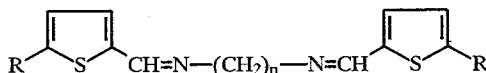


Л. Н. Хохлова, С. Германе, Н. П. Ерчак, Э. Лукевиц

СИНТЕЗ И ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА БИС(2-ТЕНИЛИДЕН)ДИАМИНОВ И ИХ СИЛИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Конденсацией диаминов с соответствующими альдегидами получены бис(2-тенилиден)диамины и их силильные производные. Структура соединений подтверждена данными ПМР спектров. Показано, что введение триметилсилильной группы увеличивает токсичность, продолжительность гексеналового наркоза, антигипоксическую активность, положительно влияет на процессы памяти и не влияет на координацию движений, мышечный тонус и температуру тела. Все соединения проявляют антиалкогольную активность, причем силильные производные в большей степени.

Ранее нами было установлено, что кремнефункциональные производные тиофена обладают психотропной активностью [1—3]. Настоящее исследование посвящено изучению влияния триметилсилильной группы в положении 5 тиофенового кольца на спектр психотропной активности карбофункциональных производных тиофена. С этой целью был синтезирован ряд бис(2-тенилиден)диаминов и их силильных производных общей формулы:



Ia—д, IIa—д

Ia—д R = H; IIa—д R = Me₃Si; a n = 0, б n = 2, в n = 3, г n = 4, д n = 6

Соединения получены конденсацией соответствующего альдегида с диамином при кипячении в среде абсолютного этанола в течение 1 ч. Синтез 5-триметилсилил-2-тиофенальдегида описан в работе [4]. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, результаты фармакологического изучения синтезированных соединений — в табл. 2.

При исследовании острой токсичности установлено, что несилильные производные диаминов Ia—д обладают низкой токсичностью (LD₅₀ = 1780...2000 мг/кг), среди силильных аналогов ряд соединений проявляют среднюю токсичность — для IIб—г (n = 2—4) LD₅₀ = 708...1030 мг/кг. Острая токсичность соединений Ia и IIa, у которых отсутствует метиленовый мостик между атомами азота, практически одинакова (LD₅₀ = 2000 и 2240 мг/кг соответственно).

Влияние всех испытанных веществ на координацию движений, мышечный тонус и температуру тела опытных животных выражено незначительно (ED₅₀ > 250 мг/кг).

При изучении влияния диаминов I, II на процессы памяти оценка проводилась по реакции условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и ретроградной амнезии. Лучшие результаты были получены для соединений Ia и IIa, после введения которых латентный период увеличивался соответственно до 94,0 и 97,5 с (в контроле 3,5 с). Ретроградную амнезию эти соединения предупреждали в 83,3 и 66,7% случаев (в контроле 10...15%).

Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	Спектры ПМР, δ , м. д.	Выход, %
Ia	$C_{10}H_8N_2S_2$	60	6,98...7,47 ($H_{тиоф}$); 7,89 ($-CH=$)	68
Iб	$C_{12}H_{12}N_2S_2$	87	3,91 ($N-CH_2$); 7,04...7,38 ($H_{тиоф}$); 8,36 ($-CH=$)	77
Iв	$C_{13}H_{14}N_2S_2$	68	2,11 ($C-CH_2-C$); 3,70 ($N-CH_2$); 7,00...7,42 ($H_{тиоф}$); 8,38 ($-CH=$)	69
Iг	$C_{14}H_{16}N_2S_2$	75	1,75 ($-C-(CH_2)_2-C$); 3,61 ($N-CH_2$); 7,00...7,42 ($H_{тиоф}$); 8,37 ($-CH=$)	90
Id	$C_{16}H_{20}N_2S_2$	45	1,39...1,69 ($C-(CH_2)_4-C$); 3,56 ($N-CH_2$); 6,99...7,39 ($H_{тиоф}$); 8,34 ($-CH=$)	50
IIa	$C_{16}H_{24}N_2S_2Si_2$	132	0,35 ($Si-CH_3$); 7,23...7,48 ($H_{тиоф}$); 8,81 ($-CH=$)	48
IIб	$C_{18}H_{28}N_2S_2Si_2$	82	0,31 ($Si-CH_3$); 3,91 ($N-CH_2$); 7,14...7,31 ($H_{тиоф}$); 8,81 ($-CH=$)	51
IIв	$C_{19}H_{30}N_2S_2Si_2$	*	0,32 ($Si-CH_3$); 2,08 ($-C-CH_2-C$); 3,66 ($N-CH_2$); 7,05...7,37 ($H_{тиоф}$); 8,38 ($-CH=$)	45
IIг	$C_{20}H_{32}N_2S_2Si_2$	63	0,31 ($Si-CH_3$); 1,75 ($-C-(CH_2)_2-C$); 3,61 ($N-CH_2$); 7,17...7,29 ($H_{тиоф}$); 8,37 ($-CH=$)	36
IIд	$C_{22}H_{36}N_2S_2Si_2$	*	0,31 ($Si-CH_3$); 1,38, 1,69 ($-C-(CH_2)_4-C$); 3,56 ($N-CH_2$); 7,17...7,30 ($H_{тиоф}$); 8,34 ($-CH=$)	53

* Маслянистая жидкость.

Латентный период УРПИ под влиянием силильных производных IIб,г ($n = 2, 4$) составил 10,8 и 12,5 с, а несилильных Iб,г — 48,3 и 51,6 с соответственно. При этом показатель ретроградной амнезии для соединений Iб,г в два раза выше, чем для соединений IIб,г. Обратная зависимость наблюдалась для соединений Iв,д и IIв,д ($n = 3, 6$). Латентный период УРПИ после введения соединений Iв,д соответствовал контролю, а силильных аналогов IIв,д — составлял соответственно 58,3 и 50,8 с. Ретроградная амнезия этими соединениями предупреждалась в 66,6% случаев.

Все исследованные вещества в дозе 50 мг/кг способствовали увеличению продолжительности жизни животных в условиях гипоксической гипоксии, причем антигипоксическая активность несилилированных производных Ia—д была выражена сильнее. Лучший результат был получен при применении соединения Id ($n = 6$), введение которого способствовало увеличению продолжительности жизни животных на 55%, а соединений Ia и IIa — соответственно на 41 и 43%.

Под влиянием силильных производных диаминов действие гексеналового наркоза усиливалось, а при введении несилильных производных Ia и Ig — сокращалось на 25,3 и 28,8%.

В тесте «фенаминовая двигательная активность» введение соединения Ia на 26% снижало, а IIa — на 86,3% увеличивало двигательную активность. Влияние остальных соединений проявилось незначительно.

Для дальнейших исследований наибольший интерес представляют результаты, полученные по тесту этанолового наркоза. Введение всех синтезированных соединений приводит к сокращению времени действия этанолового наркоза, причем несилильных производных на 50...70%, а

Таблица 2

Психотропная активность бис(2-тенилиден)диаминов Ia—д и их силильных производных IIa—д

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг	Т е с т										
		ЕД ₅₀ , мг/кг*				М ± m, % к контролю						
		«вращающийся стержень»	«труба»	«подтягивание на переключении»	гипотермия	УРПИ	РА	гипоксия	гексеналовый наркоз	этаноловый наркоз	коразоловые судороги	фенаминовая локомоторная активность
Ia	>2000	258 (145...404)	205 (122...311)	125 (144...285)	258 (168...357)	94,0±18,6* ²	83,3	141,8* ²	75,8* ²	41,8* ²	86,7	74,1* ²
Iб	1780 (1360...2300)	258 (168...357)	204 (144...285)	258 (168...357)	282 (183...372)	48,3±25,0	33,3	113,0* ²	87,3	30,4* ²	70,0* ²	132,8
Iв	1780 (1120...2530)	258 (168...357)	258 (168...357)	258 (168...357)	282 (183...372)	4,0±2,0	33,3	140,4* ²	102,3	50,6* ²	113,8	124,7
Iг	1780 (1360...2300)	>500	>500	>500	>500	51,6±15,8* ²	33,3	136,0* ²	71,3* ²	41,2* ²	122,9	58,4* ²
Id	1780 (1380...2300)	443 (313...596)	325 (219...456)	447 (313...596)	410 (268...552)	5,0±2,2	16,6	155,0* ²	150,2* ²	41,1* ²	69,4* ²	145,0* ²
IIa	2240 (1200...3320)	274 (99...529)	282 (159...419)	282 (159...419)	282 (159...419)	97,5±17,5* ²	66,7	143,9* ²	116,3	17,7* ²	104,8	186,3* ²
IIб	708 (501...925)	141 (68...209)	224 (144...285)	282 (159...419)	282	10,8±9,1	16,6	102,9* ²	103,4	24,1* ²	84,2	84,9
IIв	~500	>250	>250	>250	>250	58,3±20,4* ²	66,7	120,8* ²	96,6	25,9* ²	86,7	87,4
IIг	1030 (674...1384)	342 (78...734)	410 (218...552)	>500	355 (249...461)	12,5±10,2	16,7	126,2* ²	104,5	28,5* ²	88,3	74,5* ²
IIд	>2000	325 (172...502)	410 (218...512)	410 (218...552)	325 (219...455)	50,8±15,7* ²	66,6	123,8* ²	100,0	21,5* ²	104,5	76,8* ²

* В скобках указаны пределы колебаний.

*² Различия по сравнению с контролем статистически достоверны при $P = 0,05$.

сильных — на 71...83%. Лучший результат получен при применении соединения Па ($p = 0$), введение которого обуславливало сокращение времени действия этанолового наркоза на 83%. Антиалкогольная активность полученных соединений связана, возможно, с наличием антигипоксического эффекта и благоприятным воздействием на процессы памяти.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS в $CDCl_3$, внутренний стандарт ТМС.

Данные элементного анализа полученных соединений на С, Н, N соответствуют расчетным.

Бис(2-тенилиден)гидразин (Ia). Смесь 0,5 г (0,01 моль) гидразингидрата и 2,24 г (0,02 моль) тиофенальдегида в 50 мл абсолютного этанола кипятят с обратным холодильником 1 ч в потоке аргона. Затем смесь охлаждают, добавляют активированный уголь и кипятят еще 10...15 мин. Реакционную смесь фильтруют горячей, от фильтрата отгоняют спирт, получают продукт Ia.

Аналогично синтезируют соединения Ib—д и Па—д, промывая кристаллы последних после отгонки спирта эфиром.

Фармакологическая оценка синтезированных соединений. Нейротропную активность синтезированных соединений изучали на мышцах линий Icg : Icl, BALB/c и CBA обоего пола массой 18...23 г в зимний сезон. Температуру в помещении поддерживали в пределах $21 \pm 2^\circ C$. Растворы соединений Пв и Пд в оливковом масле или водные суспензии остальных веществ, приготовленных с добавлением Твина-80, вводили внутривентриально за 30...45 мин (масляные растворы за 60 мин) до проведения опыта. Контрольным животным в брюшную полость инъецировали такой же объем изотонического раствора хлористого натрия. Сравнительную оценку действия веществ проводили на группах животных, состоявших из 6...8 особей при введении исследуемых соединений в дозе 50 мг/кг. Экспериментальные данные обрабатывали статистически. Средние значения LD_{50} и ED_{50} для 12...25 наблюдений определяли экспресс-методом [5]. Для оценки средней продолжительности наркотического действия гексенала и фенаминовой стереотипии, защитных свойств при коразоловых судорогах и гипоксии, величины гипотермии, влияния на процессы памяти и ретроградной амнезии вычисляли средние арифметические значения и их стандартную ошибку ($M \pm m$). Значимость различий между средними величинами оценивали по критерию Стьюдента, различия считали достоверными при уровне вероятности $p \leq 0,05$.

Действие веществ на центральную нервную систему оценивали по их влиянию на координацию движений и мышечный тонус с использованием тестов «вращающийся стержень» (8 об/мин в течение 2 мин на аппарате фирмы Ugo Basile), «труба» (стеклянная труба размером 30×2 см, в течение 30 с) и «подтягивание на перекладине» (металлическая проволока диаметром 2 мм, в течение 5 с); по влиянию на температуру тела — путем измерения ректальной температуры при помощи электротермометра (критерием оценки служило снижение температуры на $3^\circ C$ и более); по анальгезирующему эффекту, определенному по методике «горячей пластинки»; по противосудорожной активности, исследованной по тесту максимального электрошока (переменный ток силой 50 мА и частотой 50 имп/с при продолжительности раздражения 0,2 с), по тесту коразоловых судорог, вызванных внутривенным титрованием 1% раствором коразола со скоростью 0,01 мл/с; по влиянию на продолжительность гексеналового наркоза (70 мг/кг внутривенно) и этанолового наркоза (25% раствор этанола внутривентриально в дозе 5 г/кг); по влиянию на продолжительность жизни животных в условиях гипоксической гипоксии, создаваемой помещением мыши в отдельную камеру объемом 220 см^3 без поглощения CO_2 ; по изменению двигательной активности, усиленной фенамином (10 мг/кг подкожно); по действию на резерпиновую гипотермию и явления птоза (0,01% резерпина в дозе 2,5 мг/кг внутривентриально за 2,5 ч до исследования), определенных через 1, 2 и 3 ч после инъекции исследованных веществ в брюшную полость; по влиянию на выработку условного рефлекса пассивного избегания (латентный период в секундах, проведенный животным в светлой камере) и степени ретроградной амнезии, вызванной электрошоком.

Острую токсичность определяли при внутривентриальном введении исследуемых веществ и установлении летальной дозы (LD_{50}).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукевиц Э., Германе С., Ерчак Н. П., Пудова О. А. // Хим.-фарм. журн. — 1981. — № 4. — С. 42.
2. Лукевиц Э., Германе С., Пудова О. А., Ерчак Н. П. // Хим.-фарм. журн. — 1979. — № 10. — С. 52.
3. Лукевиц Э., Германе С., Ерчак Н. П., Попова Э. П. // Хим.-фарм. журн. — 1978. — № 2. — С. 67.
4. Shelly F. // J. Heterocycl. Chem. — 1966. — Vol. 3, N 4. — P. 493.
5. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. // Фармакология и токсикология. — 1978. — № 4. — С. 497.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 15.10.93