночную культуру бактерий засеивали в лунки 96-луночного планшета в бульонную среду в разведении 1:1000 и добавляли серийные двукратные разведения веществ до конечной концентрации 0,005–10 мг/мл. После инкубации планшетов при 37 °С в течение 18 ч рост культуры оценивали качественно и определяли значение минимальной ингибирующей концентрации.

Инфракрасные (ИК) спектры соединений в твердой фазе (с использованием модуля нарушенного полного внутреннего отражения) получены на спектрометре «Tensor 27» (Bruker). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ²⁹Si зарегистрированы на спектрометре «Avance II 600» (Bruker) — 600, 151 и 119 МГц соответственно. Исходные этиловые эфиры саркозина (**1**) и пролина (**2**) синтезированы по описанным методикам, их константы соответствуют литературным [5].

Синтез этиловых эфиров N-(триэтоксисилилметил)- α -аминокислот **3, **4**** (общая методика). В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, поместили 100 мл абсолютного бензола, 21,95 г (0,22 моль, 31 мл) абсолютного триэтиламина и 0,15 моль этилового эфира α -аминокислоты (**1**, **2**). К реакционной массе при перемешивании по каплям добавляют раствор 31,15 г (0,15 моль, 30,52 мл) хлорметилтриэтоксисилана в 40 мл бензола. Реакционную массу кипятят в течение 6 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают бензолом. Объединенные бензольные фракции упаривают на ротационном вакуумном испарителе. Остаток фракционируют в вакууме.

Синтез пентакоординированных производных **5, **6**** (общая методика). К раствору 0,006 моль 2-гидроксикислоты в 5 мл абсолютного ацетонитрила при перемешивании добавляют 0,003 моль этилового эфира N-триэтоксисилилметил- α -аминокислоты **3**, **4**. Через неделю образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают CH₃CN и высушивают.

Этиловый эфир N-(триэтоксисилилметил)саркозина (3**)**. Выход — 22 г (50%). T_{кип} 125–128 °С (10 мм рт.ст.). n_D²⁰ 1,4224. Найдено, %: C — 48,95, H — 9,10, N — 4,93. C₁₂H₂₇NO₅Si. Вычислено, %: C — 49,12, H — 9,27, N — 4,77. ИК спектр (ν , см⁻¹): 1739 (C=O), 1074 (SiO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,19 (т, 9H, ³J_{HH} 7,26 Гц, CH₂CH₃), 1,23 (т, 3H, SiOCH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц), 2,18 (с, 2H, NCH₂Si), 2,42 (с, 3H, NCH₃), 3,27 (с, 2H, NCH₂), 3,83 (кв, 6H, SiOCH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц), 4,12 (кв, 2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ , м.д., CDCl₃): 14,12 (CH₂CH₃), 18,06 (SiOCH₂CH₃), 41,93 (NCH₂Si), 45,83 (NCH₃), 58,45 (SiOCH₂CH₃), 59,94 (OCH₂CH₃), 60,81 (NCH₂), 170,78 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ , м.д., CDCl₃): -53,0.

Этиловый эфир N-триэтоксисилилметил-D,L-пролина (4**)**. Выход — 27,58 г (58%). T_{кип} 150–154 °С (11 мм рт.ст.). n_D²⁰ 1,4359. Найдено, %: C — 52,64, H — 9,27, N — 4,37. C₁₄H₂₉NO₅Si. Вычислено, %: C — 52,63, H — 9,15, N — 4,38. ИК спектр (ν , см⁻¹): 1738 (C=O), 1075 (SiO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1,05–1,25 (м, 12H, 4 CH₂CH₃), 1,6–2,08 (м, 6H, C³H₂,

Для корреспонденции:

Негребецкий Вадим Витальевич, доктор химических наук, заведующий кафедрой химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-0465

E-mail: negrebetsky1@rsmu.ru

Статья поступила 11.07.2012, принята к печати 31.10.2012

Таблица 1. Основные кристаллографические параметры для комплексов 5b, 6a и 6d			
Параметр	5b	6a	6d
Брутто формула	C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₈ Si	C ₁₂ H ₁₉ NO ₈ Si	C ₃₆ H ₃₅ NO ₈ Si
Молекулярная масса	404,49	333,37	637,74
T, К	100	120	100
Кристаллическая система	Ромбическая	Моноклинная	Триклинная
Пространственная группа	Pba2	P2 ₁ /n	P-1
Z	4	4	2
a, Å	18,528(3)	8,545(2)	10,4052(7)
b, Å	10,6546(17)	19,785(5)	13,1794(9)
c, Å	10,7899(17)	9,304(2)	13,3113(9)
α, °	90,00	90,00	65,8880(10)
β, °	90,00	109,986(4)	74,3700(10)
γ, °	90,00	90,00	72,9240(10)
V, Å ³	2130,0(6)	1478,3(7)	1569,17(18)
d _{выч} , г×см ⁻³	1,261	1,498	1,350
μ, см ⁻¹	1,52	2	1,31
F(000)	864	704	672
2θ _{max} , °	61	58	61
Число измеренных отражений	26398	7653	21109
Число независимых отражений	6512	3954	9724
Число отражений с I > 2σ(I)	5061	3326	5676
Количество уточняемых параметров	272	207	485
R1	0,0472	0,0528	0,0629
wR2	0,1187	0,1173	0,1595
GOF	1,015	1,010	1,019
Остаточная электронная плотность, е×Å ⁻³ (d _{min} /d _{max})	0,426/-0,278	0,548/-0,414	0,613/-0,428

C⁴H₂, NCH₂Si), 2,28–2,49 (м, 2H, C⁵H₂), 2,97–3,22 (м, H, C²H), 3,77 (кв, 6H, SiOCH₂CH₃, ³J_{HH} 6,93 Гц), 4,04 (кв, 2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 6,93 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃): 14,05 (CH₂CH₃), 17,99 (SiOCH₂CH₃), 23,20 (C⁴), 28,91 (C³), 38,03 (N–CH₂–Si), 55,38 (C⁵), 58,31 (SiOCH₂CH₃), 59,92 (OCH₂CH₃), 68,58 (C²), 173,64 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ, м.д., CDCl₃): -53,0.

λ⁵Si-Бис(гликолято-О,О') [N-метил-N-этоксикарбонил-метиламонио)метил]силикат (5a). Выход — 0,81 г (89%), с T_{пл} 207–209 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 39,25, Н – 5,41, N – 4,49. C₁₀H₁₇NO₅Si. Вычислено, %: С – 39,08, Н – 5,58, N – 4,56. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2930–3050 (N⁺H), 1751 (C=O эфирная), 1710 (O–C=O–C). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д.): 1,15–1,20 (м, 3H, CH₂CH₃), 2,57–2,68 (м, 2H, NCH₂Si), 2,81 (с, 3H, NCH₃), 3,24 (с, 2H, NCH₂), 4,22 (кв, 2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц). Сигналы остальных протонов лежат в узкой области 3,8–4,1 и перекрыты сильно уширенным сигналом H₂O. Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., DMSO): 14,06 (CH₂CH₃), 44,88 (NHCH₂Si), 48,63 (NCH₃), 59,76 (SiOCH₂), 62,15 (OCH₂CH₃), 63,1 (NCH₂), 166,54 (C=O, сл. эф.), 174,45 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ, м.д., DMSO): -91,1.

λ⁵Si-Бис(диметилгликолято-О,О') [N-метил-N-этоксикарбонилметиламонио)метил]силикат (5b). Выход — 0,99 г (91%), с T_{пл} 224–225 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 46,50, Н – 6,87, N – 3,94. C₁₄H₂₅NO₈Si. Вычислено, %: С – 46,27, Н – 6,93, N – 3,85. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2870–3000 (N⁺H), 1748 (C=O эфирная), 1716 (O–C=O–C). Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN, δ, м.д.): 1,30 (т, 3H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7,26 Гц), 1,33 и 1,38 (два с, 12H, C(CH₃)₂), 2,63 (уш. с, 2H, NCH₂), 2,98 (уш. с, 3H, NCH₃), 3,91 (уш. м, 2H, SiCH₂N), 4,3 (кв, 2H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 6,87 Гц), 7,24 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN, δ, м.д.): 14,36 (CH₂CH₃), 27,13, 28,28 (C(CH₃)₂), 46,06 (уш. NHCH₂Si), 51,37 (NCH₃), 60,1 (уш. NCH₂), 63,69 (OCH₂CH₃), 75,75 (C(CH₃)₂), 166,96 (C=O, сл. эф.), 179,93 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (CD₃CN, δ, м.д.): -103,2.

λ⁵Si-Бис(манделато-О,О') [N-метил-N-этоксикарбонил-метиламонио)метил]силикат (5c). Выход — 1,16 г (79%), с T_{пл} 134–136 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 59,39, Н – 5,94, N – 2,81. C₂₄H₂₉NO₈Si. Вычислено, %: С – 59,12, Н – 6,00, N –

2,87. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2900–3000 (N⁺H), 1747 (C=O эфирная), 1701 (O–C=O–C), 1590 (Ph). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д.): 1,15–1,30 (м, 3H, CH₂CH₃), 1,70–2,45 (м, 4H, C³H₂, C⁴H₂), 2,65–3,15 (м, 2H, C⁵H₂), 3,52–3,7 (м, 1H, C²H), 4,12–4,38 (м, 4H, SiCH₂N, CH₂CH₃), 5,01, 5,12, 5,15, 5,16, 5,24, 5,26 (с, 2H, Si(OCH₂)₂), 7,24–7,56 (10H, 2 C₆H₅), 9,3 (уш. с, 2H, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN, δ, м.д.): 13,22 (CH₂CH₃), 28,44, 28,57 (C(CH₃)₂), 47,16 (уш. NHCH₂Si), 49,66 (NCH₃), 62,09 (уш. с, NCH₂), 62,15 (OCH₂CH₃), 75,12 (C(CH₃)₂), 165,96 (C=O, сл. эф.), 173,57 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (DMSO, δ, м.д.): -95,5.

λ⁵Si-Бис(бензилато-О,О') [N-метил-N-этоксикарбонил-метиламонио)метил]силикат (5d). Выход — 1,65 г (90%), с T_{пл} 251–254 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 66,84, Н – 5,47, N – 2,44. C₃₄H₃₃NO₈Si. Вычислено, %: С – 66,76, Н – 5,44, N – 2,29. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2900–3100 (N⁺H), 1752 (C=O эфирная), 1728 (O–C=O–C), 1599 (Ph). Спектр ЯМР ¹H (DMSO, δ, м.д.): 1,15 (т, 3H, CH₂CH₃, ³J_{HH} 7,26 Гц), 4,1–4,22 (м, 2H, CH₂CH₃), 7,1–7,6 (суперпозиция 20H, 4 C₆H₅), 8,8 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO, δ, м.д.): 14,02 (CH₂CH₃), 44,45 (NCH₃), 48,85 (NHCH₂Si), 57,94 (уш. с, NCH₂), 61,97 (OCH₂CH₃), 82,4 (Si(OCHPh)₂), 126,48–128,18 и 142,63, 143,37 (4 C₆H₅), 165,99 (C=O, сл. эф.), 173,97 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ, м.д., DMSO): -99,0.

λ⁵Si-Бис(гликолято-О,О') [(2-этоксикарбонилпирролидино)метил]-силикат (6a). Выход — 0,84 г (80%), с T_{пл} 201–203 °С (CH₃CN). Найдено, %: С – 41,20, Н – 5,67, N – 4,00. C₁₂H₂₁NO₉Si. Вычислено, %: С – 41,02, Н – 6,02, N – 9,98. ИК спектр (ν, см⁻¹): 2960–3000 (N⁺H), 1740 (C=O эфирная), 1709 (O–C=O–C). Спектр ЯМР ¹H (CD₃CN, δ, м.д.): 1,18–1,40 (3H, м, CH₂CH₃), 1,8–2,2 (м, 4H, C³H₂, C⁴H₂), 2,30–2,49 и 2,97–3,22 (м, 2H, C⁵H₂), 3,6–3,7 (м, 1H, C²H), 4,0–4,06 (м, 2H, SiCH₂N), 4,10–4,22 (м, 2H, OCH₂CH₃), 4,25–4,35 (4H, OCH₂), 7,35 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CD₃CN): 13,31 (CH₃), 22,73, 23,06 (C⁴), 27,91, 28,36 (C³), 48,26, 48,44 (NHCH₂Si), 57,99 (C⁵), 59,22 (OCH₂CH₃), 63,19 (Si–O–CH₂), 69,58 (C²), 168,68, 169,27 (2 сигнала, C=O, сл. эф.), 174,27 (C=O). Спектр ЯМР ²⁹Si (δ, м.д., CD₃CN): -91,2.

Результаты исследования и их обсуждение

Синтез и строение новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния. В качестве исходных соединений нами использованы этиловые эфиры N замещенных аминокислот — саркозина (1) и пролина (2) (рис. 1).

Эфиры 1, 2 были подвергнуты силлилметилрованию хлорметилтриэтоксисиланом в присутствии эквимольного количества Et_3N . При этом с хорошими выходами получены N-триэтоксисилиметильные производные 3, 4.

С целью получения новых гиперкоординированных соединений кремния на основе широко представленных в природе α -гидроксикислот нами изучено взаимодействие соединений 3, 4 с α -гидроксикислотами (a — гликолевой, b — диметилгликолевой, c — миндальной и d — дифенилгликолевой). В результате были получены пентакоординированные цвиттер-ионные комплексы 5, 6. Реакции проводили путем выдерживания реагентов в растворе ацетонитрила в течение 1 нед до образования осадка. Синтезированные комплексы 5, 6 были выделены с высокими выходами.

Строение целевых продуктов установлено на основании элементного анализа, данных спектроскопии ИК и ЯМР, а для соединений 5b, 6a и 6d — методом рентгеноструктурного анализа. Кроме слабых полос в области 3100–2900 cm^{-1} , относящихся к колебаниям группы N-H, в ИК спектрах соединений 5, 6 в твердой фазе обнаружены характеристические полосы колебаний эфирных карбоксигрупп аминокислот (1740–1750 cm^{-1} , сильная), а также полосы колебаний карбоксигрупп α -гидроксикислот (1700–1720 cm^{-1} , сильная).

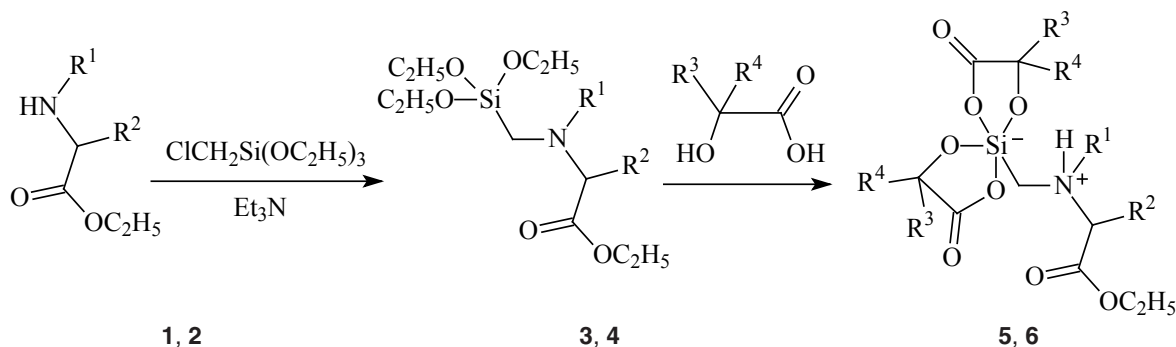
О пентакоординированном состоянии атома кремния в растворах соединений 5, 6 свидетельствуют химические сдвиги сигналов в спектрах ЯМР ^{29}Si (диапазон от -91,1 для 5a до -103,5 для 5b), близкие к наблюдавшимся ранее для сходных по строению соединений [6].

Рентгеноструктурный анализ. По данным РСА в соединениях 5b, 6a и 6d атом кремния пентакоординирован. Координационный полиэдр во всех структурах соответствует искаженной тригональной бипирамиде (ТБП). В аксиальных положениях находятся атомы кислорода карбоксильных групп, тогда как экваториальными заместителями являются атомы кислорода гидроксильных групп соответствующих α -гидроксикислот и метиленовая группа. Длины апикальных связей Si-O больше экваториальных на

$\lambda^5\text{Si}$ -Бис(диметилгликолято- O, O')[(2-этоксикарбонилпирролидино)метил]силикат (6b). Выход — 0,98 г (84%), с $T_{\text{пл}}$ 238–240 °C (CH_3CN). Найдено, %: С — 49,68, Н — 6,89, N — 3,47. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{Si}$. Вычислено, %: С — 49,34, Н — 6,99, N — 3,60. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 2930–2980 (N-H), 1745 (C=O эфирная), 1704 (O=C=O-C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,24–1,48 (м, 15H, CH_2CH_3), $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, 2,06–2,34 (м, 4H, C^3H_2 , C^4H_2), 2,46–2,70 и 2,95–3,0 (м, 2H, C^5H_2), 3,23–3,43 (м, H, C^2H), 4,26–4,40 (м, 4H, CH_2CH_3 , SiCH_2N), 8,7 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13,98 (CH_3), 22,0 (C^4), 26,57, 26,69, 27,11, 27,33 (C-(CH_2) $_2$), 27,79 (C^3), 48,66 (NHCH_2Si), 57,43 (C^5), 62,86 (OCH_2CH_3), 70,0 (C^2), 75,15 (C-(CH_2) $_2$), 167,44 (C=O, сл. эф.), 180,68 (C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (δ , м.д., CDCl_3): -101,2.

$\lambda^5\text{Si}$ -Бис(манделато- O, O')[(2-этоксикарбонилпирролидино)метил]силикат (6c). Выход — 1,1 г (75%), с $T_{\text{пл}}$ 188–191 °C (CH_3CN). Найдено, %: С — 59,61, Н — 5,80, N — 2,84. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{Si}$. Вычислено, %: С — 59,37, Н — 5,60, N — 2,88. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 2900–3000 (N-H), 1747 (C=O эфирная), 1701 (O=C=O-C), 1590 (Ph). Спектр ЯМР ^1H (DMSO , δ , м.д.): 1,15–1,30 (м, 3H, CH_2CH_3), 1,70–2,45 (м, 4H, C^3H_2 , C^4H_2), 2,65–3,15 (м, 2H, C^5H_2), 3,52–3,7 (м, 1H, C^2H), 4,12–4,38 (м, 4H, SiCH_2N , CH_2CH_3), 5,01, 5,12, 5,15, 5,16, 5,24, 5,26 (с, 2H, $\text{Si}(\text{OCH}_2)$), 7,24–7,56 (10H, 2 C_6H_5), 9,2 (уш. с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO , δ , м.д.): 14,39 (CH_3), 22,35, 23,11 (C^4), 27,78, 28,10 (C^3), 46,27–47,81 (NHCH_2Si), 57,39 (C^5), 62,54–62,64 (NHCH_2Si), 72,97–75,67 ($\text{Si}(\text{OCHPh})_2$), 126,79, 127,05, 128,53, 139,96, 140,06, 140,25 (2 C_6H_5), 168,78, 169,56 (2 сигнала, C=O, сл. эф.), 174,24, 174,29 (2 сигнала, C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (DMSO , δ , м.д.): -94,8, -94,7, -93,9.

$\lambda^5\text{Si}$ -Бис(бензилато- O, O')[(2-этоксикарбонилпирролидино)метил]силикат (6d). Выход — 1,66 г (87%), с $T_{\text{пл}}$ 273–275 °C (CH_3CN). Найдено, %: С — 67,71, Н — 5,45, N — 2,15. $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{NO}_8\text{Si}$. Вычислено, %: С — 67,80, Н — 5,53, N — 2,20. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 2980–3180 (N-H), 1715–1725 (C=O эфирная, O=C=O-C), 1582 (Ph). Спектр ЯМР ^1H (DMSO , δ , м.д.): 1,08, 1,16 (два т, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7,3 Гц), 1,58–2,18 (м, 4H, C^3H_2 , C^4H_2), 2,38–3,16 (м, 2H, C^5H_2), 3,52–3,7 (м, 1H, C^2H), 3,8–4,2 (м, 4H, SiCH_2N , CH_2CH_3), 7,1–7,6 (суперпозиция 20H, 4 C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO , δ , м.д.): 13,31 (CH_3), 22,35, 23,11 (C^4), 27,78, 28,10 (C^3), 46,27–47,81 (NHCH_2Si), 57,39 (C^5), 59,22 (OCH_2CH_3), 62,54–62,64 (NHCH_2Si), 69,58 (C^2), 126,66–128,71 (10 сигналов), 139,20–140,83 (4 сигнала) (4 C_6H_5), 166,66, 166,72 (2 сигнала, C=O, сл. эф.), 174,42, 174,44, 174,71 (3 сигнала C=O). Спектр ЯМР ^{29}Si (DMSO , δ , м.д.): -99,2.



1, 3, 5: $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; 2, 4, 6: $\text{R}^1, \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-$;
a: $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$; b: $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$; c: $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = \text{Ph}$; d: $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Ph}$

Рис. 1. Схема синтеза цвиттер-ионных комплексов 5, 6.

Параметр	5b	6a	6d
$\Delta Si, \text{ \AA}$	0,0082(6)	0,0365(8)	0,0039(7)
Si1–O1	1,8017(15)	1,7907(18)	1,7876(15)
Si1–O3	1,6611(15)	1,6631(19)	1,6595(14)
Si1–O4	1,7951(15)	1,8060(18)	1,7924(15)
Si1–O6	1,6549(16)	1,6786(19)	1,6559(15)
Si1–C5	1,887(2)	1,893(3)	1,906(2)
O1–Si1–O4	176,85(7)	174,35(9)	176,65(7)
O3–Si1–O1	89,08(7)	89,66(9)	89,36(7)
O6–Si1–O1	89,42(8)	87,55(8)	89,60(7)
O3–Si1–O4	88,71(7)	89,52(9)	88,63(7)
O3–Si1–O6	124,56(8)	125,85(10)	124,15(8)
O6–Si1–O4	89,98(8)	88,40(9)	89,32(7)
O1–Si1–C5	92,47(7)	96,85(10)	90,70(8)
O3–Si1–C5	118,31(9)	119,21(11)	121,12(9)
O4–Si1–C5	90,56(8)	88,43(10)	92,63(9)
O6–Si1–C5	117,12(9)	114,80(10)	114,73(10)

0,11–0,15 Å, значение выхода атома Si из плоскости экваториальных атомов варьирует в интервале 0,004–0,036 Å (табл. 2, рис. 2).

В рамках формализма Холмса [7] возможно рассмотрение координационных полиэдров в качестве точек на поверхности потенциальной энергии гипотетической политопной перегруппировки. В ходе перегруппировки координационный полиэдр атома Si изменяется от идеальной ТБП до идеальной квадратной пирамиды. Рассматривая серию комплексов с одинаковым координационным полиэдром, можно описать участок траектории псевдповращения. Отклонения полиэдров атома кремния от идеальной ТБП составляют 8,6, 13,7 и 9,1% для комплексов 5b, 6a и 6d, что соответствует начальной стадии псевдповращения Берри.

Потенциальная биологическая активность. Для комплексов 3–6 нами выполнен прогноз спектра биологической активности по 921 виду активности по структурной формуле соединения с использованием программы «Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS-Online)» [8], разработанной профессором В.В.Поройковым (НИИ биомедицинской химии им. В.Н.Ореховича). Полученные данные свидетельствуют о том, что синтезированные комплексы на основе пролина перспективны для поиска лекарственных средств для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза, известного также как болезнь моторных нейронов (болезнь Шарко или Лу Герига). Заболевание заключается в медленно прогрессирующем неизлечимом дегенеративном заболевании ЦНС и является достаточно распространенным (средний уровень заболеваемости составляет 1–5 случаев на 100 000 человек в год без учета эндемичных территорий) [9]. Данное 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 [9].

Для комплексов на основе саркозина с вероятностью более 90% можно прогнозировать кардиопротекторные свойства.

Необходимо отметить, что ни для одного из исследованных комплексов 1–6 токсический эффект не прогнозируется с вероятностью выше 50%, что делает их перспективными в качестве базовых структур для создания новых лекарственных средств. Вместе с тем для комплексов 3, 5,

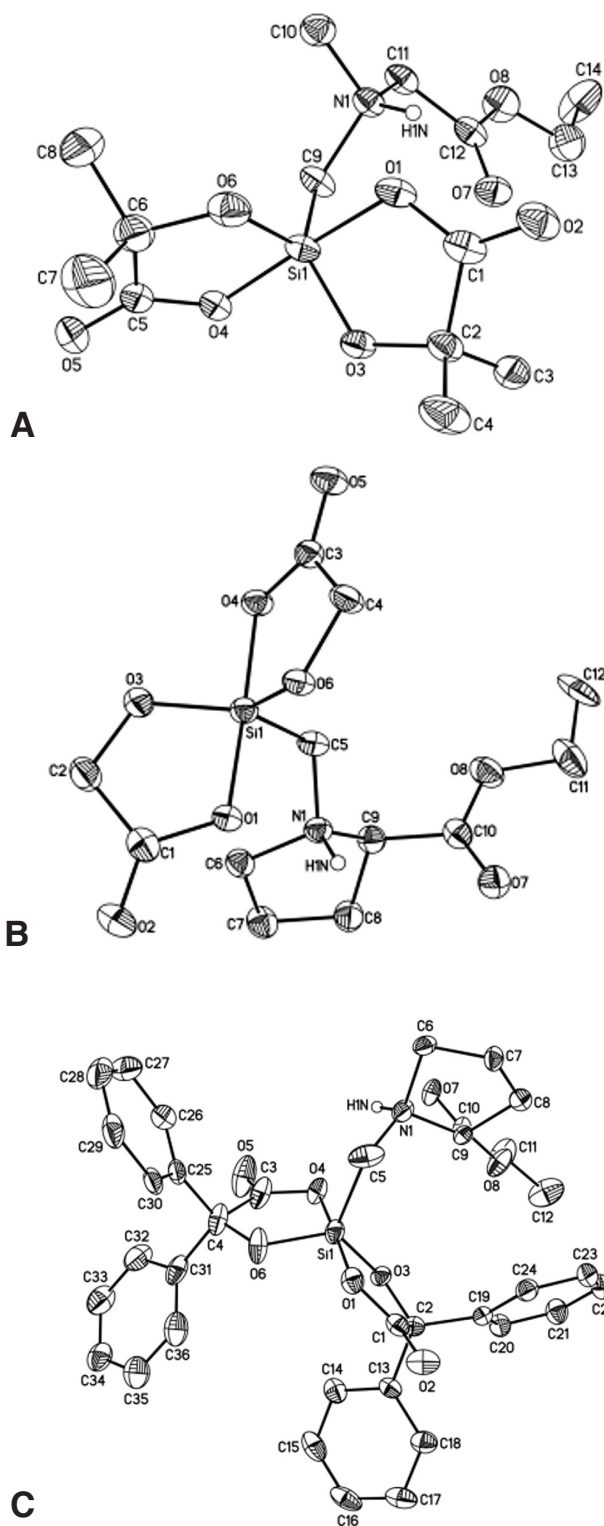


Рис. 2. Общий вид комплексов 5b (А), 6a (В) и 6d (С) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с вероятностью 50%. Атомы водорода, за исключением H1N, не показаны.

содержащих фрагмент саркозина, с высокой вероятностью (приблизительно 70%) возможно проявление нейротоксичности.

Изучение цитотоксичности и бактерицидной активности веществ было проведено с использованием клеточной линии аденокарциномы толстого кишечника человека HT-29 и культуры бактерий *E. coli* ER2738. В тестах использовали

Синтез, строение и биологическая активность новых цвиттер-ионных комплексов пентакоординированного кремния на основе α -амино- и α -гидроксикислот

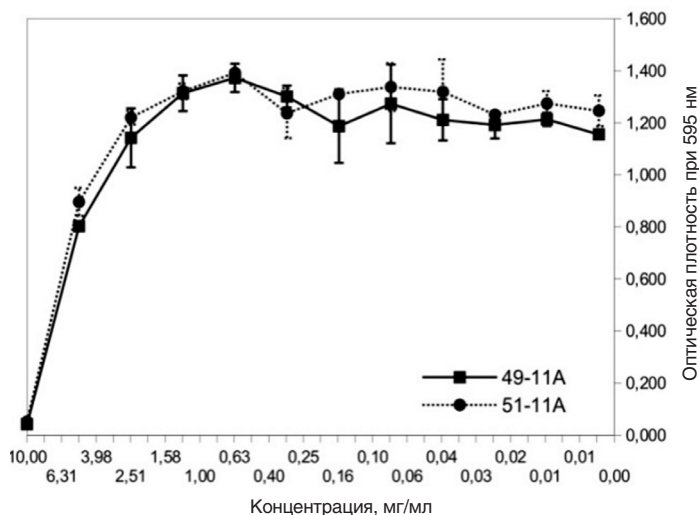


Рис. 3. Зависимость оптической плотности при 595 нм (отражает метаболическую активность клеток) от концентрации веществ. Экспериментальные обозначения 49-11A и 51-11A соответствуют комплексам **5a** и **5b** соответственно.

водные растворы веществ **5a** и **5b**, а также вещества **5d** и **6d**, растворенные в диметилсульфоксиде.

Для всех четырех веществ был определен низкий уровень цитотоксичности. В тесте на клеточной культуре HT-29 значения индекса цитотоксичности (IC_{50}) для веществ **5a** и **5b** были приблизительно равны 6 мг/мл (рис. 3).

В то же время цитотоксичность веществ **5d** и **6d** не превышала эффект растворителя ДМСО (данные не представлены). Бактериостатическая активность веществ была низкой. Значение минимальной ингибирующей концентрации для всех четырех веществ для культуры *E. coli* ER2738 превышало 10 мг/мл.

Заключение

Синтезированы новые соединения гиперкоординированного кремния, содержащие остатки α -амино- и α -гидроксикислот. Вследствие низкой токсичности полученных комплексов установлена перспективность поиска среди них биологически активных веществ для создания кардиопротекторов, а также лекарственных средств для лечения бокового (латерального) амиотрофического склероза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 11-03-00655, 13-03-01084) в рамках деятельности Научно-образовательного центра РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Литература

1. Rezanka T., Sigler K. Biologically Active Compounds of Semi-Metals // Studies in Natural Products Chemistry. V.35 / Ed. by Atta-ur-Rahman. Amsterdam: Elsevier, 2008. P.856–870.
2. Lukevics E., Abele E., Ignatovich L. Biologically Active Silacyclanes // Advances in Heterocyclic Chemistry. V.99 / Ed. by A.R. Katritzky. Amsterdam: Elsevier, 2010. P.107–141.
3. Theis B., Weiβ J., Lippert W.P. et al. Zwitterionic and Anionic Multinuclear Pentacoordinate Silicon(IV) Complexes with Bridging (R,R)-Tartrato(4-)

Ligands and SiO₅ Skeletons: Synthesis and Reactivity in Aqueous Solution // Chem — Eur J. 2012. V.18. P.2202–2206.

4. Sheldrick G.M. A Short History of SHELX // Acta Crystallogr. Sect.A. 2008. V.64. P.112–122.
5. Потехин А.А. Свойства органических соединений. Справочник. Л.: Химия, 1984. 298 с.
6. Theis B., Burschka C., Tacke R. Optically Active Zwitterionic λ 5Si, λ 5Si'-Disilicates: Syntheses, Crystal Structures, and Behavior in Aqueous Solution // Chem — Eur J. 2008. V.14. P.4618–4630.
7. Holmes R.R., Deiters J.A. Structural distortions of cyclic phosphoranes and the Berry exchange coordinate. A quantitative description // J. Am. Chem. Soc. 1977. V.99. P.3318–3326.
8. PharmaExpert [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/> (дата обращения: 20.12.2012).
9. Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.

Информация об авторах:

Николин Алексей Александрович, инженер кафедры химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1100
E-mail: nikson111@rambler.ru

Крупина Станислава Ивановна, студентка кафедры химии и технологии органического синтеза Российского химико-технологического университета им. Д.И.Менделеева
Адрес: 125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 20/2
Телефон: (495) 496-6058
E-mail: stasya_haker@mail.ru

Крамарова Евгения Петровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1100
E-mail: rsmu@rsmu.ru

Шипов Александр Геннадьевич, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник кафедры химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1100
E-mail: agshipov@deol.ru

Бауков Юрий Иванович, доктор химических наук, профессор кафедры химии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1100
E-mail: baukov@rsmu.ru

Шкопоров Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1774
E-mail: a.shkoporov@gmail.com

Кафарская Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-1774
E-mail: rsmu@rsmu.ru

Корлюков Александр Александрович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории рентгеноструктурных исследований Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Адрес: 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Телефон: (499) 135-9214
E-mail: alex@xrlab.ineos.ac.ru

Архипов Дмитрий Евгеньевич, инженер-исследователь лаборатории рентгеноструктурных исследований Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Адрес: 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
Телефон: (499) 135-9214
E-mail: hiprow@rambler.ru