

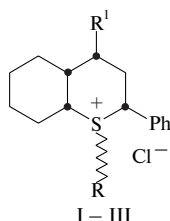
С. К. Клименко, Т. В. Столбова, В. В. Макаров

СИНТЕЗ И НЕЙРОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ХЛОРИДОВ S-АЛКИЛ-2 α ,4 α -ДИФЕНИЛ-*цис*-1-ТИАДЕКАЛИНИЯСаратовский государственный аграрный университет им. Н. И. Вавилова;
Институт ветеринарной медицины и биотехнологии

Спектр биологического действия синтетических сульфониевых солей остается все еще малоизученным. Вместе с тем, известно, что сульфониевые соли играют важную роль в процессах метилирования, протекающих в живом организме. Хлорид S-метилметионин-сульфония — витамин U — используется в качестве лекарственного средства. Ранее нами показано [1–4], что S-R-сульфониевые соли замещенных *цис*-1-тиадекалина и 2-тиабицикло[4.4.0]децена- $\Delta^{1,6}$ обладают широким спектром противомикробного действия. Известна также антифаговая активность S-R-сульфониевых солей моно- и дизамещенных *цис*-1-тиадекалина и бициклических полудитиоацеталей [3, 5, 6]. Высокая противомикробная активность хлорида I описана в работе [4].

В настоящей работе впервые изучено нейротропное действие хлоридов S-пропил-2 α -фенил-4 α -R¹- (I, II) и S-(2-гидроксиэтил)-2 α ,4 α -дифенил-*цис*-1-тиадекалина (III), отличающиеся заместителями у сульфониевого центра. Соли эти были синтезированы на основе конденсированных тианов [7, 8].

Алкилирование 2 α ,4 α -дифенил- и 2 α -фенил-4 α -(4-метоксифенил)-*цис*-1-тиадекалинов *n*-пропилхлоридом проводили при комнатной температуре в присутствии азотнокислого серебра. Для получения соли III соответствующий дифенилтиадекалин кипятили в среде этиленхлоргидрина. При этом образуются индивидуальные соли I–III предположительно с экваториальным положением заместителя у атома серы. Основой этому предположению служит то обстоятельство, что вновь вступающий довольно громоздкий заместитель (*n*-пропил или β -оксиэтил) должен существенно дестабилизировать изомер с аксиальным положением радикала у сульфониевого центра, и его образование не наблюдается.

I: R = *n*-Pr; R¹ = PhII: R = *n*-Pr; R¹ = 4-MeOC₆H₄III: R = CH₂CH₂OH; R¹ = Ph

Нами изучено влияние сульфониевых солей I–III в дозе, соответствующей 1/5 LD₅₀, на продолжительность гексеналового сна белых мышей (доза гексенала 70 мг/кг внутривенно) и на фенаминовую стерео-

типию (доза фенамина 10 мг/кг внутривенно). Установлено, что исследуемые сульфониевые соли проявляют нейротропное действие седативного характера: увеличивают продолжительность гексеналового сна и ослабляют фенаминовую стереотипию, что проявляется в снижении немотивированной двигательной активности животных, провоцируемой фенамином. При исследовании кумулятивных свойств хлоридов S-R-2 α -фенил-4 α -R¹-*цис*-1-тиадекалина (I–III) установлено, что хлорид II проявляет тенденцию к появлению кумулятивного эффекта. Установлено, что хлорид S-*n*-пропил-2 α ,4 α -дифенил-*цис*-1-тиадекалина (I) при внутривенном введении в дозе 1/5 LD₅₀ увеличивает продолжительность гексеналового сна и ослабляет фенаминовую стереотипию, что проявляется в снижении немотивированной двигательной активности животных, провоцируемой фенамином. Результаты исследования показывают (таблица), что соли I, II проявляют нейротропное действие, сравнимое с гексеналом. Сульфониевая соль I из трех изученных соединений дала лучшие результаты. Она не обладает кумулятивными свойствами. По степени депримирующего действия хлорид I не уступает гексеналу. Это проявляется в способности вызывать у белых мышей боковое положение при внутривенном введении хлорида I в дозах, сопоставимых с гексеналом. Сульфониевая соль I в дозе 40 мг/кг вызывает такой же эффект, как 45 мг/кг гексенала. Преимущество хлорида I по сравнению с барбитуратами — высокая активность при отсутствии заметного кумулятивного эффекта.

Результаты свидетельствуют о том, что в ряду сульфониевых солей конденсированных тианов перспективен поиск веществ, проявляющих нейротропное действие седативного характера.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле и гексахлорбутадиене.

Хлориды S-*n*-пропил-2 α ,4 α -дифенил- (I) и S-*n*-пропил-2 α -фенил-4 α -(4-метоксифенил)-*цис*-1-тиадекалина (II) получали, как описано в работе [9].

Хлорид S-*n*-пропил-2 α -фенил-4 α -(4-метоксифенил)-*цис*-1-тиадекалина (II). C₂₅H₃₃ClOS. Выход 70 %, т.пл. 134–135 °С (метилхлорид – эфир). C₂₅H₃₃ClOS. ИК-спектр, см⁻¹: 2960, 2870, 1380 (CH₃); 685, 630, 610 сл. (C-S).

Хлорид S-(2-гидроксиэтил)-2 α ,4 α -дифенил-*цис*-1-тиадекалина (III). При нагревании на кипящей во-

Сравнительная характеристика депримирующего действия сульфониевых солей I, II и гексенала при внутрибрюшинном введении белым мышам

№	Наблюдаемые эффекты	Доза, мг/кг		
		Гексенал	Соль I	Соль II
1	Боковое положение	45	40	50
2	Сон	100	60	100
3	Наркоз	120	76	120
4	LD ₅₀	150	130	140

дяной бане растворяют в 10 мл этиленхлоргидрина 1 г исходного сульфида. Реакционную смесь выдерживают при 100 °С. Через 48 ч наполовину отгоняют в вакууме этиленхлоргидрин, разбавляют смесь эфиром и отфильтровывают продукт. Выход соли III 0,63 г (62 %), т. пл. 94 – 95 °С (метилхлорид – эфир). C₂₃H₂₉ClOS. ИК-спектр, см⁻¹: 3400 – 3200 (ОН); 2930, 2850 (CH₂); 1300, 1045 (C–O–H); 680, 630, 600 сл.(C–S).

Экспериментальная биологическая часть

Для белых мышей изучено влияние сульфониевых солей I – III в дозах, соответствующих 1/5 LD₅₀, на

продолжительность гексеналового сна и на фенаминовую стереотипию. Доза гексенала 70 мг/кг внутрибрюшинно, доза фенамина 10 мг/кг внутрибрюшинно. LD₅₀ исследуемых хлоридов I – III при однократном внутрибрюшинном введении белым мышам составляет 130, 140 и 320 мг/кг. Кумулятивные свойства соединения I исследованы при десятикратном внутрибрюшинном введении белым мышам в дозе 1/5 LD₅₀.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. К. Клименко, Т. В. Столбова, Л. К. Куликова, Г. М. Шуб, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(7), 23 – 25 (2001).
2. С. К. Клименко, Т. В. Столбова, Л. К. Куликова, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 22 – 24 (2001).
3. С. К. Клименко, Т. В. Столбова, Л. К. Куликова, Г. М. Шуб, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(9), 26 – 27 (2001).
4. С. К. Клименко, Т. В. Столбова, Л. К. Куликова, Г. М. Шуб, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(12), 18 – 20 (2001).
5. С. К. Клименко, Л. К. Куликова, Т. И. Тырина, В. Г. Харченко, *Хим.-фарм. журн.*, **16**(11), 38 – 42 (1982).
6. С. К. Клименко, Л. К. Куликова, Т. В. Столбова, В. Г. Харченко, *Хим.-фарм. журн.*, **17**(2), 39 – 42 (1983).
7. С. К. Клименко, Т. И. Тырина, Н. Н. Сорокин, *Химия гетероцикл. соед.*, № 5, 614 – 619 (1987).
8. С. К. Клименко, Т. В. Столбова, Т. И. Тырина и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 7, 898 – 904 (1984).

Поступила 04.02.02