

Э. Лукевиц, И. Сегал, А. Заблоцкая, С. Германе

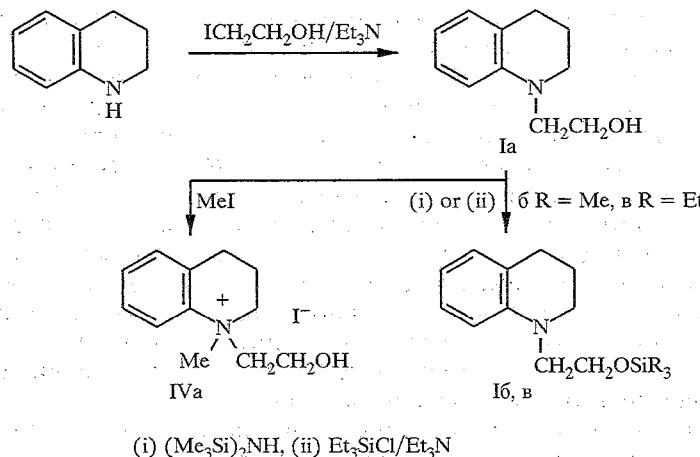
СИЛИЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

3*. КРЕМНЕОРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОСПИРТОВ В РЯДУ ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНА, -ИЗОХИНОЛИНА И -СИЛАИЗОХИНОЛИНА

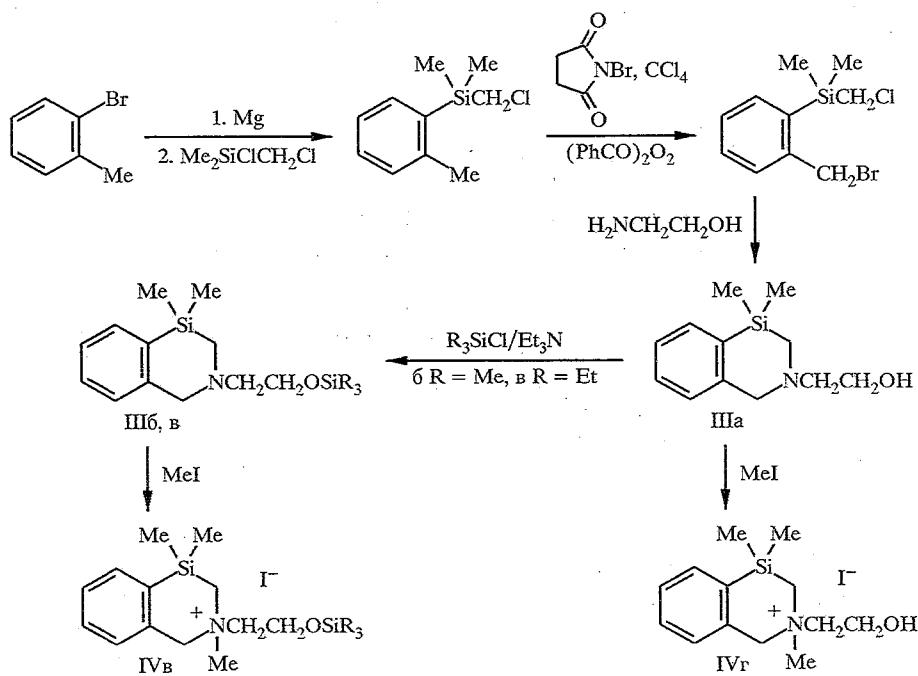
Синтезированы N-(2'-оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, -изохинолин, -силаизохинолин, их триметил- и триэтилсиллипроизводные и соответствующие йодметилаты. Изучена острая токсичность и психотропная активность синтезированных соединений.

Ранее мы показали [1, 2], что с силилированием аминоспиртов и их солей, являющихся потенциальными агонистами или антагонистами холина, повышается психотропная активность. Механизм их действия может быть обусловлен проникновением силилпроизводных через липофильную мембрану [3]. С целью проверки найденных закономерностей в ряду гетероциклических аминоспиртов синтезированы новые структурные аналоги холина и коламина и изучена их нейротропная активность.

N-(2'-Оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин Ia и -изохинолин IIa получены при нагревании 1,2,3,4-тетрагидрохинолина или -изохинолина с этиленйодгидрином в присутствии триэтиламина. 2-(2'-Оксиэтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин IIIa синтезирован из 2-аминоэтанола и диметилхлорметил(2-бромуэтилфенил)силана [4]. Триметилсилоловые эфиры Iб и IIб получены кипячением (оксиэтил)тетрагидрохинолина Ia или -изохинолина IIa с гексаметилдисилазаном. Триметилсилоловый эфир (оксиэтил)силатетрагидроизохинолина IIIб и триэтилсилоловые эфиры Iв—IIIв синтезированы взаимодействием аминоэтанола Ia, IIa или IIIa соответственно с триметил- или триэтилхлорсиланом в присутствии триэтиламина в эфире. Обработкой соединений Ia, IIa, в и IIIa йодистым метилом получены их йодметилаты IVa—г.



* Сообщение 2 см. [2].



Результаты изучения нейротропных свойств и острой токсичности синтезированных соединений приведены в таблице.

Влияние соединений на тонус скелетной мускулатуры и координацию движений зависит от заместителя в боковой 2-оксиэтильной цепи. Так, в ряду 1-(2'-оксиэтил)тетрагидрохинолина активность понижается при переходе от незамещенного соединения (Ia) к 2'- trimетилсилоксиэтил- (Ib) и далее к 2'-триэтилсилоксиэтилпроизводному (Iv). Приблизительно такая же закономерность проявляется и при исследовании производных тетрагидроизохинолина (Pa—v).

В ряду производных тетрагидроизохинолина, где в пиперидиновом цикле присутствует диметилсилильная группа (IIIa—v), установлена наибольшая депримирующая активность по вышеупомянутым тестам. Однако показатели влияния на тонус скелетной мускулатуры и координацию движений этих соединений не имели достоверного отличия, то есть введение trimетил- (IIIb) или триэтилсилильной (IIIv) групп в боковую цепь существенно не изменяет их активность. Среди исследованных йодметилатов наивысшую депримирующую активность проявляет йодметилат триэтилсилового эфира 2-(2'-оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (IVv).

Гипотермическое действие у производных N-(2'-оксиэтил)тетрагидрохинолина (Ia—v) и изохинолина (Pa—v) выражено очень слабо.

У производных силатетрагидроизохинолина (IIIa—v) гипотермический эффект проявляется примерно в таких же дозах, в каких отмечалась активность по тестам «вращающегося стержня» и «трубы». При этом по данному показателю заметного различия между отдельными соединениями не наблюдается. В группе исследованных йодметилатов (IVa—r) гипотермическое действие также проявляется в дозах, сравнимых с дозами проявления депримирующей активности по другим тестам.

По тесту «подтягивания на перекладине» действие всех исследованных соединений выражено слабо, проявляясь только в субтоксических дозах.

Исследование анальгезирующей активности показало, что у производных тетрагидрохинолина (Ia—v) и тетрагидроизохинолина (Pa—v) анальгезирующий эффект проявляется только в дозах, близких к тем, в которых отмечается проявление депримирующего действия. Силатетрагидроизохино-

лины (IIIa—v) и исследованные йодметилаты анальгезирующим свойством не обладают, за исключением соединения IVb.

Все исследованные соединения в той или иной степени (на 30...55%) проявляют антигипоксическое действие.

Действие исследованных веществ на продолжительность гексеналового наркоза среди производных N-(2'-оксиэтил)тетрагидрохинолина (Ia—v) и -изохинолина (IIa—v) в дозе 5 мг/кг не обнаружено. Из производных N-(2'-оксиэтил)-4,4-диметил-4-силатетрагидроизохинолина (IIIa—v) триэтилсилиловый эфир IIIb удлиняет гексеналовый наркоз в большей степени (на 61,1%), чем соответствующий аминоспирт IIIa (на 20%). Триметилсилиловый эфир IIIb в этом тесте не активен. В то же самое время все исследованные йодметилаты (IVa—g) на 27,7...72,2% продлевают гексеналовый наркоз. Однако и здесь триэтилсилиловый эфир IVb пролонгирует длительность гексеналового наркоза больше (на 72,2%), чем соответствующий аминоспирт IVb (на 27,7%).

В отношении этианолового наркоза обнаружены другие закономерности. Так, все исследованные производные N-(2'-оксиэтил)тетрагидрохинолина (Ia—v) и -изохинолина (IIa—v, IIIa—v), наоборот, сокращают длительность этианолового наркоза. При этом во всех подгруппах наибольшую антагонизирующую активность проявляют триэтилсилиловые эфиры (Ib—IIIb). Исследованные же йодметилаты IVb и IVv увеличивают продолжительность этианолового наркоза, причем триэтилсилиловый эфир IVv активен в большей степени (пролонгируя действие наркоза на 180%), чем соответствующий аминоспирт IVb (28% соответственно).

При взаимодействии синтезированных веществ с фенамином выявляется слабый эффект.

Почти все соединения N-(2'-оксиэтил)тетрагидрохинолина и тетрагидроизохинолина проявляют противосудорожное действие при коразоловых судорогах — клонических и тонических. Наибольшую активность при коразоловых судорогах в ряду тетрагидрохинолина проявляет триметилсилиловый эфир (Ib), в ряду тетрагидроизохинолина — незамещенное производное (IIa), а в ряду N-(2'-оксиэтил)-4,4-диметил-4-силатетрагидроизохинолина все соединения (IIIa—v) являются достаточно активными. В ряду йодметилатов наиболее выраженные антиконвульсивные свойства проявляет триэтилсилиловый эфир (IVb).

В отношении действия исследуемых веществ при максимальном электрошоке никаких защитных свойств не обнаружено.

Изучение влияния исследуемых веществ на процессы памяти показало, что наибольшую активность проявляют соединения с диметилсилильной группой в тетрагидроизохинолиновой структуре (IIIa—v). Так, N-(2'-оксиэтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIIa) полностью (100%) предупреждает ретроградную амнезию и в 2,4 раза увеличивает латентный период обучения. Все исследуемые йодметилаты в дозе 5 мг/кг снижают уровень ретроградной амнезии и удлиняют латентный период обучения.

Результаты изучения острой токсичности показывают, что острая токсичность уменьшается при удлинении боковой цепи производных N-(2'-оксиэтил)тетрагидрохинолина и -изохинолина: $-\text{OH} > -\text{SiMe}_3 > -\text{SiEt}_3$. Необходимо отметить, что производные тетрагидроизохинолина (IIa—v) в 2...3 раза более токсичны, чем соответствующие производные тетрагидрохинолина (Ia—v). Введение в положение 4 тетрагидроизохинолиновой структуры диметилсилильной группы повышает острую токсичность в 1,5...4 раза. Однако и в этом ряду соединения, содержащие триметил- (IIIb) или триэтилсилильную (IIIv) группу в боковой цепи менее токсичны ($-\text{OH} > -\text{SiR}_3$), чем незамещенное производное (IIa). Исследованные йодметилаты тетрагидрохинолина (IVa) и тетрагидроизохинолина (IVb, IVv) значительно, в 5...10,5 раза, более токсичны, чем соответствующие

Таблица

Нейротропная активность производных N-(2-оксизтил)тетрагидрохинолина и -изохинолина

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	ED ₅₀ , мг/кг				M ± m, % к контролю (100%)						
						Тест						
		вращающегося стержня	трубы	ректальной температуры	анальгезии	гипоксической гипоксии	гексеналового наркоза	этанолового наркоза	фенаминовой гиперактивности	коразоловых судорог, клонических/тонических	ретроградной амнезии ^{*2}	обучение, с ^{*3}
Ia	346 (120...664)	163 (109...227)	141 (68...209)	224 (144...285)	141 (92...209)	155,4*	125,0	57,1*	112,6	163,8*/150,0*	83,3*	114,1*
Iб	755 (348...1215)	178 (112...253)	178 (112...253)	>250	258 (145...404)	121,7*	110,0	41,9*	108,8	323,5*/195,4*	83,3*	120,0*
Iв	>2000	258 (145...404)	224 (120...332)	>400	>400	129,9*	110,0	40,2*	101,5	140,7*/119,2	50,0	84,1
IIa	282 (159...419)	129 (61...202)	89 (63...120)	>200	112 (79...147)	135,2*	107,0	59,8*	67,5*	206,1*/212,6*	66,4	104,2
IIб	325 (219...455)	178 (112...253)	141 (92...209)	>250	109 (41...206)	114,0	100,0	53,5*	77,0*	148,4*/131,8*	66,7*	105,0
IIв	708 (501...925)	224 (120...332)	216 (61...461)	>250	282 (183...372)	131,0*	96,7	51,8*	91,4	166,7*/145,5*	33,3	50,0
IIIa	112 (79...147)	56 (39...74)	65 (44...89)	71 (43...102)	82 (57...111)	132,0*	120,0	35,7*	127,6	171,8*/246,7*	100*	148,3*
IIIб	224 (144...285)	65 (37...100)	71 (43...102)	71 (43...102)	>100	118	106,6	58,0*	128,9*	149,8*/239,3*	66,7*	100,8*
IIIв	178 (126...230)	56 (39...74)	71 (50...92)	65 (37...100)	>100	116,1	161,1*	33,0*	79,3*	160,3*/168,5*	83,3*	126,6*
IVa	69 (24...130)	>50	41 (21...62)	>50	>50	131,0*	158,0*	84,4	108,4	122,5/133,2*	83,3*	145,8*
IVб	71 (50...93)	45 (26...64)	45 (31...60)	56 (39...74)	>50	134,8*	127,7*	128,0	105,0	188,3*/167,5*	83,3*	135,8*
IVв	45 (31...60)	9 (6...12)	14 (9...12)	10 (7...14)	22 (14...28)	136,7*	172,2*	280,5*	117,4	164,5*/224,8*	83,3*	136,7*
IVг	36 (20...51)	22 (12...33)	18 (11...25)	>25	>25	111	139*	100	113	-/128	83,3*	121,6*

^{*2} Различия по отношению к контролю статистически достоверны при P≤0,05.^{*3} Контроль 16,6%.^{*3} Контроль 62,5 ± 15,3 с.

аминоспирты (Ia, IIa). Йодметилат триэтилсилового эфира N-(2'-оксиэтил)тетрагидроизохинолина (IVb) (содержащий в боковой цепи триэтилсильную группу) в 1,6 раза токсичнее, чем йодметилат исходного аминоспирта (IVb).

В результате проведенных исследований установлено, что наибольшую активность депримирующего типа проявляют йодметилаты и производные силатетрагидроизохинолина. Все исследованные аминоспирты и их триалкилсильные производные являются антагонистами этанола. Все исследованные соединения проявляют антигипоксическое и ярко выраженное противосудорожное действие, вызываемое коразолом. Обнаружено понижение острой токсичности при переходе от незамещенных оксиэтильных производных тетрагидроизохинолина, -изохинолина и -силаизохинолина к триалкилсилоксиэтильным производным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WH-90/DS в CDCl_3 или $\text{DMSO}-\text{D}_6$, внутренний стандарт ТМС. Ошибка измерения $\pm 0,05$ м. д. ГЖХ анализ проводили на хроматографе Хром-4 (ЧССР) с пламенно-ионизационным детектором. Использовалась стеклянная колонка (1,2 м \times 3 мм), заполненная 5% OV-17 на носителе Chromosorb W-HP (80...100 меш).

Данные элементного анализа на С, Н и N соответствуют вычисленным.

N-(2'-Оксизтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Ia). К смеси 16,1 г (0,12 моль) 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 17 мл (12,2 г, 0,12 моль) триэтиламина по каплям при перемешивании добавляют 21,0 г (0,12 моль) этиленйодидрина. Наблюдается самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревают в течение 10 ч при 60 °C. Реакционную смесь обрабатывают 100 мл 10% NaOH, экстрагируют эфиром, экстракт сушат над MgSO_4 . Остаток после отгонки растворителя перегоняют в вакууме при 123...126 °C (3 гПа). Лит. данные [1]: $T_{\text{кип}} 160\ldots164^\circ\text{C}/4 \text{мм рт. ст}$. Выход соединения Ia 5,5 г (26%). Спектр ПМР (CDCl_3): 6,42...7,17 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,73 (2H, т, OCH_2), 3,16...3,53 (4H, м, NCH_2 цикл. + NCH_2), 2,75 (2H, т, 4-H), 1,60...2,11 м. д. (3H, м, 3-H + OH).

N-(2'-Триметилсилоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Ib, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NOSi}$). Смесь 3,24 г (18 ммоль) аминоспирта Ia и 20 мл гексаметилдисилазана кипятят в течение 1 ч. За ходом реакции следят методом ГЖХ. По окончании реакции избыток гексаметилдисилазана удаляют в вакууме ротационного испарителя. Остаток перегоняют в вакууме при 124...128 °C (4 гПа). Выход соединения Ib 2,48 г (55%). $n_D^{21} = 1,5221$. Спектр ПМР (CDCl_3): 6,37...7,08 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,71 (2H, т, OCH_2), 3,22...3,50 (4H, м, NCH_2 цикл. + NCH_2), 2,71 (2H, т, 4-H), 1,92 (2H, м, 3-H), 0,10 м. д. (9H, с, SiMe_3).

N-(2'-Триэтилсилоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Iv, $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOSi}$). К раствору 1,31 г (7,4 ммоль) аминоспирта Ia и 1,2 мл (0,86 г, 8,5 ммоль) триэтиламина в 10 мл эфира по каплям при перемешивании добавляют 1,38 мл (1,24 г, 8,2 ммоль) триэтилхлорсилана в 1,5 мл эфира. Реакционную смесь нагревают в течение 2 ч, охлаждают и оставляют при комнатной температуре на 18 ч, осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают на ротационном испарителе, а остаток перегоняют в вакууме при 162...164 °C/(4 гПа). Выход соединения Iv 1,18 г (54%). $n_D^{21} = 1,5230$. Спектр ПМР (CDCl_3): 6,39...7,09 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,73 (2H, т, OCH_2), 3,22...3,49 (4H, м, NCH_2 цикл. + $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2,72 (2H, т, 4-H), 1,92 (2H, м, 3-H), 0,80...1,09 (9H, м, CH_3), 0,41...0,76 м. д. (6H, м, SiCH_2).

N-(2'-Оксизтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIa). Синтезировано аналогично соединению Ia из 16,2 г (0,12 моль) 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 21,4 г (0,12 моль) этиленйодидрина в присутствии 17 мл (12,2 г, 0,12 моль) триэтиламина. $T_{\text{кип}} 123\ldots125^\circ\text{C}$ (3 гПа). Лит. данные [1]: $T_{\text{кип}} 120\ldots123^\circ\text{C}/2 \text{мм рт. ст}$. Выход соединения IIa 7,9 г (37%). $n_D^{20} = 1,5594$, $d_4^{20} = 1,0886$, $M_{RD} = 52,59$ (найдено), 52,90 (вычислено). Спектр ПМР (CDCl_3): 7,00 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,67 (4H, м, $\text{OCH}_2 + \text{ArCH}_2\text{N}$), 2,55...3,02 (7H, м, $\text{NCH}_2 + 3,4-\text{CH}_2 + \text{OH}$).

N-(2'-Триметилсилоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIb, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NOSi}$). Синтезировано аналогично соединению Ib из 7,0 г (40 ммоль) аминоспирта IIa и 30 мл гексаметилдисилазана. $T_{\text{кип}} 124\ldots128^\circ\text{C}$ (4 гПа), $n_D^{21} = 1,5055$. Выход 3,3 г (32%). Спектр ПМР (CDCl_3): 7,04 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,80 (2H, т, OCH_2), 3,67 (2H, с, ArCH_2N), 2,84 (4H, м, 3,4-CH₂), 2,70 (2H, т, NCH_2), 0,16 м. д. (9H, с, SiMe_3).

N-(2'-Триэтилсилоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIv, $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOSi}$). Синтезировано аналогично соединению Iv из 2,72 г (15 ммоль) IIa и 2,60 мл (2,33 г, 15 ммоль) триэтилхлор-

силана в присутствии 2,4 мл (1,72 г, 17 ммоль). $T_{\text{кип}} 164^{\circ}\text{C}$ (5 гПа), $n_D^{21} = 1,5072$. Выход 2,62 г (60%). Спектр ПМР (CDCl_3): 7,00 (4Н, м, 5,6,7,8-Н), 3,78 (2Н, т, OCH_2), 3,67 (2Н, с, ArCH_2N), 2,84 (4Н, м, 3,4- CH_2), 2,69 (2Н, т, NCH_2), 0,80...1,13 (9Н, м, SiCH_2CH_3), 0,42...0,80 м. д. (6Н, м, OSiCH_2).

N-(2'-Оксизтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Ша). Синтезировано по методике [4]. Спектр ПМР (CDCl_3): 6,98...7,57 (4Н, м, 5,6,7,8-Н), 3,67 (4Н, м, $\text{OCH}_2 + \text{ArCH}_2\text{N}$), 2,73 (3Н, т, $\text{NCH}_2 + \text{OH}$), 2,22 (2Н, с, SiCH_2), 0,28 м. д. (6Н, с, SiMe_2).

N-(2'-Триметилсилоксизтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Шб, $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NOSi}_2$). К раствору 3,02 г (14 ммоль) β -этаноламина Ша и 2,2 мл (1,6 г, 16 ммоль) триэтиламина в 10 мл эфира по каплям при перемешивании добавляют 1,73 мл (1,48 г, 14 ммоль) триметилхлорсилана в 1,5 мл эфира. Реакционную смесь нагревают в течение 4 ч, охлаждают и оставляют стоять при комнатной температуре в течение 18 ч, осадок отфильтровывают, фильтрат упаривают, а остаток перегоняют в вакууме при 130°C (4 гПа). Выход соединения Шб 1,97 г (48%). Спектр ПМР (CDCl_3): 6,92...7,52 (4Н, м, 5,6,7,8-Н), 3,53...3,87 (4Н, м, $\text{OCH}_2 + \text{ArCH}_2\text{N}$), 2,69 (2Н, т, NCH_2), 2,19 (2Н, с, SiCH_2), 0,27 (6Н, д, SiMe_2), 0,11 м. д. (9Н, с, SiMe_3).

N-(2'-Триэтилсилоксизтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (Шв, $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NOSi}_2$). Синтезировано аналогично соединению Шб из 2,45 г (11 ммоль) соединения Ша и 1,82 мл (1,63 г, 11 ммоль) триэтилхлорсилана в присутствии 1,75 мл (1,26 г, 12 ммоль) триэтиламина. $T_{\text{кип}} 156^{\circ}\text{C}$ (3 гПа). Выход соединения Шв 0,80 г (24%). Спектр ПМР (CDCl_3): 6,91...7,51 (4Н, м, 5,6,7,8-Н), 3,54...3,89 (4Н, м, $\text{OCH}_2 + \text{ArCH}_2\text{N}$), 2,71 (2Н, т, NCH_2), 2,21 (2Н, с, SiCH_2), 0,80...1,13 (9Н, м, SiCH_2CH_3), 0,50...0,77 (6Н, м, SiCH_2), 0,28 м. д. (6Н, д, SiMe_2).

N-(2'-Оксизтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина йодметилат (IVa, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{INO}$). Раствор 0,82 г (5 ммоль) аминоспирта Ша, 1,5 мл (3,42 г, 24 ммоль) йодистого метила в 10 мл ацетона нагревают в течение 4 ч, охлаждают и оставляют при комнатной температуре в течение 15 ч, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси абсолютного спирта и эфира. Выход соединения IVa 0,65 г (56%). $T_{\text{пл}} 95^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР (DMSO-D_6): 7,37...8,05 (4Н, м, 5,6,7,8-Н), 5,2 (1Н, ш. с., OH), 4,21 и 3,86 (2Н, д. т, NCH_2 цикл.), 4,04 (2Н, м, OCH_2), 3,71 (2Н, м, NCH_2), 3,61 (3Н, с, N^+CH_3), 2,95 (2Н, т, 4- CH_2), 2,21 м. д. (2Н, м, 3- CH_2).

N-(2'-Оксизтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина йодметилат (IVб, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{INO}$). Синтезировано аналогично соединению IVa из 2,02 г (11 ммоль) аминоспирта Ша и 1,0 мл (2,28 г, 16 ммоль) йодистого метила. Выход соединения IVб 1,03 г (28%). $T_{\text{пл}} 147...149^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР (DMSO-D_6): 7,18...7,40 (4Н, м, 5,6,7,8-Н), 4,72 (2Н, кв, ArCH_2N), 3,94 (2Н, м, OCH_2), 3,79 (2Н, т, 3- CH_2), 3,50 (2Н, т, NCH_2), 3,20 м. д. (5Н, м, 4- $\text{CH}_2 + \text{N}^+\text{CH}_3$).

N-(2'-Триэтилсилоксизтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина йодметилат (IVв, $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{INOSi}$). Синтезировано аналогично соединению IVa из 1,40 г (5 ммоль) эфира Шб и 0,8 мл (1,82 г, 13 ммоль) йодистого метила в 7 мл эфира. Выход соединения IVв 0,31 г (15%). $T_{\text{пл}} 97...99^{\circ}\text{C}$. Спектр ПМР (DMSO-D_6): 7,17...7,39 (4Н, м, 5,6,7,8-Н), 4,72 (2Н, кв, ArCH_2N), 4,12 (2Н, т, OCH_2), 3,18 (2Н, т, 3- CH_2), 3,55 (2Н, т, NCH_2), 3,20 (5Н, м, 4- $\text{CH}_2 + \text{N}^+\text{CH}_3$), 0,94 (9Н, т, CH_3), 0,65 м. д. (6Н, кв, SiCH_2).

N-(2'-Оксизтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина йодметилат (IVг). Синтезировано по методике [4]. Спектр ПМР (CDCl_3): 7,26...7,70 (4Н, м, 5,6,7,8-Н), 4,96 (2Н, с, ArCH_2N), 4,18 (3Н, уш. с, $\text{OCH}_2 + \text{OH}$), 3,91 (2Н, уш. с, NCH_2), 3,67 (2Н, д, SiCH_2), 3,45 (3Н, с, N^+CH_3), 0,50 м. д. (6Н, с, SiMe_2).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Нейротропную активность изучали на мышах линии BALB/c массой 18...23 г в осенне-зимний сезон. Температуру в лабораторном помещении и виварии при проведении опытов поддерживали в пределах $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Исследуемые вещества растворяли в оливковом масле или в изотоническом растворе хлористого натрия (йодметилаты) и вводили внутривенно за 1 ч до постановки соответствующего теста. Контрольным животным инъектировали в брюшную полость такой же объем оливкового масла или изотонического раствора хлористого натрия. Сравнительную оценку действия веществ на показатели гипоксии, гексеналового и этанолового наркоза, фенаминовой гиперактивности, коразоловых судорог, обучения и теста Порсолта проводили на группах животных, состоявших из 6 особей, при введении исследуемых веществ в дозе 5 мг/кг.

Действие веществ на центральную нервную систему оценивали по следующим тестам:

- 1) по влиянию на координацию движений и мышечный тонус по методикам «вращающегося стержня» на аппарате фирмы Ugo Basile (Италия) при частоте вращения 80 об/мин в течение 2 мин; тесту «трубы» (стеклянная труба размером 30 × 2 см в течение 30 с);
- 2) по влиянию на температуру тела, которую измеряли в прямой кишке при помощи электротермометра; критерием оценки в данном случае служило снижение ректальной температуры на 3 °С и более;
- 3) по анальгезирующему эффекту, определенному по методике «горячей пластинки» на аппарате фирмы Ugo Basile (Италия);
- 4) по противосудорожной активности, исследованной по тесту максимального электрошока (переменный ток силой 50 мА и частотой 50 имп/с при длительности раздражения 0,2 с) и тесту коразоловых судорог, вызванных внутривенным титрованием 1% раствором коразола со скоростью 0,01 мл/с;
- 5) по влиянию на продолжительность гексеналового наркоза (0,4% раствор гексенала внутривенно в дозе 70 мг/кг); по влиянию на продолжительность этанолового наркоза (4 г/кг внутрибрюшинно);
- 6) по влиянию на продолжительность жизни животных в условиях гипоксической гипоксии, вызванной помещением (поодиночке) мышей в герметическую камеру емкостью 220 см³ без поглощения углекислого газа;
- 7) по изменению степени фенаминовой гиперактивности (0,4% раствор фенамина подкожно в дозе 10 мг/кг);
- 8) по влиянию на процессы обучения и ретроградной амнезии, вызванной электрошоком;
- 9) определяли также острую токсичность при внутрибрюшинном введении и устанавливали средние летальные дозы (LD₅₀, мг/кг).

Экспериментальные данные обрабатывали статистически, определяя средние эффективные (ED₅₀) и средние летальные (LD₅₀) дозы по экспресс-методу [5], для оценки средней продолжительности наркотического действия гексенала и этанола, фенаминовой гиперактивности, гипоксии, защитных свойств при коразоловых судорогах вычисляли средние арифметические величины и их стандартную ошибку ($M \pm m$) по сравнению с соответствующим контролем. Для оценки значимости различий между средними величинами использовали критерии «t» по Стьюденту. Различия считали достоверными при уровне вероятности $P < 0,05$.

Авторы выражают благодарность Совету по науке Латвии за грант N 96 443 для выполнения настоящего исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заблоцкая А., Германе С. К., Сегал И., Лукевиц Э. // Latv. ķīm. žurn. — 1993. — N 1. — Р. 79.
2. Лукевиц Э., Заблоцкая А., Германе С. К., Сегал И. // Latv. ķīm. žurn. — 1994. — N 4. — Р. 472.
3. Лукевиц Э., Заблоцкая А. // Металлоорг. хим. — 1993. — № 6. — С. 263.
4. Лукевиц Э., Сегал И., Лапина Т. В., Бореко Е. И., Владыко Г. В., Коробченко Л. В., Евстропов А. Н. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1986. — № 6. — С. 720.
5. Прозоровский В. В., Прозоровская М. П., Демченко В. М. // Фармакол. и токсикол. — 1987. — № 4. — С. 497.
6. Мнջоян А. Л., Ароян А. А., Азарян А. С. // Синтезы гетероциклических соединений. АН АрмССР, Ин-т. тонкой орг. химии, 1959. — № 4. — С. 85.
7. Julian P. L., Magnani A., Plikl J., Karpel W. J. // J. Amer. Chem. Soc. — 1948. — Vol. 70. — Р. 174.