

Х. Шпис, Т. Фитц, А. Заблоцкая,
С. Беляков, Э. Лукевиц

СИЛИЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

6*. КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КОМПЛЕКСОВ РЕНИЯ(V) СО СМЕШАННЫМИ ЛИГАНДАМИ

Синтезирована серия нейтральных кремнийорганических комплексов рения со смешанными лигандами общей формулы $\text{ReO}(\text{SSS})(\text{S}-\text{OSiRR}^1_2)$. Проведено рентгеноструктурное исследование (2-трифенилсилоксиэтантиолято) (3-тиапентан-1,5-дителиолято) оксорения и изучены его нейротропные свойства.

Возможность использования координационных соединений технеция и рения в радионуклидной диагностике ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) и терапии (^{186}Re) [2,3] стимулирует поиск новых хелатных систем, а также подходов, позволяющих влиять на аккумуляцию и распределение радиоактивных соединений внутри организма. Существенным моментом в решении этого вопроса, особенно для соединений, воздействующих на центральную нервную систему, является повышение их липофильности, способствующее проникновению через гематоэнцефалический барьер.

В результате многочисленных исследований [4—9] показано, что силилирование существенно повышает липофильность биологически активных соединений и таким образом способствует их транспорту внутри организма. Так, силилирование гидроксильной группы алифатических и гетероциклических аминоканолов вызывает положительные физиологические эффекты. Это справедливо не только по отношению к обратимо силилированным (гидролитически неустойчивым) соединениям, но и к соединениям, содержащим устойчивую к гидролизу в физиологических условиях триорганилсилил(окси)группу.

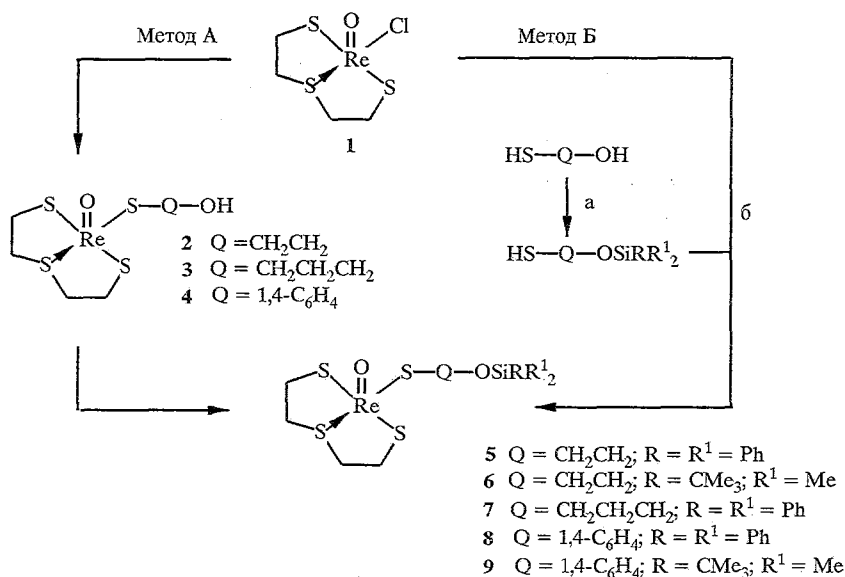
Мы предлагаем применить этот принцип к комплексным соединениям рения с целью повлиять на их физико-химические и биологические свойства. Нами синтезирована серия нейтральных кремнийсодержащих комплексов рения со смешанными лигандами общей формулы $[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{S}-\text{OSiRR}^1_2)]$, где оксорениевый остов ReO^{3+} координирован тридентатным дителиолятным лигандом $\text{SSS}(\text{HS}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH})$, а также монодентатным тиолятом $(\text{S}-\text{OSiRR}^1_2)$, где $\text{S}-\text{O}$ — остаток 2-меркаптоэтанола, 3-меркаптопроанола, 4-окситиофенола), содержащим силилированную гидроксильную функцию с различными кремнийорганическими заместителями.

Хлоро(3-тиапентан-1,5-дителиолято)оксорений(V) **1** был синтезирован по методике, предложенной в работе [10].

(2-Оксиэтантиолято) (3-тиапентан-1,5-дителиолято) оксорений(V) **2** получен в результате взаимодействия соединения **1** с меркаптоэтанола в кипящем ацетонитриле. Аналогично получены (3-оксипропантиолято)- **3** и (4-оксифенилтиолято) (3-тиапентан-1,5-дителиолято) оксорений(V) **4**.

Синтез силилированных комплексов проводили двумя методами. По методу А силилирование γ -гидроксильной группы лиганда осуществлялось в

* Сообщение 5 см. [1].



синтезированном предварительно по принципу 3+1 комплексе со смешанными лигандами, где монодентатный лиганд содержал свободную оксигруппу. По методу Б был синтезирован кремнийорганический лиганд, а затем проведена реакция с оксорениевым(V) предшественником 1. Силилирование по методам А и Б осуществляли различными триорганилхлорсиланами в присутствии амина. Синтезированные трифенилсилокси- (5, 7 и 8) и *трет*-бутилдиметилсилокси соединения (6 и 9) являются устойчивыми по отношению к кислороду и влаге воздуха, а также в условиях выделения (силикагель).

В результате рентгеноструктурного исследования (рис. 1) соединения 5 обнаружено, что лиганды связаны с Re=O остовом, образуя искаженную тетрагональную пирамиду за счет атомов серы тридентатного и монодентатного лигандов координированных центральным атомом Re (V). Расстояние Re=O 1,688(11) Å. Атом Re выведен из основной плоскости S(2)S(5)S(8)S(9) на -0,734(2) Å. Валентные углы S(2)—Re(1)—S(8) и

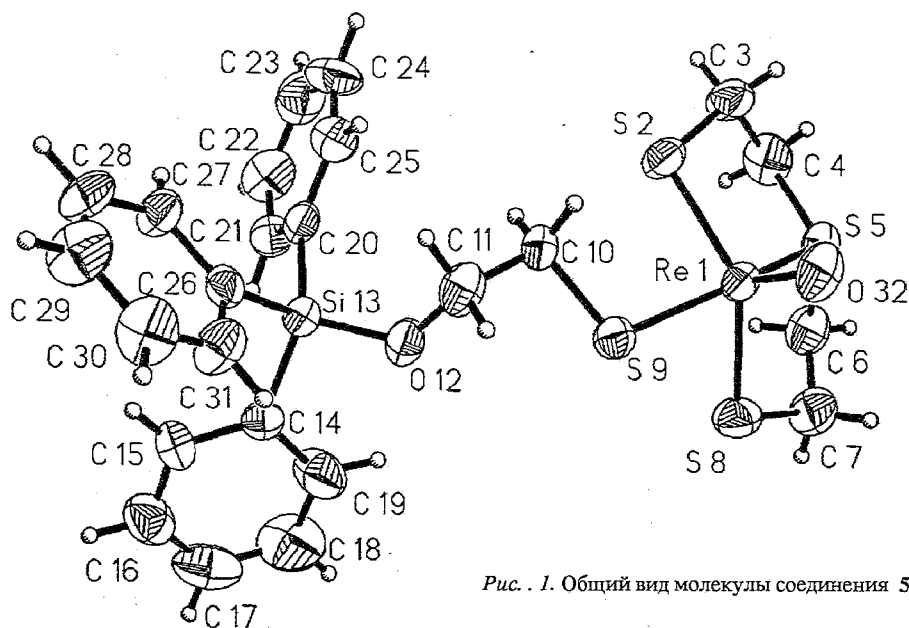


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения 5

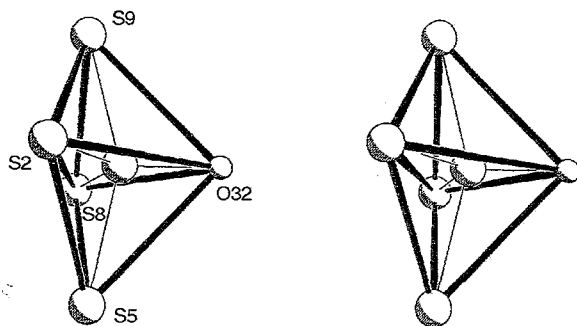


Рис. 2. Стереоскопическое изображение координационного полиэдра соединения 5

$S(5)-Re(1)-S(9)$ ($130,3(1)$ и $153,2(1)^\circ$ соответственно) существенно различаются, поэтому координационный полиэдр атома рения скорее не пирамида, а искаженная бипирамида. На рис. 2 представлено стереоскопическое изображение координационного полиэдра. В табл. 1 даны нормальные уравнения среднеквадратичных плоскостей двух фрагментов полиэдра и выходы атомов из них. Как видно, атом Re находится практически в плоскости атомов $S(2)S(8)O(32)$, а четыре атома серы не лежат в одной плоскости. Двугранный угол между треугольниками $S(5)S(2)S(8)$ и $S(9)S(2)S(8)$ равен $158,8(2)^\circ$. Для атома кремния установлена тетраэдрическая конфигурация без всякого расширения координации. Координаты неводородных атомов, значения межатомных расстояний и валентных и торсионных углов в соединении 5 приведены в таблицах 2—5.

Таблица 1

Уравнения плоскостей $Ax + By + Cz - D = 0$ и выходы атомов

Плоскость	A	B	C	D	Атомы и их выходы из плоскости (Å)
$S(2) S(5) S(8) S(9)$	-0.875	-0.413	-0.252	-2.216	$S(2)$ 0.211(4), $S(5)$ -0.201(4) $S(8)$ 0.249(4), $S(9)$ -0.192(3), $Re(1)$ -0.734(2), $O(32)$ -2.42(1)
$S(2) S(8)O(32)$	-0.327	-0.902	-0.283	0.388	$Re(1)$ 0.031(1), $S(5)$ -2.294(3), $S(9)$ 2.256(3)

Таблица 2

Координаты неводородных атомов в молекуле соединения 5

Атом	x/a	y/b	z/c
1	2	3	4
Re(1)	0.2115(1)	0.1363(1)	0.0097(1)
S(2)	0.2381(3)	0.0694(3)	-0.1708(2)
C(3)	0.3602(15)	-0.0874(13)	-0.1705(11)
C(4)	0.3280(15)	-0.1656(11)	-0.0733(12)
S(5)	0.3139(3)	0.0787(3)	0.0533(2)
C(6)	0.1868(14)	-0.1242(12)	0.1434(11)
C(7)	0.1205(15)	-0.0222(13)	0.2232(11)
S(8)	0.0504(3)	0.1267(3)	0.1500(3)
S(9)	0.0315(3)	0.3052(3)	-0.0437(2)

1	2	3	4
C(10)	0.0507(11)	0.3494(10)	-0.1897(9)
C(11)	-0.0527(12)	0.4740(11)	-0.2134(10)
O(12)	-0.1889(8)	0.4689(8)	-0.2067(6)
Si(13)	-0.2909(3)	0.4860(3)	-0.3111(2)
C(14)	-0.4649(10)	0.5024(9)	-0.2434(9)
C(15)	-0.5827(11)	0.5776(11)	-0.2894(11)
C(16)	-0.7111(14)	0.5909(14)	-0.2380(13)
C(17)	-0.7241(17)	0.5281(16)	-0.1411(16)
C(18)	-0.6087(19)	0.4512(16)	-0.09442(15)
C(19)	-0.4810(15)	0.4406(13)	-0.1432(13)
C(20)	-0.2375(11)	0.3470(10)	-0.4044(9)
C(21)	-0.3246(12)	0.2796(10)	-0.4200(10)
C(22)	-0.2922(16)	0.1788(13)	-0.4882(12)
C(23)	-0.1625(18)	0.1362(15)	-0.5402(13)
C(24)	-0.0693(15)	0.1997(14)	-0.5261(12)
C(25)	-0.1076(13)	0.3034(13)	-0.4583(11)
C(26)	-0.2939(10)	0.6274(10)	-0.3951(9)
C(27)	-0.2948(12)	0.6295(11)	-0.5115(10)
C(28)	-0.3138(15)	0.7428(14)	-0.5715(11)
C(29)	-0.3322(16)	0.8492(13)	-0.5192(12)
C(30)	-0.3323(16)	0.8511(13)	-0.4054(13)
C(31)	-0.3133(13)	0.7418(11)	-0.3428(10)
O(32)	0.3320(9)	0.1968(8)	0.0506(7)

Таблица 3

Длины связей (*d*) в молекуле соединения 5

Связь	<i>d</i> , Å	Связь	<i>d</i> , Å
S(2)—Re(1)	2.285(3)	C(15)—C(14)	1.375(14)
S(5)—Re(1)	2.378(3)	C(19)—C(14)	1.394(18)
S(8)—Re(1)	2.298(3)	C(16)—C(15)	1.379(18)
S(9)—Re(1)	2.304(3)	C(17)—C(16)	1.360(25)
O(32)—Re(1)	1.688(11)	C(18)—C(17)	1.369(24)
C(3)—S(2)	1.819(13)	C(19)—C(18)	1.367(25)
S(5)—C(4)	1.807(15)	C(21)—C(20)	1.362(19)
C(6)—S(5)	1.819(15)	C(25)—C(20)	1.387(16)
S(8)—C(7)	1.827(14)	C(22)—C(21)	1.365(19)
C(10)—S(9)	1.818(11)	C(23)—C(22)	1.375(23)
Si(13)—O(12)	1.647(8)	C(24)—C(23)	1.380(27)
C(14)—Si(13)	1.863(11)	C(25)—C(24)	1.385(21)
C(20)—Si(13)	1.875(11)	C(27)—C(26)	1.395(16)
C(26)—Si(13)	1.849(12)	C(31)—C(26)	1.306(17)
C(4)—C(3)	1.518(20)	C(28)—C(27)	1.409(19)
C(7)—C(6)	1.484(18)	C(29)—C(28)	1.428(21)
C(11)—C(10)	1.502(14)	C(30)—C(29)	1.364(22)
O(12)—C(11)	1.408(15)	H(30)—C(30)	1.930(21)

Валентные углы (ω) в молекуле соединения 5

Угол	ω , град.	Угол	ω , град.
1	2	3	4
Re(1)—S(2)—C(3)	106.475(0.444)	C(10)—C(11)—O(12)	112.251(1.057)
S(2)—Re(1)—S(5)	84.074(0.106)	H(11a)—C(11)—H(11b)	107.872(1.681)
S(2)—Re(1)—S(8)	130.261(0.135)	H(11a)—C(11)—O(12)	109.152(1.180)
S(2)—Re(1)—S(9)	88.220(0.104)	H(11)—C(11)—O(12)	109.157(1.300)
S(2)—Re(1)—O(32)	116.140(0.302)	C(14)—C(15)—H(15)	119.484(1.308)
Re(1)—S(5)—C(4)	107.823(0.409)	C(14)—C(15)—C(16)	121.026(1.211)
Re(1)—S(5)—C(6)	106.032(0.392)	C(15)—C(14)—C(19)	117.218(1.085)
S(5)—Re(1)—S(8)	84.290(0.111)	C(14)—C(19)—C(18)	121.544(1.309)
S(5)—Re(1)—S(9)	153.176(0.121)	C(14)—C(19)—H(19)	119.229(1.728)
S(5)—Re(1)—O(32)	101.093(0.282)	H(15)—C(15)—C(16)	119.490(1.325)
Re(1)—S(8)—C(7)	106.614(0.459)	C(15)—C(16)—H(16)	119.709(1.801)
S(8)—Re(1)—S(9)	81.226(0.109)	C(15)—C(16)—C(17)	120.577(1.283)
S(8)—Re(1)—O(32)	113.533(0.303)	H(16)—C(16)—C(17)	119.714(1.764)
Re(1)—S(9)—C(10)	112.707(0.328)	C(16)—C(17)—H(17)	120.160(1.919)
S(9)—Re(1)—O(32)	105.363(0.280)	C(16)—C(17)—C(18)	119.666(1.615)
S(2)—C(3)—C(4)	111.558(0.885)	H(17)—C(17)—C(18)	120.175(2.165)
C(3)—C(4)—S(5)	107.814(0.972)	C(17)—C(18)—H(18)	120.040(2.225)
C(4)—S(5)—C(6)	104.382(0.705)	C(17)—C(18)—C(19)	119.916(1.679)
S(5)—C(6)—C(7)	108.578(1.099)	H(15)—C(18)—C(19)	120.044(2.029)
C(6)—C(7)—S(8)	111.225(0.921)	C(18)—C(19)—H(19)	119.227(1.841)
S(9)—C(10)—C(11)	110.114(0.739)	C(20)—C(21)—H(21)	118.171(1.404)
C(11)—O(12)—Si(13)	126.674(0.719)	C(20)—C(21)—C(22)	123.660(1.194)
O(12)—Si(13)—C(14)	105.008(0.447)	C(21)—C(20)—C(25)	115.839(1.111)
O(12)—Si(13)—C(20)	112.081(0.432)	C(20)—C(25)—C(24)	122.332(1.444)
O(12)—Si(13)—C(26)	110.652(0.517)	C(20)—C(25)—H(25)	118.834(1.519)
Si(13)—C(14)—C(15)	121.301(0.859)	H(21)—C(21)—C(22)	118.169(1.663)
Si(13)—C(14)—C(16)	150.819(0.658)	C(21)—C(22)—H(22)	120.174(1.624)
Si(13)—C(14)—C(19)	121.473(0.842)	C(21)—C(22)—C(23)	119.653(1.640)
C(14)—Si(13)—C(20)	109.342(0.533)	H(22)—C(22)—C(23)	120.173(1.694)
C(14)—Si(13)—C(26)	110.380(0.434)	C(22)—C(23)—H(23)	120.452(2.335)
Si(13)—C(20)—C(21)	121.079(0.792)	C(22)—C(23)—C(24)	119.109(1.476)
Si(13)—C(20)—C(25)	123.045(0.067)	H(23)—C(23)—C(24)	120.440(2.076)
C(20)—Si(13)—C(26)	109.308(0.495)	C(23)—C(24)—H(24)	120.345(1.886)
Si(13)—C(26)—C(27)	121.930(0.908)	C(23)—C(24)—C(25)	119.308(1.330)
Si(13)—C(26)—C(31)	120.628(0.858)	H(24)—C(24)—C(25)	120.346(2.022)
H(3a)—C(3)—H(3b)	107.962(1.753)	C(24)—C(25)—H(25)	118.834(1.478)
H(3a)—C(3)—C(4)	109.310(1.654)	C(26)—C(27)—H(27)	119.955(1.350)
H(3b)—C(3)—C(4)	109.317(1.438)	C(26)—C(27)—C(28)	120.090(1.139)
C(3)—C(4)—H(4a)	110.141(1.533)	C(27)—C(26)—C(31)	116.956(1.037)
C(3)—C(4)—H(4b)	110.143(1.534)	C(26)—C(31)—C(30)	120.852(1.182)
H(4a)—C(4)—H(4b)	108.466(1.795)	C(26)—C(31)—H(31)	119.568(1.383)
H(6a)—C(6)—H(6b)	108.352(1.911)	H(27)—C(27)—C(28)	119.955(1.381)
H(6a)—C(6)—C(7)	109.977(1.378)	C(27)—C(28)—H(28)	119.360(1.754)
H(6b)—C(6)—C(7)	109.982(1.417)	C(27)—C(28)—C(29)	121.283(1.245)
C(6)—C(7)—H(7a)	109.379(1.416)	H(28)—C(28)—C(29)	119.358(1.786)
C(6)—C(7)—H(7b)	109.384(1.712)	C(28)—C(29)—H(29)	119.793(1.761)
H(7a)—C(7)—H(7b)	108.010(1.761)	C(28)—C(29)—C(30)	120.414(1.343)
H(10a)—C(10)—H(10b)	108.152(1.337)	H(29)—C(29)—C(30)	119.793(1.742)
H(10a)—C(10)—C(11)	109.640(1.266)	C(29)—C(30)—H(30)	119.803(1.702)

1	2	3	4
H _(10b) —C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎	109.636(1.181)	C ₍₂₉₎ —C ₍₃₀₎ —C ₍₃₁₎	120.403(1.338)
C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎ —H _(11a)	109.157(1.241)	H ₍₃₀₎ —C ₍₃₀₎ —C ₍₃₁₎	119.794(1.730)
C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎ —H _(11b)	109.153(1.121)	C ₍₃₀₎ —C ₍₃₁₎ —H ₍₃₁₎	119.580(1.488)
C ₍₁₀₎ —H ₍₁₁₎ —O ₍₁₂₎	112.251(1.057)		
H _(11a) —C ₍₁₁₎ —H _(11b)	107.872(1.681)		

Таблица 5

Торсионные углы (τ) в молекуле соединения 5

Угол	τ , град.
1	2
H _(4a) —C ₍₄₎ —C ₍₃₎ —H _(3a)	66.604(2.243)
H _(4b) —C ₍₄₎ —C ₍₃₎ —H _(3a)	-52.992(1.901)
H _(4a) —C ₍₄₎ —C ₍₃₎ —H _(3b)	-51.371(2.215)
H _(4b) —C ₍₄₎ —C ₍₃₎ —H _(3b)	-170.967(1.589)
H _(7a) —C ₍₇₎ —C ₍₆₎ —H _(6a)	172.656(1.846)
H _(7b) —C ₍₇₎ —C ₍₆₎ —H _(6a)	54.543(2.025)
H _(7a) —C ₍₇₎ —C ₍₆₎ —H _(6b)	53.404(2.384)
H _(7b) —C ₍₇₎ —C ₍₆₎ —H _(6b)	-64.709(2.199)
H _(11a) —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₀₎ —H _(10a)	-67.628(1.729)
H _(11b) —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₀₎ —H _(10a)	50.055(1.905)
O ₍₁₂₎ —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₀₎ —H _(10a)	171.216(1.180)
H _(11b) —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₀₎ —H _(10a)	173.783(1.525)
H _(11b) —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₀₎ —H _(10b)	-68.534(1.890)
O ₍₁₂₎ —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₀₎ —H _(10b)	52.626(1.502)
H ₍₁₅₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₉₎	-179.897(1.350)
C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₉₎	0.103(1.683)
C ₍₁₈₎ —C ₍₁₉₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎	1.840(2.164)
H ₍₁₉₎ —C ₍₁₉₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎	-178.167(1.779)
H ₍₁₆₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₁₄₎	178.923(1.889)
C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₁₄₎	-1.085(2.407)
H ₍₁₆₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎ —H ₍₁₅₎	-1.081(2.589)
C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₁₅₎	178.911(1.870)
H ₍₁₇₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎	-179.859(1.906)
C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₅₎	0.147(2.408)
H ₍₁₇₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎ —C ₍₁₆₎	0.131(3.255)
C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎ —H ₍₁₆₎	-179.863(1.801)
H ₍₁₈₎ —C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎	-178.236(2.378)
C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —C ₍₁₆₎	1.766(2.941)
H ₍₁₈₎ —C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —H ₍₁₇₎	1.771(3.877)
C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎ —H ₍₁₇₎	-178.227(2.349)
C ₍₁₄₎ —C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎	-2.803(2.725)
H ₍₁₉₎ —C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎ —C ₍₁₇₎	177.204(2.072)
C ₍₁₄₎ —C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎ —H ₍₁₈₎	177.199(2.208)
H ₍₁₉₎ —C ₍₁₉₎ —C ₍₁₈₎ —H ₍₁₈₎	-2.794(3.514)
H ₍₂₁₎ —C ₍₂₁₎ —C ₍₂₀₎ —C ₍₂₅₎	176.829(1.352)
C ₍₂₂₎ —C ₍₂₁₎ —C ₍₂₀₎ —C ₍₂₅₎	-3.173(1.726)
C ₍₂₄₎ —C ₍₂₅₎ —C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎	1.478(1.793)
H ₍₂₅₎ —C ₍₂₅₎ —C ₍₂₀₎ —C ₍₂₁₎	-178.527(1.499)
H ₍₂₂₎ —C ₍₂₂₎ —C ₍₂₁₎ —C ₍₂₀₎	-176.127(1.561)
C ₍₂₃₎ —C ₍₂₂₎ —C ₍₂₁₎ —C ₍₂₀₎	3.885(2.000)

1	2
H(22)—C(22)—C(21)—H(21)	3.871(2.418)
C(23)—C(22)—C(21)—H(21)	-176.117(1.448)
H(23)—C(23)—C(22)—C(21)	177.308(1.708)
C(24)—C(23)—C(22)—C(21)	-2.703(2.168)
H(23)—C(23)—C(22)—H(22)	-2.688(2.890)
C(24)—C(23)—C(22)—H(22)	177.308(1.708)
H(24)—C(24)—C(23)—C(22)	-178.871(1.768)
C(25)—C(24)—C(23)—C(22)	1.127(2.212)
H(24)—C(24)—C(23)—H(23)	1.125(2.638)
C(25)—C(24)—C(23)—H(23)	-178.877(1.842)
C(20)—C(25)—C(24)—C(23)	-0.547(1.666)
H(25)—C(25)—C(24)—C(23)	179.458(1.494)
C(20)—C(25)—C(24)—H(24)	179.451(1.462)
H(25)—C(25)—C(24)—H(24)	-0.544(2.062)
H(25)—C(27)—C(26)—H(31)	-179.683(1.021)
C(28)—C(27)—C(26)—C(31)	0.320(1.264)
C(30)—C(31)—C(26)—C(27)	0.020(1.796)
H(31)—C(31)—C(26)—C(27)	-179.980(1.518)
H(28)—C(28)—C(27)—C(26)	179.496(1.259)
C(29)—C(28)—C(27)—C(26)	-0.506(1.587)
H(28)—C(28)—C(27)—H(27)	-0.501(1.934)
C(29)—C(28)—C(27)—H(27)	179.496(1.178)
H(29)—C(29)—C(28)—C(27)	-179.665(1.457)
C(30)—C(29)—C(28)—C(27)	0.334(1.950)
H(29)—C(29)—C(28)—H(28)	0.332(2.566)
C(30)—C(29)—C(28)—H(28)	-179.670(1.385)
H(30)—C(30)—C(29)—C(28)	180.000(1.941)
C(31)—C(30)—C(29)—C(28)	0.000(2.451)
H(30)—C(30)—C(29)—H(29)	0.020(3.131)
C(20)—C(31)—C(30)—C(29)	-0.181(1.940)
H(31)—C(31)—C(30)—C(29)	179.813(1.446)
C(26)—C(31)—C(30)—H(30)	179.822(1.512)
H(31)—C(31)—C(30)—H(30)	-0.183(2.558)

В результате исследования нейротропных свойств соединения 5 установлено, что оно проявляет антиконвульсивную активность, обладая защитными свойствами по отношению к коразолу. При введении вещества 5 доза коразола, вызывающая клонические судороги, увеличивается в 1,3 раза, а летальный исход наблюдается при дозе в 1,8 раз большей. Однако оно оказалось неэффективным при максимальном электрошоке. Соединение 5 существенно не влияло на тонус скелетной мускулатуры и координацию движений.

Соединение 5 обладает транквилизирующими свойствами, увеличивает продолжительность гексеналового наркоза на 50%, усиливает действие фенамина, увеличивая двигательную активность животных за 30 мин приблизительно в 2 раза и за 60 мин — в 1,6 раза. Соединение 5 понижает температуру тела животных на 2,1°C/30 и обладает низкой острой токсичностью (LD₅₀ > 500 мг/кг).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все соединения идентифицированы методами элементного анализа и ¹H ЯМР спектроскопии. Данные элементного анализа соответствовали вычисленным.

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Bruker WH-90, спектры ЯМР ^{29}Si — Bruker AC-360 в CDCl_3 с использованием Me_4Si в качестве внутреннего стандарта. Для всех соединений ЯМР ^1H , м.д.: 1,91...4,29 (8H, м, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$). Разделение веществ проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Kieselgel 60 (Merck).

Монокристаллы соединения 5 ($\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{ReS}_4\text{Si}$), выращенные из системы растворителей CHCl_3 — MeOH , триклинные; пространственная группа P1. Параметры элементарной ячейки: $a = 10,218(3)$, $b = 11,281(3)$, $c = 11,980(3)$ Å, $\alpha = 88,04(2)$, $\beta = 86,25(2)$, $\gamma = 71,82(2)^\circ$; $V = 1309,1(6)$ Å³, $Z = 2$, $F(000) = 680$, $D_{\text{выч}} = 1,750(1)$ г/см³. Интенсивности 3437 независимых отражений измерены на автоматическом четырехкружном дифрактометре Syntex P2₁ (MoK α излучение, графитовый монохроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 45^\circ$). В расчетах использовано 3120 отражений с $|F| > 4,0\sigma|F|$. Положение атома рения найдено из функции Паттерсона. Остальные неводородные атомы локализованы последующими синтезами Фурье. Структура уточнена полноматричным МНК с анизотропными температурными факторами. Координаты атомов водорода определены геометрически. В связи со значительной абсорбцией кристаллом рентгеновских лучей (размеры кристалла $0,10 \times 0,30 \times 0,50$ мм³, $\mu = 5,03$ мм⁻¹) была введена поправка на поглощение по методу азимутального сканирования [11]. Окончательное значение фактора расходимости равно 0,0556. При проведении расчетов использован комплекс программ AREN [12]. Координаты атомов структуры 5 даны в табл. 2.

Хлоро(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений(V) (1) приготовлен как описано в работе [10].

(2-Оксозантиолято)(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений(V) (2). 2-Меркаптоэтанол (156 мг, 2 ммоль) добавляют при перемешивании к кипящему раствору соединения 1 (408,4 мг, 1,047 ммоль) в 10 мл ацетонитрила. Через 20 мин растворитель упаривают, остаток растворяют в горячем хлороформе и очищают с помощью колоночной хроматографии, используя в качестве элюента смесь хлороформ-метанол (соотношение 19:1 по объему). К элюенту, содержащему продукт, добавляют 2 мл этанола и оставляют для кристаллизации. Кристаллический осадок промывают диэтиловым эфиром и сушат. Выход продукта 426 мг (94%). $T_{\text{пл}} 130\text{--}133^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 17,03; H 3,77; S 29,26. $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{ReS}_4$. Вычислено, %: C 16,70; H 3,04; S 29,71. Спектр ЯМР ^1H , м.д.: 4,82 (1H, т, OH, $J = 5,2$ Гц); 3,72 (2H, т, SCH_2 , $J = 7,55$ Гц); 3,66 (2H, м, CH_2O).

(2-Оксипропантиолято)(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений(V) (3) получают из 1 и 3-меркаптопропанола по описанной выше методике с выходом 81%. $T_{\text{пл}} 120\text{--}123^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 19,10; H 3,58; S 28,49. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{ReS}_4$. Вычислено, %: C 18,87; H 3,39; S 28,78. Спектр ЯМР ^1H , м.д.: 4,48 (1H, т, OH, $J = 5,2$ Гц); 3,66 (2H, т, CH_2S , $J = 7,4$ Гц); 3,52 (2H, м, CH_2O); 1,89 (2H, м, CH_2).

(4-Оксифенилтиолято)(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений(V) (4) получают из 1 и 4-оксифенола по описанной выше методике с выходом 75%. $T_{\text{пл}} 200\text{--}202^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 24,31; H 3,03; S 26,25. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{ReS}_4$. Вычислено, %: C 25,04; H 2,73; S 26,74. Спектр ЯМР ^1H , м.д.: 7,27 (2H, д, $o\text{-CH}$, $J = 8,5$ Гц); 6,76 (2H, д, $m\text{-CH}$, $J = 8,5$ Гц).

Получение силилированных комплексов. А. (2-Трифенилсилоксиэантиолято)(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений(V) (5). К раствору соединения 2 (43,1 мг, 100 мкмоль) в 4 мл абсолютного тетрагидрофурана добавляют 200 мкл трифенилхлорсилана и 200 мкл триэтиламина. Смесь реагентов перемешивают 30 мин, фильтруют, растворитель упаривают и очищают колоночной хроматографией, используя в качестве мобильной фазы хлороформ. К элюату добавляют 2 мл этанола и кристаллизуют. Выход продукта 82%. $T_{\text{пл}} 123\text{--}130^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 41,53; H 4,06; S 18,49. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{ReS}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C 41,78; H 3,94; S 18,59. Спектр ЯМР ^1H , м.д.: 7,66 (6H, д, $o\text{-CH}$, $J = 7,5$ Гц); 7,41 (3H, т, $n\text{-CH}$, $J = 7,5$ Гц); 7,36 (6H, т, $m\text{-CH}$, $J = 7,5$ Гц); 4,16 (2H, т, SCH_2); 4,08 (2H, т, OCH_2). Спектр ЯМР ^{29}Si м.д.: -13,12.

(3-Трифенилсилоксипропантиолято)(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений(V) (7) получают по методу А из соединения 3 и трифенилхлорсилана. Выход 80%. $T_{\text{пл}} 244\text{--}247^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 42,39; H 4,25; S 18,02. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{ReS}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C 42,65; H 4,15; S 18,21. Спектр ЯМР ^1H , м.д.: 7,3...7,7 (15H, м, Ar); 3,98 (2H, т, CH_2S , $J = 6,5$ Гц); 3,85 (2H, т, CH_2O , $J = 6,5$ Гц); 2,18 (2H, квинтет, CH_2S , $J = 6,5$ Гц).

(4-Трифенилсилоксифенилтиолято)(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений(V) (8) получают по методу А из соединения 4 и трифенилхлорсилана. Выход 80%. $T_{\text{пл}} 237\text{--}240^\circ\text{C}$. Найдено, %: C 45,00; H 3,75; S 17,24. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{ReS}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C 45,57; H 3,69; S 17,38.

Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 7,66 (6H, д, *o*-CH, $J = 7,4$ Гц); 7,43 (3H, т, *n*-CH, $J = 7,4$ Гц); 7,42 (2H, д, 2-CH, $J = 8,4$ Гц); 7,37 (6H, т, *m*-CH, $J = 7,4$ Гц); 6,88 (2H, д, 3-CH, $J = 8,4$ Гц).

В. Силлирование лиганда. Смесь 2-меркаптоэтанола или 4-окситофенола (10 ммоль), *трет*-бутилдиметилхлорсилана (1,66 г, 12 ммоль) и имидазола (1,08 г, 15 ммоль) в 10 мл диметилформамида перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Осадок отфильтровывают, растворитель упаривают, остаток используют далее без дополнительной очистки в реакции конденсации.

Получение кремнийорганического комплекса. К комплексу 1 (86,2 мг, 221 мкмоль) в 5 мл ацетонитрила добавляют *O*-*трет*-бутилдиметилсилоксизантиол или 4-*трет*-бутилдиметилсилокситофенол (230 мкмоль). Смесь кипятят до появления темно-коричневого окрашивания. Растворитель упаривают, остаток растворяют в хлороформе. Продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент хлороформ. К объединенным фракциям, содержащим продукт, добавляют несколько миллилитров этанола и оставляют для кристаллизации.

(2-*трет*-Бутилдиметилсилоксизантиолято)(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений (V) (6) получают по методу Б. Выход 79%. $T_{\text{пл}}$ 224 °С. Найдено, %: С 26,67; Н 5,06; S 23,32. $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{ReS}_4\text{Si}$. Вычислено, %: С 26,40; Н 4,99; S 23,49. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 3,99 (4H, м, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 0,91 (9H, с, CMe_3); 0,10 (6H, с, SiMe_2).

(4-*трет*-Бутилдиметилсилоксифенилтиолято)(3-тиапентан-1,5-дитиолято)оксорений (V) (9) получают по методу Б. Выход 80%. $T_{\text{пл}}$ 212 °С. Найдено, %: С 32,22; Н 4,48; S 21,42. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{ReS}_4\text{Si}$. Вычислено, %: С 32,36; Н 4,58; S 21,59. Спектр ЯМР ^1H , м. д.: 7,53 (2H, д, *o*-CH, $J = 8,5$ Гц); 6,86 (2H, д, *m*-CH, $J = 8,5$ Гц); 0,98 (9H, с, CMe_3); 0,21 (6H, с, SiMe_2).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Нейротропную активность изучали на мышцах линии BALB/с и беспородных крысах-самцах. Масляный раствор исследуемого вещества вводили внутривенно за 30 мин до постановки опыта [13].

Действие вещества на центральную нервную систему оценивали 1) по его влиянию на координацию движений и мышечный тонус (тесты "вращающегося стержня", "трубы", "подтягивания на перекладине"); 2) по температуре тела; 3) по анальгезирующему эффекту (тест "горячей пластинки"); 4) по противосудорожной активности (тест максимального электрошока и коразоловых судорог); 5) по продолжительности гексеналового и этанолового наркоза; 6) по продолжительности жизни в условиях гипоксической гипоксии; 7) по локомоторной активности и температуре тела при совместном воздействии с фенамином; 8) по неизбежной стрессовой ситуации и воздействию на процессы памяти и ретроградную амнезию.

Экспериментальные данные обработаны статистически. Для нахождения средних значений LD_{50} и ED_{50} по 12...20 наблюдениям использовали экспресс-метод [14]. Оценка значимости различий между средними величинами ($M \pm m$) произведена на основе критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне вероятности $P \leq 0,05$.

Авторы выражают благодарность *д-ру мед. наук С. К. Германе за проведение фармакологических экспериментов, а также International Buro BMBF (Germany) за финансовую поддержку.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукевич Э., Сегал И., Биргеле И., Заблоцкая А. // ХГС. — 1998. — № 9. — С. 1253.
2. Dunitz J. D. // *Technetium and Rhenium. Their Chemistry and its Applications. Topics Curr. Chem.*, Ed. J.D.Dunitz. — N.Y., 1996. — P. 176.
3. Johannsen B., Spies H. // *Transition Met. Chem.* — 1997. — Vol. 22. — P. 318.
4. Lukevics E., Segal I., Zablotzkaya A., Germane S. // *Chem. Heterocycl. Compds.* — 1996. — Vol. 32. — P. 682.
5. Lukevics E., Segal I., Zablotzkaya A. // *AFMC Intern. Med. Chem. Symp. Tokyo*, 3—8 September 1995. Abstract P1M055.
6. Beckett A. H., Taylor D. C., Garrod J. W. // *J. Pharm. Pharmacol.* — 1975. — Vol. 27. — P. 588.
7. Lalonde M., Chan T. H. // *Synthesis.* — 1985. — P. 817.
8. Grzybowska J., Teodorczyk J., Piekos R., Put A. // *Sci. Pharm.* — 1982. — Vol. 51. — P. 301.

9. Gerlach M., Jutzi P., Stasch J. P., Przuntek Z. // *Z. Naturforsch. B.* — 1983. — Bd. 38. — S. 237.
10. Fietz Th., Spies H., Pietzsch H.-J., Leibnitz P. // *Inorg. chim. acta.* — 1995. — Vol. 231. — P. 233.
11. Flack H. D. // *Acta crystallogr.* — 1977. — Vol. A33. — P. 890.
12. Андрианов В. И. // *Кристаллография.* — 1987. — Т. 32. — С. 228.
13. Lukevics E., Segal I., Zablotskaya A., Germane S. // *Molecules.* — 1997. — Vol. 2. — P. 180.
14. Прозоровский В. В., Прозоровская М. П., Демченко В. М. // *Фармакология и токсикология.* — М.: Химия, 1978. — С. 497.

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

Поступило в редакцию 04.08.1998

*Forschungszentrum Rossendorf, Dresden,
Germany*
