

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

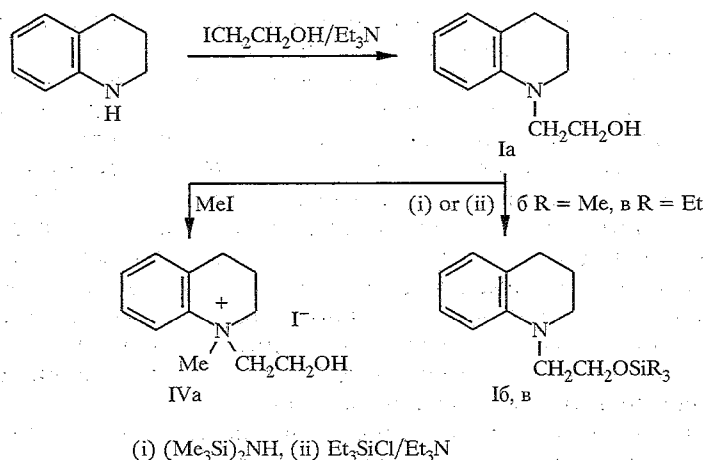
СИЛИЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

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

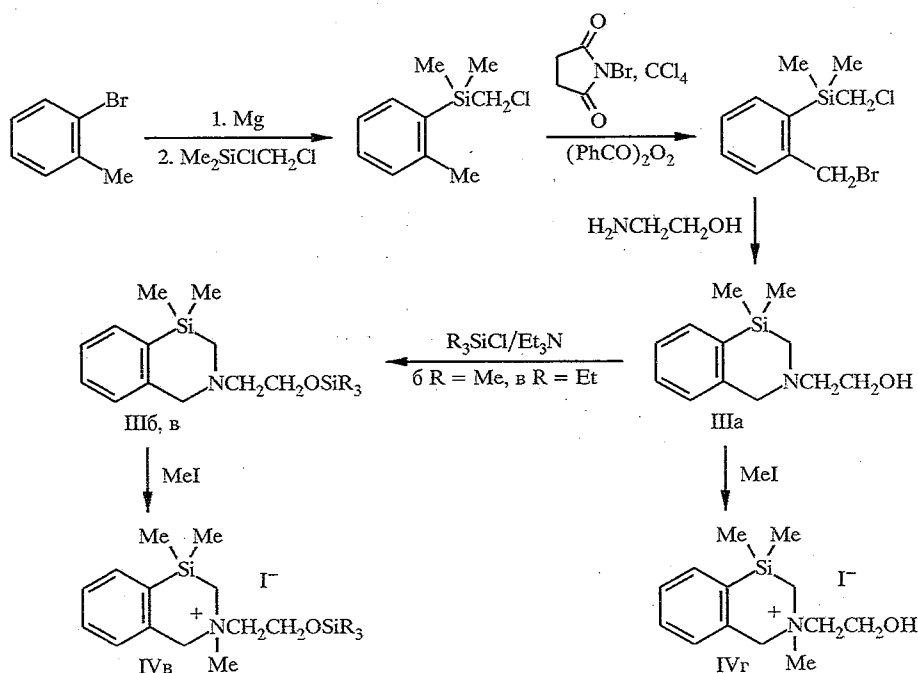
Синтезированы N-(2'-оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин, -изохинолин, -силаизохинолин, их триметил- и триэтилсилилпроизводные и соответствующие йодметилаты. Изучена острая токсичность и психотропная активность синтезированных соединений.

Ранее мы показали [1, 2], что с силилированием аминспиртов 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 аминспиртов 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 этилендигидрином в присутствии триэтиламина. 2-(2'-Оксиэтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин IIIa синтезирован из 2-аминоэтанола и диметилхлорметил(2-бромметилфенил)силана [4]. Триметилсилиловые эфиры Ib и IIb получены кипячением (оксиэтил)тетрагидрохинолина Ia или -изохинолина IIa с гексаметилдисилазаном. Триметилсилиловый эфир (оксиэтил)силатетрагидроизохинолина IIIb и триэтилсилиловые эфиры Iv—IIIv 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'-триметилсилоксиэтил- (Iб) и далее к 2'-триэтилсилоксиэтилпроизводному (Iв). Приблизительно такая же закономерность проявляется и при исследовании производных тетрагидроизохинолина (IIa—в).

В ряду производных тетрагидроизохинолина, где в пиперидиновом цикле присутствует диметилсилильная группа (IIIa—в), 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 триметил- (IIIб) или триэтилсиловой (IIIв) групп в боковую цепь существенно не изменяет их активность. Среди исследованных йодметилатов наивысшую депримирующую активность проявляет йодметилат триэтилсилилового эфира 2-(2'-оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (IVв).

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

У производных силатетрагидроизохинолина (IIIa—в) 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—г) 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—в) и тетрагидроизохинолина (IIa—в) *анальгезирующий* эффект проявляется только в дозах, близких к тем, в которых отмечается проявление депримирующего действия. Силатетрагидроизохино-

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

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—в) и -изохинолина (IIa—в) в дозе 5 мг/кг не обнаружено. Из производных N-(2'-оксиэтил)-4,4-диметил-4-силатетрагидроизохинолина (IIIa—в) триэтилсилиловый эфир IIIв удлиняет гексеналовый наркоз в большей степени (на 61,1%), чем соответствующий аминоспирт IIIа (на 20%). Триметилсилиловый эфир IIIб в этом тесте не активен. В то же самое время все исследованные йодметилаты (IVa—г) на 27,7...72,2% продлевают гексеналовый наркоз. Однако и здесь триэтилсилиловый эфир IVв пролонгирует длительность гексеналового наркоза больше (на 72,2%), чем соответствующий аминоспирт IVб (на 27,7%).

В отношении *этанолового наркоза* обнаружены другие закономерности. Так, все исследованные производные N-(2'-оксиэтил)тетрагидрохинолина (Ia—в) и -изохинолина (IIa—в, IIIa—в), наоборот, сокращают длительность этанолового наркоза. При этом во всех подгруппах наибольшую антагонизирующую активность проявляют триэтилсилиловые эфиры (Iв—IIIв). Исследованные же йодметилаты IVб и IVв увеличивают продолжительность этанолового наркоза, причем триэтилсилиловый эфир IVв активен в большей степени (пролонгируя действие наркоза на 180%), чем соответствующий аминоспирт IVб (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 (Iб), в ряду тетрагидроизохинолина — незамещенное производное (IIa), а в ряду N-(2'-оксиэтил)-4,4-диметил-4-силатетрагидроизохинолина все соединения (IIIa—в) являются достаточно активными. В ряду йодметилатов наиболее выраженные антиконвульсивные свойства проявляет триэтилсилиловый эфир (IVв).

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—в). 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—в) в 2...3 раза более токсичны, чем соответствующие производные тетрагидрохинолина (Ia—в). Введение в положение 4 тетрагидроизохинолиновой структуры диметилсилильной группы повышает острую токсичность в 1,5...4 раза. Однако и в этом ряду соединения, содержащие триметил- (IIIб) или триэтилсилильную (IIIв) группу в боковой цепи менее токсичны ($-\text{OH} > -\text{SiR}_3$), чем незамещенное производное (IIIa). Исследованные йодметилаты тетрагидрохинолина (IVa) и тетрагидроизохинолина (IVб, IVв) значительно, в 5...10,5 раза, более токсичны, чем соответствующие

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

Сое- ди- нение	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 гипер- активности	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*

* Различия по отношению к контролю статистически достоверны при P ≤ 0,05.

² Контроль 16,6%.³ Контроль 62,5 ± 15,3 с.

аминоспирты (Ia, IIa). Йодметилат триэтилсилилового эфира N-(2'-окси-этил)тетрагидроизохинолина (IVb) (содержащий в боковой цепи триэтилсильную группу) в 1,6 раза токсичнее, чем йодметилат исходного аминспирта (IVб).

В результате проведенных исследований установлено, что наибольшую активность депримирующего типа проявляют йодметилаты и производные силатетрагидроизохинолина. Все исследованные аминспирты и их триалкилсилильные 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 триалкилсилоксиэтилпроизводным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WH-90/DS в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$, 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'-Оксиэтил)-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) этилендиолгидрида. Наблюдается самопроизвольное разогревание. Затем смесь нагревают в течение 10 ч при 60 °С. Реакционную смесь обрабатывают 100 мл 10% NaOH, экстрагируют эфиром, экстракт сушат над MgSO_4 . Остаток после отгонки растворителя перегоняют в вакууме при 123...126 °С (3 гПа). Лит. данные [1]: $T_{\text{кип}}$ 160...164°/4 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 (Iб, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NOSi}$). Смесь 3,24 г (18 ммоль) аминспирта 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 °С (4 гПа). Выход соединения Iб 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 (Iв, $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOSi}$). К раствору 1,31 г (7,4 ммоль) аминспирта 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 °С (4 гПа). Выход соединения Iв 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'-Оксиэтил)-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) этилендиолгидрида в присутствии 17 мл (12,2 г, 0,12 моль) триэтиламина. $T_{\text{кип}}$ 123...125 °С (3 гПа). Лит. данные [1]: $T_{\text{кип}}$ 120...123 °С/2 мм рт. ст. Выход соединения IIa 7,9 г (37%). $n_D^{20} = 1,5594$, $d_4^{20} = 1,0886$, $M_R = 52,59$ (найдено), 52,90 (вычислено). Спектр ПМР (CDCl_3): 7,00 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,67 (4H, м, OCH_2 + ArCH_2N), 2,55...3,02 (7H, м, NCH_2 + 3,4- CH_2 + OH).

N-(2'-Триметилсилоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIб, $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NOSi}$). Синтезировано аналогично соединению Iб из 7,0 г (40 ммоль) аминспирта IIa и 30 мл гексаметилдисилазана. $T_{\text{кип}}$ 124...128 °С (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- CH_2), 2,70 (2H, т, NCH_2), 0,16 м. д. (9H, с, SiMe_3).

N-(2'-Триэтилсилоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIв, $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NOSi}$). Синтезировано аналогично соединению Iв 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 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,78 (2H, т, OCH_2), 3,67 (2H, с, ArCH_2N), 2,84 (4H, м, 3,4- CH_2), 2,69 (2H, т, NCH_2), 0,80...1,13 (9H, м, SiCH_2CH_3), 0,42...0,80 м. д. (6H, м, OSiCH_2).

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

N-(2'-Триметилсилоксиэтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIIб, $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NOSi}_2$). К раствору 3,02 г (14 ммоль) β -этанолamina IIIa 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 IIIб 1,97 г (48%). Спектр ПМР (CDCl_3): 6,92...7,52 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,53...3,87 (4H, м, $\text{OCH}_2 + \text{ArCH}_2\text{N}$), 2,69 (2H, т, NCH_2), 2,19 (2H, с, SiCH_2), 0,27 (6H, д, SiMe_2), 0,11 м. д. (9H, с, SiMe_3).

N-(2'-Триэтилсилоксиэтил)-4,4-диметил-4-сила-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (IIIв, $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NOSi}_2$). Синтезировано аналогично соединению IIIб из 2,45 г (11 ммоль) соединения IIIa 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 IIIв 0,80 г (24%). Спектр ПМР (CDCl_3): 6,91...7,51 (4H, м, 5,6,7,8-H), 3,54...3,89 (4H, м, $\text{OCH}_2 + \text{ArCH}_2\text{N}$), 2,71 (2H, т, NCH_2), 2,21 (2H, с, SiCH_2), 0,80...1,13 (9H, м, SiCH_2CH_3), 0,50...0,77 (6H, м, SiCH_2), 0,28 м. д. (6H, д, SiMe_2).

N-(2'-Оксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина йодметилат (IVa, $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{INO}$). Раствор 0,82 г (5 ммоль) аминокспирта IIIa, 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 ($\text{DMSO}-d_6$): 7,37...8,05 (4H, м, 5,6,7,8-H), 5,2 (1H, ш. с., OH), 4,21 и 3,86 (2H, д. т, NCH_2 цикл.), 4,04 (2H, м, OCH_2), 3,71 (2H, м, NCH_2), 3,61 (3H, с, N^+CH_3), 2,95 (2H, т, 4- CH_2), 2,21 м. д. (2H, м, 3- CH_2).

N-(2'-Оксиэтил)-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) аминокспирта IIIa 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 ($\text{DMSO}-d_6$): 7,18...7,40 (4H, м, 5,6,7,8-H), 4,72 (2H, кв, ArCH_2N), 3,94 (2H, м, OCH_2), 3,79 (2H, т, 3- CH_2), 3,50 (2H, т, NCH_2), 3,20 м. д. (5H, м, 4- $\text{CH}_2 + \text{N}^+\text{CH}_3$).

N-(2'-Триэтилсилоксиэтил)-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 IIIб 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 ($\text{DMSO}-d_6$): 7,17...7,39 (4H, м, 5,6,7,8-H), 4,72 (2H, кв, ArCH_2N), 4,12 (2H, т, OCH_2), 3,18 (2H, т, 3- CH_2), 3,55 (2H, т, NCH_2), 3,20 (5H, м, 4- $\text{CH}_2 + \text{N}^+\text{CH}_3$), 0,94 (9H, т, CH_3), 0,65 м. д. (6H, кв, SiCH_2).

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

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Нейротропную активность изучали на мышках 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 инъецировали в брюшную полость такой же объем оливкового масла или изотонического раствора хлористого натрия. Сравнительную оценку действия веществ на показатели гипоксии, тексеналового 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 внутривенно);

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 различия между средними величинами использовали критерии «t» по Стьюденту. Различия считали достоверными при уровне вероятности $P \leq 0,05$.

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. Мнджоян 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., Pikel J., Karpel W. J. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1948. — Vol. 70. — Р. 174.