Курсовая работа

Биологическая активность кремнийорганических соединений

ВВЕДЕНИЕ

Для некоторых организмов кремний является важным биогенным элементом.

Он входит в состав опорных образований у растений и скелетных - у животных. В больших количествах кремний концентрируют морские организмы - диатомовые водоросли, радиолярии, губки. Большие количества кремния концентрируют хвощи и злаки, в первую очередь - подсемейства Бамбуков и Рисовидных, в том числе - рис посевной. Мышечная ткань человека содержит (1-2)×10−2% кремния, костная ткань - 17×10−4%, кровь - 3,9 мг/л. С пищей в организм человека ежедневно поступает до 1 г кремния [1]. Кремний и его соединения очень важны в первую очередь для нормального построения костного скелета. Он «помогает» строить кости, отвечает за их прочность. Но особенно важен кремний для кровеносных сосудов, где он включается в состав эластина - вещества, определяющего их прочность, эластичность и проницаемость. Пониженное содержание кремния в стенках кровеносных сосудов с возрастом приводит к их хрупкости, а значит и к развитию атеросклероза.

В последние годы стало известно, что иммунитет к туберкулезу тесно связан с содержанием этого микроэлемента в ткани легких. Вот почему при лечении туберкулеза легких, следует употреблять продукты, богатые кремнием.

Недостаток кремния в организме повышает риск простудных заболеваний верхних дыхательных путей. Кремний подпитывает энергией мозжечок, поэтому любой сдвиг в кремниевом балансе отражается, прежде всего, на координации движений. Человек с дефицитом этого микроэлемента всегда пошатывается вправо и никогда - влево. При недостаточном поступлении кремния в организм происходит потеря эластичности кожи, что сопровождается вначале появлением мелких морщин, а затем уже более глубоких - нарушается овал лица. К настоящему времени все больше и больше данных свидетельствует о том, что наше здоровье теснейшим образом связано с кремнием. Множество болезней (туберкулез, сахарный диабет, проказа, гепатит, гипертония, катаракта, артриты и даже рак) сопровождаются понижением концентрации кремния в органах и тканях. Более того, есть основания считать, что само старение в немалой степени обусловлено уменьшением содержания кремния в организме. Кремний, как и йод, необходим для гормонообразования в щитовидной железе. Много кремния содержит овес.

Одной из основных задач, решаемых элементоорганической химией, является направленный синтез новых веществ с ранее заданными, важными для практики свойствами. Ведущее место в ней, благодаря широкому спектру научных и прикладных направлений, занимает кремнийорганическая химия. При этом одной из фундаментальных составляющих её прикладных направлений остается биокремнийорганическая химия, целью и задачами которой по определению и является создание кремнийорганических соединений, обладающих физиологической активностью, изучение их влияния на живые организмы, протекающие в них физиологические процессы и разработка экологически безопасных технологий применения. Решение этих задач лежит на стыке естественных наук: химии, агрохимии, биологии и биохимии. Открытие академиком Воронковым М.Г. [2,3] специфической активности силатранов инициировали мощный поток исследований по поиску новых атрановых структур и кремниевых аналогов известных физиологически активных веществ. В итоге теоретическая элементоорганическая химия синтетических физиологически активных веществ обогатилась колоссальным по объему, отлично систематизированным материалом.

Цель работы: изучить роль кремния и кремнийорганических соединений.

Задачи:

1. Выявить значение кремния и кремнийорганических соединений для живых организмов.

. Определить основные области применения биологически активных кремнийорганических соединений.

Объектом исследования являются кремнийорганические соединения.

Предмет исследования - биологическая активность кремнийорганических соединений.

. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КРЕМНИЯ

1.1 Роль кремния в живых тканях

В литературе отмечается, что значение кремния в жизнедеятельности растений велико. Своеобразными представителями кремневой жизни иногда называют диатовомые водоросли, которые содержат приблизительно 3 % SiO2 в пересчете на живую массу. Отмечается, что кремний не только участвует в построении скелета диатомей, но и в процессах их обмена веществ [4].

Кремний является необходимым элементом и для цветковых растений. Особое значение он имеет для так называемых кремнийконцентрирующих растений, к которым принадлежат и важнейшие сельскохозяйственные культуры - зерновые. Как показали исследования, полное отсутствие кремния негативно влияет на развитие растений риса. У растений, выращенных в таких условиях, замедляется рост, задерживается колошение, снижается урожай зерна, наблюдается некроз листьев. Поэтому на почвах с низким содержанием кремнезема наблюдаются низкие урожай риса. Добавление в почву или водную культуру кремневой кислоты стимулирует фотосинтетическую активность растений, их рост, колошение, созревание семян. При этом увеличивается высота растений, количество стеблей и листьев, ширина и длина листьев, количество метелок, величина и выход зерна и сухой массы. Кремнеземы и силикаты стимулируют рост и созревание ржи, пшеницы, ячменя, овса, кукурузы, проса, сорта, бобовых, картофеля, моркови, огурцов, томатов, подсолнечника, сахарного тростника, свеклы, табака, хвощей, трав, хлопчатника. Участие кремнезема в питании растений устраняет токсичное действие фенола и фтороводородной кислоты. Использование силикатов подавляет поглощение таких токсичных металлов как алюминий, кадмий, медь, стронций, устраняет вредное влияние засоленности. Кремнезем влияет на перемещение углеводов и протеинов в растениях риса, способствует их накоплению в колосьях. Такие ферменты как некоторые фосфотазы, глюкозидаза, инвертаза ингибируются кремнеземом. Установлено, что кремний играет определенную роль в процессах защиты растений от грибковых заболеваний и вредителей. Например, сопротивляемость растений зависит от содержания кремния в листьях и может быть повышена добавлением кремнезема в среду для выращивания. Сопротивляемость растений к поражению различными вредителями увеличивается с увеличением содержания в них кремния. Защитные свойства кремния в растениях, как отмечают исследователи, вероятно, объясняются тем, что кремний содействует укреплению стенок эпидермальных клеток. Такие кремневые образования на поверхности некоторых растений, как спикулы, волоски являются их защитой от животных [5].

В организме животных и человека кремний необходим для нормального функционирования эпителиальных и соединительных тканей. Соединения кремния придают им, в частности, эластичность, прочность и непроницаемость. Соединения кремния, которые входят в состав кровеносных сосудов, мешают проникновению липидов в плазму и их отложению в стенках сосудов. Кремний содействует биосинтезу коллагена, образованию и кальцификации костной ткани. Соединения кремния участвуют в процессах роста волос и ногтей человека, шерсти, рогов и копыт животных и оперенья птиц. Кремний, который откладывается в этих образованиях, химически связывает макромолекулы кератина поперечными мостиками и тем самым повышает его устойчивость к действию жидкостей.

В опытах с крысами, цыплятами и ягнятами было показано, что кремний необходим для нормального развития животных. При исключении кремнийорганических соединений из рациона животных они отставали в росте и массе от животных контрольной группы, имели нарушения в структуре костей, имели нездоровый вид шерсти и ослабленное оперение. Перевод этих животных на кремнийсодержащую диету стимулировал рост животных и содействовал устранению патологических изменений [5].

На важную роль кремния указывает его присутствие в генетическом аппарате - нуклеиновых кислотах.

Украинские ученые исследовали содержание кремния и других 23 микроэлементов в крови и волосах жителей Донецкой области. Были исследованы люди от 20 до 60 лет без явных расстройств здоровья. Кремниевый микроэлементоз по типу гиперсиликоза с избыточным содержанием кремния в крови был зафиксирован у 89% исследованных. Были выявлены 3 основных варианта гиперсиликоза: с нормальным (40%), избыточным (27%) и недостаточным (22%) уровнем усвоения кремния. Отмечалось, что при гиперсиликозе возникает дисбаланс других микроэлементов. Так, избыток кремния приводит к значительному снижению уровня усвоения лития, бора, фосфора, цинка, кобальта, никеля, серебра, бария. Это значит, что в отношении этих микроэлементов кремний обладает антагонистическим действием. Одновременно с избыточным накоплением кремния происходит избыточное накопление марганца, железа и свинца, то есть в отношении этих микроэлементов кремний обладает синергичным действием. Были сделаны выводы, согласно которым оценку уровня поступления, усвоения и взаимодействия основных микроэлементов можно сделать только на основе изучения содержания различных микроэлементов в крови в волосах.

Среди кремнийорганических соединений много биологически активных веществ. Только из фармакологических свойств кремнийорганических соединений отмечаются следующие: нарушение координации движений, седативное действие, транквилизаторы, снотворное действие, анальгезирующее действие, противовоспалительное действие, противосудорожное действие, холинергическое действие, холинолитическое действие, ганглиоблокирующее действие, мышечные релаксанты, местное анестезирующее действие, антиаретмическое действие, спазмолитическое действие, сосудорасширяющее действие, понижение кровяного давления, вожбуждение дыхания, диуретическое действие, стимуляция мускулатуры матки, эстрогенное, андрогенное, антиандрогенное и антигонадотропное действие, анаболическое действие, антисклеротическое действие, противогистаминное действие, противоопухолевое действие, стимуляция роста шерсти, влияние на заживление ран кожи, влияние на язвы желудка, антирадиационное действие, биооксиданты, ингибирование НАДН2-оксидазы, активация карбоксипептидазы А [6].

Силилирование широко используется в синтезе разнообразных биологически активных соединений. Так, применение силильных методов модификации 3-лактамных антибиотиков позволило создать ряд полусинтетических пенициллинов и цефалоспоринов.

Исследования по синтезу и изучению биологической активности кремнийорганических соединений проводятся на кафедре химии БрГУ имени А. С. Пушкина под руководством профессора Н. П. Ерчака.

Показано, что водные растворы синтезированных соединений в определенной концентрации оказывают стимулирующий эффект на такие морфобиологические критерии роста и развития сельскохозяйственной культуры редиса, как: энергия прорастания, всхожесть семян, общий прирост длины зародышевых корешков прорастающих семян.

кремний бактериостатический активность организм

2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРОЕНИЕ

2.1 Особенности строения и получения кремнийорганических препаратов

При создании биологически активных кремнийорганических соединений большинство исследователей стремились получить кремниевые аналоги существующих лекарственных препаратов и других органических веществ, заведомо обладающих определенным ярко выраженным действием на организм. В основе исследований такого рода лежала идея, которую можно назвать фармакохимическим развитием весьма популярной в свое время «гипотезы аналогии» Ф. Вёлера, А. Ладепбурга и Ш. Фридсля. Согласно этой гипотезе, замена в каком-либо органическом соединении одного или нескольких атомов углерода кремнием не ведет к заметному изменению физических и химических свойств. Хотя гипотеза аналогии в настоящее время и отвергнута, она все же остается в известной степени справедливой в приложении к кремнийорганическим соединениям, не содержащим связанных с атомом кремния функциональных заместителей, во всяком случае легко гидролизующихся. В качестве примера справедливости гипотезы аналогии соединений углерода и кремния в ее фармакологическом аспекте можно привести несколько пар изоструктурных веществ [4]:

I − (4-НОС6Н4) 2М (СН3)2

II − С6Н5(СН3)2МСН(СН3)NH2-НСI

III − R (CH3)2М (СН2)nOCONH2

IV − R (СН3) М [(СН2)nOCONH2]CH2OCONH2

V − (СН3)3MCH2СН2ОСОСН3

VI − (СН3)3М (СН2) nСОО (CH2)2N (С2Н5)2

 VII − ХС6Н4 СН3

 М

C6H5 OCH2CH2N(CH3)2

 М=С(а), Si (б)

Так, соединения (Iа(М=С)) и (Iб(M=Si)) обладают одинаковым аллергическим действием. Кремнийорганический аналог (IIб) известного адренэргического лекарственного препарата (IIа) сходен с ним как по биологической активности, так и по токсичности. Органические (IIIa, IVa) и аналогично построенные кремнийорганические (IIIб, IVб) карбаматы имеют токсичность одного порядок. Ацетаты 2-(триметилметил) этанола (Va) и 2-(триметилсилил) этанола (Vб) обладают одинаковым холинэргическим и спазмолитическим действием. Цитраты диэтиламиноэтиловых эфиров кислот (VIa), в близки по токсичности и холинолитическому действию. Бензгидриловые эфиры (VIIa(Х = Н, СН3)) и их сила-аналоги (VIIб) также обладают одинаковыми токсичностью, антигистаминным и спазмолитическим действием.

Сходство биологического действия изоструктурных органических и кремнийорганических соединений представляет несомненный интерес для конструировании новых лекарственных препаратов, пестицидов и иных типов биологически активных веществ уже хотя бы потому, что соответствующие соединения кремния часто оказываются синтетически гораздо более доступными. Тем не менее в ряде случае сила-аналоги физиологически активных органических веществ могут отличаться от последних по своему действию на организм. Это различие, в свою очередь, может быть с успехом использовано при создании новых лекарственных препаратов и пестицидов [4].

Так, например, известный транквилизатор мепробамат С3Н7(СН3)М(СН2ОССМН2)2 (М=С) и его сила-производное (M=Si) оказывают аналогичное влияние на двигательную активность животных и ингибируют дигидроникотинамиддинуклеотидоксидазу. Однако в остальном их физиологическая активность отнюдь не одинакова. Действие мепробамата по сравнению с его сила-аналогом оказывается в четыре раза продолжительнее. Кроме того, при оральном введении последний, в отличие от мепробамата, не активен, несмотря на то, что всасывается и затем с мочой удаляется из организма. Это свидетельствует о том, что метаболическая судьба обоих аналогов в организме различна. И действительно, если мепробамат окисляется в организме и выводится из него в виде оксипроизводного VIIIa, то сила-аналог наряду с аналогичным процессом окисления в VIIIб превращается с отщеплением пропильной группы в дисилоксан IX:

 − СН3СН (ОН) СН2 (СН3) М (CH2OCONH2) 2

IX − [CH3(H2NCOOCH2)2Si]2O

М = С(а), Si (б)

Продуктом метаболизма CH3CH2CIH2(CH3)2SiCH2OCONH2 является только соответствующий продукт деалкилирования [H2NCООCH2(CH3)2Si]2О. Таким образом, иная метаболическая судьба сила-аналогов физиологически активных органических веществ может существенно влиять на характер и продолжительность их действия.

Кремниевые аналоги VIIб бензгидриловых эфиров VIIIa, например, вследствие гидролиза группировки Si-OR являются значительно более короткодействующими препаратами (15-30 мин). В то же время при Х=СI сила-производное VIIб в три раза менее токсично, чем его углеродный аналог. В ряде случаев из близких по токсичности изоструктурных органических и кремнийорганических соединений последние проявляют большую активность в различных фармакологических тестах.

Например, кремнийорганическое соединение Хб по антигистаминной активности и эфир фенилглицина XIб по холинолитическому действию в четыре раза превосходят соответствующие углеродные аналоги Ха, ХIа. Из азаспиро ундеканов (XII) сила-производное подавляет рост опухолевых клеток человека в 10 раз активнее, чем соединение ХIIа. Заметно различаются по общему биологическому действию карбамат 3,3-диметилбутанола-1 (ХIIIа) и его кремниевый аналог (XIII б), что, вероятно, можно приписать влиянию эффекта атома кремния.

 NH3+CI-

X − С6Н5 СН3

 C6H5CHCOO(CH2)3M(CH3)3

 М XI

 -

 OCH2CH2NCH3(C2H6)2Br

XII − CH3 CH2CH2 CH2CH2



 M C N-(CH2)3N(CH3)2

 CH CH2 CH2 CH2CH2− (CH3)2MCH2CH2OCONH2

а М-С; б М = Si

Соединение ХIIIа в 10 раз токсичнее своего сила-аналога (XIII б). Последний является быстродействующим мускульным релаксантом, не дающим побочных явлений. ХIIIа, напротив, такой активностью не обладает и вызывает судороги. Оба соединения вызывают длительную холинэргическую реакцию при введении в придаточную часть гипоталамуса мозга и являются одинаковой силы антагонистами мускариноподобного действия ацетилхолина и карбахола, установленными в опытах на тонкой кишке морских свинок [6].

Последние несколько примеров наглядно показывают, что и в области физиологической активности гипотеза аналогии, даже в случае карбофункциональных соединений, не всегда оправдывает себя. Это и неудивительно, ибо значительно меньшая электроотрицательность, в полтора раза больший ковалентный радиус атома и наличие вакантных 3d-орбиталей значительно отличают кремний от углерода. Это различие и позволяет в ряде случаев ожидать от сила-аналогов физиологически активных органических соединений совершенно особого, специфического действия па живые организмы. В связи с этим дальнейшие исследования в данном направлении, безусловно, перспективны и многообещающи.

2.2 Особенности функционирования некоторых кремнийсодержащих препаратов

Существует и другой путь получения биологически активных кремнийорганических соединений является модифицирование биологически активных органических соединений введением в их молекулу триорганилсилильных и других кремнийсодержащих групп. При этом триорганилсилильные и другие группы чаще всего замещают одни или несколько атомов водорода, связанных с атомами углерода, кислорода, азота или серы.

К соединениям такого типа относятся, например, С и О-три- алкилсилильные производные холина [R3SiCH2NR2CH2CH2X]I и [(СН3)3NCН2СHOSiR3]I. Указанные соединения проявляют Н-холинолитическую активность. Наиболее эффективные в этом отношении соединения оказывают также ганглиоблокирующее действие на парасимпатические ганглии сердца. Гипотензивное действие кремнийорганических производных холина особенно ярко выражено у С-силилзамещенных с R=R'=CH3 и заместителем X, являющимся группой ОСОСН3 (70-90 мм рт. ст. при дозе 1 мг/кг) или атомом йода (50-60 мм рт. ст.). Исследованные соединения наряду с депрессорной реакцией вызывают (у кошек) усиление дыхания.

Триметилсилиловый эфир холина практически лишен ганглиоблокирующей активности. При введении его кошкам в дозах 2-10 мг/кг депрессорная фаза сменяется выраженным повышением уровня кровяного давления. Сохранение прессорного эффекта в опытах на спинальных кошках после перерезки блуждающих нервов и выключения из кровообращения надпочечников, а также предотвращение этого эффекта гексаметонием указывает на стимулирующее действие триметилсилилового эфира холина на вегетативные ганглии, особенно симпатические.

Физиологическая активность С-триорганилсилилпроизводных известных органических лекарственных препаратов и других веществ с ярко выраженным биологическим действием сама по себе не представляется сколь-либо удивительной. Однако в ряде случаев введение триалкилсилильной группы в молекулу органического соединения сильно изменяет его активность, а иногда даже придает свойства, не присущие исходным органическим соединениям. Так, например, n-триметилсилилфенилацетилмочевина является более активным антиконвульсантом и обладает более длительным действием, чем фенилацетилмочевина. Орто- и n-триалкилсилилфенетиламин подобно фенетиламину повышают кровяное давление у кошек, однако соответствующие n -триалкилсилилпроизводные, наоборот, приводят к его понижению.

n-Триметилсилилпроизводное лекарственного препарата циклопентолата также вызывает расширение зрачка, но по силе действия значительно уступает атропину. В то же время оно, как и другие 2-диалкиламиноэтиловые эфиры α-(n-триметилсилилфенил)-β-оксипропионовых кислот, обладает другим ценным свойством - проявляет защитную реакцию против отравления тетраэтилпирофосфатом.

Значительно легче синтезировать О-триалкилсилилпроизводные различных лекарственных средств, в том числе стероидных гормонов и простагландинов. Такая модификация обычно не меняет характера действия лекарства, но сильно сказывается на степени и продолжительности действия и чаще всего приводит к их увеличению. Это в определенной мере связано как с повышением липофильности препарата в результате силилирования, так и со скоростью гидролиза силоксипроизводного.

Так, например, органилтестостероксисиланы R4-nSi(OTS)n при R=CH3, n=2 и 3, и при R=C6H5, n=1-3, не проявляют сколь-либо значительного андрогенного и миотропного эффекта. Однако триметил (тестостерокси) силан (XIVб) (R=CH3, n=1) оказывается более активным и более длительно действующим, чем сам тестостерон. Это можно объяснить более быстрым прохождением триметил (тестостерокси) силана через липидный барьер, после чего постепенно происходит его гидролиз с образованием тестостерона (XIVa).

R = H (a), (CH3)3Si (б)

Аналогичным образом многие аминоалкоксисиланы в значительно большей мере влияют на координацию движений белых мышей, чем соответствующий аминоспирт. Примером являются соединения типа (CH3)4-nSi[OCH2CH2N(C2H5)2]n c n=1 и 2, нарушающие координацию движений белых мышей при дозах 50-60 мг/кг, что приблизительно в пять раз меньше средней эффективной дозы 2-(диэтиламино) этанола и в 11-13 раз меньше их средней смертельной дозы.

Скорость гидролиза О-силилпроизводных метилэфедрина и простагландинов, например 11α,15(S)-бис-(три-метилсилокси)-9-оксо-5-цис, 13-транспростадиеновой кислоты, уменьшается с увеличением pH среды. Увеличение объема органических радикалов, связанных с атомом кремния, вызывает также уменьшение скорости гидролиза триалкилсилилпроизводных эфедрина, норэфедрина и метилэфедрина.

Гидрохлориды О-триалкилсилилзамещенных метилэфедрина по гидролитической устойчивости при pH 4,0 можно расположить в следующие ряды.

(С4Н9)3Si> C2H5(CH3)2Si > (C3H7)3Si> (CH3)3Si;

(CH3)2Si> (C2H5)3Si >C3H7(CH3)2Si>(CH3)3Si;Si>R2CH3Si>R(CH3)2Si.

При этом несколько неожиданным является более быстрый гидролиз пропилпроизводных по сравнению с гидролизом этилпроизводных. В то же время коэффициенты распределения этих соединений и системе гептан - вода линейно возрастают с удлинением цепи атомов углерода у атома кремния. Скорость диффузии О и N-триметилсилилпроизводных различных ароматических соединений (CH3)4-nSi(OAr)n и (CH3)4-nSi(NHAr)n зависит от количества метильных групп у атома кремния и в последнем случае увеличивается с уменьшением п [1].

Таким образом, «кремнийорганическая защита» (силилирование) известных лекарственных препаратов может повысить их проницаемость через клеточные мембраны, пролонгировать или усилить их действие, изменить вкусовые качества или каким-либо иным образом увеличить их фармакологическую активность.

Наиболее интересные возможности для создания физиологически активных кремнийорганических соединений открываются при изучении соединений кремния, не имеющих органических аналогов или обладающих действием, обусловленным присутствием в их молекуле атома (или атомов) кремния [5].

 XVI

К таким соединениям прежде всего относятся силатраны (XV),1-арилпроизводные которых чрезвычайно токсичны для теплокровных животных (см. раздел 11 гл. VII). В дозах ниже смертельной (0,2-0,25 мг/кг) 1-фенилсилатран вызывает двигательное возбуждение и усиление дыхания животных. Описано также местноанестезирующее действие 1 -фенилсилат- рана. 1- Метил - и 1-винилсилатран при достаточно высоких дозах (100-250 мг/кг) действуют успокаивающе и болеутоляюще, понижают температуру тела, увеличивают продолжительность гексобарбитального наркоза. 1-Винилсилатран в дозе 20 мг/кг повышает кровяное давление наркотизированных крыс на 15 мм рт. ст. Фторпропилсилатраны также проявляют транквилизирующий эффект. Ряд карбофункциональных алифатических производных силатрана интенсифицирует биосинтез белка, способствует росту и регенерации соединительных и эпителиальных тканей, шерсти и волос, препятствует развитию атеросклероза и язвы желудка у животных [1].

Особый интерес представляет кремнийорганический препарат мивал, который стимулировал рост волос у людей и шерсти у морских свинок, ускорял заживление резаных ран у кроликов, тормозил развитие атеросклероза у кроликов и рост опухолей у мышей и крыс, Раны, леченные 5%-ной мазью мивала на ланолиново-вазелиновой основе, заживали с меньшим отеком, быстрой эпителизацией, образованием струпа, под которым без нагноения протекал процесс заживления. Мивал прекратил выпадение волос у людей в 63% случаев и вызвал рост волос у половины больных. При этом в случае крупноочагового облысения у всех шести человек волосы полностью восстановились, а в случае тотальной алопеции у двух человек из пяти начался рост пушковых волос и появились волосы на бровях, где раньше они отсутствовали.

Не меньшего внимания заслуживает другой кремнийорганический препарат мигуген, который также обладал противоопухолевым действием, способствовал росту шерсти, заживлению ран и ускоренному восстановлению массы печени [1].

Гистологические, гистохимические и люминесцентно-микроcкопические исследования показали, что после введения этих препаратов у животных обнаруживаются дистрофически измененные опухолевые клетки и начинается развитие коллагена. В ряде случаев наблюдалось образование соединительными тканями более выраженной капсулы вокруг перевиваемой опухоли.

Для лечения карциномы простаты предложен 2,6-цис-дифе- пилгексаметилциклотетрасилоксан (XVI) - самый активный из силоксанов, обладающих действием половых гормонов. Открытие эстрогенного действия у этого соединения явилось полной неожиданностью, ибо до последнего времени полисилокеаны считались биологически инертными. Более того, оно не содержит никаких карбофункциональных или свободных кремнефункциональных групп и не имеет структурной аналогии ни с природными, ни с известными синтетическими гормональными препаратами. Исследования зависимости биологической активности силоксанов от их строения показали, что для проявления ими антпандрогенной активности необходимы присутствие фенильной группы (высокую активность проявляет также фенилгептаметил-циклотетрасилоксан), наличие восьмичленного цикла (линейные ди- и трисилоксаны, циклические трисилоксаны менее активны, линейные тетрасилоксаны и циклические пентасилоксаны неактивны), определенное пространственное расположение (2,6-цис)- фенильных групп (остальные три геометрических изомера неактивны).

Другой новой группой биологически активных кремнийорганических соединений являются комплексы метилсиликоната натрия и калия с органическими кислотами (XVII), например, салициловой, лимонной, аскорбиновой, никотиновой.

3Si (ОН)2ОК·nRCOOH·mH2O



 XVII

Эти комплексы оказались эффективными для предупреждения экспериментального атеросклероза и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Они обладали также противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Комплекс метилсиликоната калия и бензилпенициллина эффективен при лечении вирусного заболевания миксоматоза у животных, на которое ни метилсиликонат калия, ни бензилпенициллин, взятые в отдельности, не действуют. Таким образом, спектр активности пенициллина может быть расширен за счет применения его в комплексе с метилсиликонатом калия. Не исключено, что это окажется справедливым и по отношению к другим антибиотикам.

Можно отметить, что значительной вирулицидной активностью по отношению к различным вирусам гриппа обладает 2-метил-3-(1,1-диэтилсилациклогексил-3) пропионовая кислота.

Многие азотсодержащие кремнийорганические соединения, например, метилдиэтил (2-пиперидиноэтил) силан, триэтил (2-пиперидиноэтил) силан, триэтил (3-пиперидииопропил) силан и п-бис-[диметил(3-аминопропил) силил]бензол, сильно нарушают координацию движений экспериментальных животных.

п-Бис-[диметил(3-аминопропил)силил] бензол в дозе 4,8мг/кг вызывает снижение температуры тела на 3º.

В ходе исследований, развивающихся в этих трех направлениях, изучалась биологическая активность довольно широкого круга кремнийорганических соединений. Данные исследования заложили основу «биокремнийорганической химии» - науки, которая может привести к созданию новых замечательных лекарственных веществ, пестицидов, биозащитных покрытий и других важных типов физиологически активных веществ. Первые успехи в этом направлении уже достигнуты. Кремнийорганические соединения типа DNR включены во французскую фармакопею и применяются для лечения сердечнососудистых заболеваний и различных воспалительных процессов. Два новых препарата проходят клинические испытания - 2,6цис-дифенилгексаметилциклотетрасилоксап (KABI 1774, Ci- sobitanR) в Швеции для лечения рака простаты, мивал в СССР для ускорения заживления ран и для борьбы с облысением [4].

При модификации известных лекарственных средств силилированием и создании новых кремнийорганических препаратов возникает также вопрос об их метаболизме. Большинство О- и N-триметилсилилпроизводных различных лекарств в организме расщепляются с образованием малотоксичных триметилсиланола и гексаметилдисилоксана. В экспериментах па крысах и обезьянах показано, что при пероральном или внутривенном введении в дозах 20-80 мг/кг 14С-триметилсиланол удаляется из организма на 90% в течение 24 ч. При этом через легкие выделяются 10-30%, с мочой 70-85%, а в желчи обнаружено 1-5% введенного соединения. Гексаметилдисилоксан после перорального введения удаляется аналогично, но при внутривенном введении основная часть соединения выделяется через легкие [4].

Через час после внутривенного введения мышам 2,6-цис-ди- фенилгексаметилциклотетрасилоксана, меченного 14С в метильной группе, наибольшая радиоактивность наблюдалась в кишечнике, печени, желчи и легких. Затем повышалась концентрация циклосилоксана и (или) его метаболитов в почках и моче. Существенно возрастает радиоактивность в гипофизе и корковом слое надпочечников. Полупериод биологического распада 2,6ч с-дифенилгексаметилциклотетрасилоксана для обезьян при внутривенном введении равен 12 ч, распределение в выдыхаемом воздухе, моче и желчи - 1:20:7. У людей при одноразовой оральной дозе 100 мг циклосилоксана максимальный уровень в сыворотке (1-5мг/л) обнаруживался через 6 ч, полупериод биологического распада в среднем составляет 18 ч [4].

Триметилгексадецилсилан, метиловый эфир ω-триметилсилил- додекановой кислоты и 14С-полидиметилсилоксан не всасываются через гастроинтестинальный тракт. Последнее соединение после внутрибрюшинного введения не выделялось из организма ни с выдыхаемым воздухом, ни с мочой (в течение 25 дней).

Метаболизм органических лекарственных средств и их сила- аналогов может существенно различаться. Например, в силамепробамате и карбамате диметилпропилсилилметанола от атома кремния отщепляется пропильная группа с образованием дисилоксанов, в то время как в их органических производных происходит лишь постепенное ее окисление у второго атома углерода. Различен также метаболизм диметилфенилсилана и изопропилбензола: в первом происходит окисление связи Si-Н (90%), во-втором наряду с окислением метиновой группы (50%) - также окисление одной из метильных групп в гидроксильную (25% связывается в виде глюкуронида) и далее - в карбоксильную [6]:

 M=Si

 C6H5(CH3)2SiOH

C6H5MH(CH3)2+

 CH3 CH3

 M=C

 C6H5(CH3)2COH +C6H5CHCH2O-G+C6H5CHCOOH

Триметилфенилсилан в организме крыс окисляется как в метильной, так и в фенильной группах. В противоположность этому в трет-бутилбензоле окисляется только метильная группа:

M=Si C6H5(CH3)2SiCH2OH(31%)+

+HOC6H4Si(CH3)3(17%)+

C6H5M(CH3)3 +C6H5(CH3)2SiCH2O-X

M=C

C6H5(CH3)2CCH2O-G (глюкуронид) 90%

3. ДЕЙСТВИЕ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ЖИВЫЕ ОРГАНИЗМЫ И ИХ АКТИВНОСТЬ

.1 Инсектицидное действие

Инсектицидное действие некоторых неорганических соединений кремния (кремнефторидов щелочных и щелочноземельных металлов или цинка) известно уже давно. Указанные соли кремнефтористоводородной кислоты нашли применение для борьбы с вредителями зерновых, бобовых, овощных и цитрусовых культур, клевера, люцерны, сахарной свеклы, хлопчатника, а также с комарами, молью и мухами. Упоминалась уже и инсектицидная способность силикагеля.

Сравнительно недавно обнаружена инсектицидная активность кремнийсодержащих карбаматов (CH3)3SiC6H4OCONHCH3 и сульфамидов (C2H5О)3Si (CH2)3NHSO2R триалкилсилиловых эфиров фосфоновых кислот R3SiOSiR2CH2P(О)•(ОС2Н5)2, (CH3О)2P(О)CH(CCIО3)ОSiR3 (акарициды), медных солей кремнийсодержащих дитиокарбаминовых кислот R3Si(CH2)nNHCSSH и медьсодержащих полиорганилсилоксанов, бис(триметилсилил) диацетилена (CH3)3SiC=CC=CSiCH3)3, N-триметилсилилпирролидона-2 (CH3)3SiN (СН2)3СО, циклических кремнийорганических производных непредельных диолов R2SiOCH2CH = CHCH2O (паразитиниды), кремнийорганических аналогов ДДТ (p-CIC6H4)3SiCI3, (p-CIC6H4)4Si(CH3)CH2CI. (p-CIC6H4)4Si, изотиоцианатосиланов R4-nSi(NCS)n. органилфторсиланов RnSiF4-n, фторалкоксисиланов (CF3)2CCIOSiHCI2, циклосилтианов (R2SiS)n галогеналкилтрисилиламинов (BrCH2SiR2)2NSiR3 аминоалкилтриэтоксисиланов, триалкил(3-пиперидинопропил) сплавов, триалкил (триалкилсилокси) станнанов R3SiOSnR3, а также мелкодиспергированного полисилоксанового масла.

При этом установлено, что исследованные кремнийорганические аналоги ДДТ значительно менее активны, чем данный инсектицид. м-Триметилсилилфенил (N-метил) карбамат в 1,75 раза менее эффективно ингибирует холинэстеразу комнатной мухи (Musca domestica L.), чем изостерный ему м-трет-бутилфенил (N-метил) карбамат. Тем не менее его ингибирующая активность все же в 285 раз выше, чем несилилированного фенил (N-метил) карбамата. Сравнение инсектицидного действия о-, м и n-триметилсилилзамещенных фенил (N-метил) карбаматов показывает, что по отношению к москитам Culex pipiens quinquefasciatus Say наибольшей инсектицидной активностью обладает о-изомер. В то же время о-изомер наиболее токсичен для комнатной мухи [7].

Значительным фумигационным действием обладает диметил- диизотиоцианатосилан. 6-15-часовая экспозиция в атмосфере со сравнительно невысокой концентрацией паров (CH3)2Si(NCS)2 приводит к 100%-ной гибели сельскохозяйственного вредителя клопа-черепашки Eurygaster integriceps Put.

Гидрохлорид триэтилпиперидинометилсилана в концентрации 0,06% вызывает уменьшение плодовитости зерно4вой моли Sitotroga cerealella Oliv. на 84%. Несколько меньшим хемостерилизирующим эффектом по отношению к зерновой моли обладают 1-хлор-3-триметилсилилпропин-2 и метилдиэтил (3-хлорпропил) силан. Трибутил(3-аминопропил) силан в концентрациях 0,5-2% обеспечивает полное бесплодие фасолевой зерновки Acantlioscelides obtectus.

Интересно отметить, что добавление 0,1-2% полисилоксана к пище шелкопряда увеличивает массу их гусениц (8-10%) и коконов (15-18%).

.2 Инсекторепеллентное действие

В качестве средств для отпугивания кровососущих членистоногих (инсекторепеллентов) предложены N-этил-N-триалкилсилилметиламиды уксусной кислоты RR/2SiCH2N(C2H5)COCH3. Ткань, обработанная спиртовым раствором этих соединений, при дозе 40 г/м2 сохраняет репеллентные свойства более 14 сут (при R = C3H7 или С4Н9). Продолжительность отпугивающего действия соединений с R'=CH3 и С2Н5 значительно меньше (соответственно 2 и 6 сут).

Ипсекторепеллентным действием по отношению к Aedes aegypti обладают производные 1,3,5,7-тетрасилаадамантана I и 2-окса-1,3,5,7-тетрасилаадамантана II. Хорошими отпугивающими свойствами обладает также циклический кремнийорганический эфир инсекторепеллента 2-этил-1,3-гександиола III.

, II, III I Х = СН2; II Х = 0

Циклические эфиры 2-этил- 1,3-гександиола и метилсилантриола, в которых атом кремния связан также с м-оксифеноксигруппой, инсекторепеллентной активностью не обладают. При их гидролизе отщепляется не 2-этил-1,3-гександиол, а резорцин, что приводит к образованию силанола, который также неактивен.

Исследование инсекторепеллентного действия серии амино- алкоксисиланов и кремнийорганических аминоспиртов по отношению к инсектарной культуре блох X. cheopis показало, что силилирование повышает активность и продолжительность отпугивающего действия аминоспиртов. Наилучшими инсекторепеллентными свойствами обладают диорганилбис(2-дибутиламиноэтокси) силаны (коэффициентотпугивающего действия при дозе 20 г/м2 составляет 94-98%, продолжительность действия до 22 сут). Ипсекторепеллентная активность и продолжительность действия диметил (дибутиламинометил) силанов (C4H9)2NCH2Si(CH3)2OR мало зависят от характера заместителя R (2-дибутиламиноэтил, этил, ацетил) и при дозе 20 г/м2 составляет 92-98% в течение 12 сут.

Активность кремнийорганических спиртов R3SiCH2NR'CH2•СН2ОН (97-99%) выше, чем у соответствующих аминов R3SiCH2NHR', однако продолжительность их действия небольшая (2-5 сут). Инсекторепеллентная активность и продолжительность действия кремнийорганических аминов зависят от природы органических радикалов, связанных с атомом азота.

R2NCH2Si (ОС2Н5)3 (C4H9)2NCH2Si (OR)3 [R2Si(CH2)nNR/2]2O.

 IV V VI

В ряду (органиламинометил) триэтоксисиланов (IV) инсекторепеллентная активность соединений в зависимости от природы радикалов, связанных с атомом азота, уменьшается в следующем порядке:(C4H9)2N> (СН3)2N> (C5H11)2N> СН2=CHCH2NH > C4H9NH > 2-фурфуриламино> C6H5NH > (i-C5H11)2N>пергидроазепино > (i-C4H9)2N> (С3Н7)2N>пиперидино>морфолино> (C2H5)2N.

При этом последние четыре соединения слабо отпугивают насекомых и не представляют интереса как репелленты. Первые же два соединения ряда (дибутиламино и диметиламино) обладают высоким коэффициентом отпугивающего действия (KOD при дозе 20 г/м2 выше 90%).

Наибольшая продолжительность репеллентного действия среди аминов IV наблюдается также у дибутилпроизводного. В связи с этим была изучена зависимость инсекторепеллентных свойств дибутиламинопроизводных V от природы радикалов, связанных с атомом кремния. Установлено, что активность и устойчивость отпугивающего действия (дибутиламино) триалкоксисиланов (V) в зависимости от природы алкоксигруппы уменьшаются в следующем ряду: С2Н5> СН3 O > С3Н7 O > С4Н9O.

Замена одной этоксигруппы в (дибутиламинометил) триэтоксисилане пропокси- или бутоксигруппой повышает активность соединения, но резко снижает продолжительность отпугивающего действия. Введение вместо этоксильных триметилсилокси- или метальной группы повышает активность соединения [в случае диметил (дибутиламинометил) этоксисилана KOD достигает 100%]. Однако продолжительность инсекторепеллентного действия, как и в случае соответствующего триалкилпроизводного, опять-таки уменьшается [8].

Активность кремнийорганических аминов значительно повышается при переходе к дисилоксанам (VI). В случае 1,3-бис (пиперидинометил) -,1,3-бис (у-аминопропил) -, 1,3-бис (у-дибутиламипопропил) - и, особенно, 1,3-бис(у-диэтиламинопропил) тетраметилдисилоксана инсекторепеллентная активность и продолжительность действия были наибольшими (97-98%-ная активность в течение 75 сут при дозе 20 г/м2). Это значительно превышает данные для известного эталонного инсекторепеллента ДЭТА (ж-диэтилтолуамид), высокая активность которого (95-100%) сохраняется в течение 20 сут.

Наличие алкоксигрупп у атома кремния в соединениях IV, V позволяет применять их для обработки тканей, которую можно сочетать с отделкой кремнийорганическими гидрофобизаторами [8].

Следует также отметить, что полиорганосилоксаны могут быть использованы в качестве носителей обычных инсекторепеллентов.

.3 Фунгистатическая активность

Ряд кремнийорганических соединений обладает определенной фунгистатической активностью. К ним относятся кремнийсодержащие амиды карбоновых кислот, сульфамиды (C2H5O)3Si(CH2)3NHSO2R, тиолы (R2SiCH2SH)2O и изотиоцианаты R3SiCH2SCN, циклосилтианы, органилфторсиланы R4-nSiFn , фенилэтинил- и бутилэтинилсиланы R3SiC=CR', кремнийорганические ацетиленовые кетоны R3Si(Cs=C)nCOR' и амины R3SiC=CCH2NR'2 изотиоцианатосиланы R4-nSi(NCS)n, пентахлорфеноксисиланы и силоксаны (C6CI5O)nSi(OR)4-n, (C6CI5O)3•SiOSi(ОС6СI5)3, соли кремнийорганических дитиокарбаминовых кислот [(RO)3Si•(CH2)nNHCSS]nM, медь, ртуть, олово, титан, фосфор и мышьяксодержащие органилсиланы, силоксаны и силикаты, (триорганилсилокси)титанатраны, 2-(n-триметилсилр метилфенил) этиламин, 1-имидазолилметилсиланы бензимидазолилалкилсиланы, 4-хинолилампнопропилланы, сульфоны 2-хлор-3-бензотиениламинопропилланов и 3-аминопропилсиланы.

Добавление к питательной среде, зараженной культурами плесени Macrosporium, Cladosporium, 0,3-1,0%-ной C4H9Si•(NCS)3, (CH3)2Si(NCS)2, (C2H5)2Si(NCS)2 или (C2H5)3SiNCS вызывает значительное подавление или даже полное прекращение ее развития на срок до одного года, а также способствует предотвращению поселения на этой среде плесени и бактерии из окружающего воздуха. Никакой зависимости между строением (в частности, числом групп NCS в молекуле) и фунгистатическим действием изотиоцианатосиланов не наблюдается. Фунгистатическое действие органилизотиоцианатосиланов не может быть обусловлено лишь токсичностью, образовавшейся при их гидролизе роданистоводородной кислоты, ибо наиболее легко гидролизующиеся метилтриизотиоцианатосилан и этилтриизотио цианатосилан наименее эффективны. В то же время и наибольее трудно гидролизующиеся трибутилизотиоцианатосилан и дибутилдиизотиоцианатосилан оказываются нетоксичными. По своей фунгицидной активности алкилизотиоцианатосиланы значительно уступают своим органическим аналогам, например, CH2(SCN)2. Алкилизоцианатосиланы R4-nSi(NCO) сходные по строению с изотиоцианатосиланами, фунгицидным действием вообще не обладают.

Изотиоцианатосиланы проявляют заметную фунгицидную активность и в паровой фазе. Так, диметилдиизотиоцианатосилан и диэтилдиизотиоцианато силан уже при концентрации в воздухе 0,2 г/л подавляют рост плесеней Cladosporium, Macrosporium и Tor Lila.

Фунгистатическая активность первичных, вторичных и третичных алифатических и гетероциклических аминов RR'2Si (CH2)nNR"R"' зависит от расстояния между атомами кремния и азота и является наибольшей в случае у-производных (п=3). Наиболее отчетливо это выражено у метилдибутилсилилпроизводных. В случае производных пиперидина, например, минимальная концентрация соединения, подавляющая рост Candida albicans 67/846, увеличивается от

мкг/мл при n=3 до 133 мкг/мл при n=2, а при n=1 никакого эффекта не наблюдается даже при концентрации 400 мкг/мл. Аналогичная картина имеет место при сравнении активности производных пирролидина, которые при n=3 в 10 раз активнее, чем при п=4 [8].

Введение двойной или тройной связи в углеродную цепь, соединяющую атомы кремния и азота, вызывает снижение фунгистической активности 1-(триалкилсилилорганил) пиперидинов.

Метилдибутил(3-аминопропил) силан является наиболее сильным фунгистатиком в ряду аминов CH3R2Si(СН2)3NН2, активность которых в зависимости от природы заместителя R уменьшается в следующем порядке:

H9>C6H13> >С3Н7>С3Н15>С7Н5>С2Н5>С8Н19>СН3

Метилдибутилпроизводное оказывается наиболее активным также в рядах производных диэтиламина, бутиламина, пирролидина, пиперидина и 2-фурфуриламина. Разветвление в бутильной группе приводит к понижению, активности, поэтому соответствующие метилдиизобутилпроизводные проявляют меньшую фунгистатическую активность.

В аналогичном ряду C2H5R2Si(СН2)3NН2 фунгистатическая активность уменьшается ' в другой последовательности

С3Н7>С5Н11> С4Н9> С2Н5

Среди соединений ряда R(C2H5)2Si(CH2)3NH2 наиболее активно диэтиламилпроизводноe

С5Н11>С4Н9>С3Н7>С2Н5>СН3

Фунгистатическая активность триалкил (3-аминопропил) силанов R3Si (СН2)3NН2, содержащих у атома кремния три одинаковых неразветвленных алкильных радикала, в зависимости от природы заместителя R уменьшается в ряду

H9> С3Н7> С5Н11 > С6Н13>С2Н5>СН3

В рядах соединений (СН3)3-n(C4H9)nSi(CH2)3N(С2Н5)2 и (C2H3)3-n(C2H5)nSi(CH2)3N(C2H5)2 с увеличением п (от 1 до 3 в первом случае и от 0 до 2 во втором) фунгистатическая активность по отношению к эпидермофитону и трихофитону увеличивается.

Фунгистатическая активность вторичных аминов ниже активности первичных аминов, но значительно превышает активность третичных аминов. Лишь метилдибутил (3-бутиламино-пропил) силан подавляет рост кандид несколько сильнее, чем метилдибутил (3-аминопропил) силан.

Фунгистатическая активность третичных аминов CH3(C4H9)2Si(CH2)3NR2 в зависимости от строения органических радикалов, связанных с атомом азота, уменьшается в следующем порядке:

(СН2)5> С2Н5> СН3> (СН2)4> (СН2)6> (СН2)2О(СН2)2> С4Н9>

С3Н7. Однако производные дипропиламина и пергидроазепина сильнее действуют на Trichophyton gypseum 4/3, поэтому по отношению к этому грибу ряд активности принимает следующий вид

С3Н7> (СН2)6>, С2Н5> СН3> (СН2)5> (СН2)4> (СН2)2O(СН2)2> С4Н9

Анализ полученных данных показывает, что из исследованных грибов наиболее устойчив к действию кремнийорганических аминов Candida albicans 67/846. Лучшими фунгистатиками по отношению к этому грибу являются метилдигексил (3-диэтпламинопропил) силан (6,7 мкг/мл), диэтиламил (3-аминопропил) силан (7,8 мкг/мл), метилдибутил (З-бутиламинопропил) силан (10,4 мкг/мл) и трибутил (3-амииопропил) силан (15,6 мкг/мл). Однако их активность не достигает активности антибиотика нистатина (3,5 мкг/мл) и 2-(ω-нитровинил) 5-нитрофурана (4,9 мкг/мл).

Ряд кремнийорганических аминов весьма эффективно подавляет рост Epidermophyton Kaufmann-Wolf 41. К ним относятся метилдибутил (3-аминопропил) силан (4,2 мкг/мл), метилдибутил [у-(2-фурфуриламино) пропил]силан (4,2 мкг/мл), 2-хлор-3-[у-(триэтоксисилил) пропиламино] бензо[в]тиофен-1,1-диоксид (4,2 мкг/мл), метилдибутил(3-бутиламинопропил) силан (5,2 мкг/мл). Их активность выше, чем нистатина (6,9 мкг/мл), и приближается к активности гризеофульвипа (2,6 мкг/мл).

Кремнийорганические амины эффективно подавляют рост Trichophyton gypseum 4/3. Сильнее нистатина (7,8 мкг/мл) действуют триэтил[у-(2-диэтиламиноэтилтио) пропил] силан (3,9 мкг/мл), 2-хлор-3-[у-(триэтокснсилил)пропиламино] бензо [в]тиофен-1,1-диоксид (4,2 мкг/мл) и трибутил (3-аминопропил) силан. Активность на уровне нистатина проявляют диэтиламил (3-аминопропил) силан (7,8 мкг/мл), метилдибутил (3-аминопропил) силан (8,3 мкг/мл) и этилдипропил (3-аминопропил) силан (8,3 мкг/мл) [8].

Фунгистатическая активность аминоалкилсиланов не коррелирует с их основностью и, по-видимому, в большей мере определяется их пространственной структурой. Об этом свидетельствуют большая активность узминов, понижение активности при замене n-бутильных групп у атома кремния изобутильными, меньшая активность третичных аминов и кремнийорганических ацетиленовых у аминов. Вместе с тем следует отметить, что активность соединений зависела от суммарного количества углеродных атомов, связанных с атомом кремния. Максимум активности наблюдался при С9 (метилдибутил-, диэтиламил-, трипропил) и С12 (трибутил-, этилдиамил-), а затем при С8 (этилдипропил). Аналогичные зависимости (вероятность активных соединений 75-85%) получены при кибернетическом анализе в режиме активного диалога исследователя с ЭВМ взаимосвязи структуры с фунгистатической активностью кремнийорганических аминов.

Обнаружено также, что ряд 3-аминопропилсилоксанов, например 3-диметиламинопропилтрис (триметилсилокси) силан, подавляет рост Aspergillus niger при концентрации 10 мкг/мл.

Таким образом, варьированием радикалов у атома кремния можно получить кремнийорганические амины как с широким спектром, так и с селективным фунгистатическим действием.

Особое значение приобрело использование кремнийорганических фунгицидов для защиты оптических приборов от разрушения плесневыми грибами в климатических условиях тропиков. Для этого на поверхность материала наносят хемосорбированную полнорганилсилоксановую пленку, обладающую фунгистатическими свойствами, определяющимися присутствием активных групп в органических радикалах, связанных с атомом кремния. Существуют два способа получения таких покрытий.

Первый основан на обработке оптических деталей органилхлорсиланами, содержащими в органическом радикале атом фтора, например: (3,3,3-трифторпропил) трихлорсиланом, бис (3,3,3-трифторпропил) дихлорсиланом, метил (октафторбутил) дихлоренлапом, или триалкоксисилилалкиламмониевыми солями. Образующиеся при этом на поверхности материала фторорганилсилоксановые пленки задерживают рост спор плесневых грибов на протяжении 4 месяцев (в лабораторных условиях), а на некоторых деталях - в течение более полутора лет (в условиях субтропиков).

Второй способ предусматривает покрытие поверхности стекла пленкой полиорганилсилоксана, содержащего функциональные группы (кратные связи, амино-, циано-, эпоксигруппы), способные реагировать с соответствующими органическими, элементоорганическими и неорганическими соединениями с образованием фунгистатически активных покрытий. Так, полисилоксановая поверхностная пленка, содержащая мышьяк и не обрастающая плесневыми грибами в течение 3-6 месяцев, может быть получена после предварительной обработки поверхности стекла

-(оксирапилметокси) пропил (триэтокси) силаном по схеме: Покрытие, образующееся при действии паров йода на стекло, обработанное винилтрихлорсиланом, также задерживает рост плесени в течение 3-5 месяцев.

Особенно надежны пленки β-метокси-α-ацетоксимеркурэтил- силоксана и β метокси-у-ацетоксимеркурпропилсилоксана, получаемые в результате действия метапольмого раствора ацетата ртути на стекло, обработанное винил- или аллилтрихлорсиланом. Они не изменяют оптических свойств стекла, совмещаются с просветляющими и влагозащитными покрытиями и не поражаются плесневыми грибами как в условиях, имитирующих влажные тропики, так и в естественных условиях субтропиков в течение полутора лет.

Для получения устойчивых фунгистатических пленок вместо винил- и аллилтрихлорсилана можно использовать 2-(циклопропил) пропилтрихлорсилан. Триалкил (триорганисилилацилокси) станпаны R3Si (СН2)п COOSnR' и триалкил (триорганилсилилалкилтио) станнаны R3SiCH2SSnR'3 также обладают значительной фунгицидной активностью. Их добавки к полисилоксановой смоле Ф-9 в концентрации 0,1-0,5 % в течение длительного времени препятствовали поражению грибами покрытий на ее основе.

3.4 Бактериостатическая активность

Ряд кремнийорганических соединений обладает определенной бактериостатической активностью. К ним относятся диметил бис (2,4-диоксифенил) силан (СН3)2Si[С6Н3(ОН2)]2, риметил (оксиметил)силан кремнийорганические производные алкенилпиранолов и пиперидолов триметил (гексипил)силан и триметил (фенилэтинил) силан (CH3)3SiC = CR (R = C4H9, С6Н5), кремнийорганические ацетиленовые амины

R3SiC=CCH2NR'2, диалкиламииоалкиловые эфиры кремнийсодержащих карбоновых кислот R3SiC6H4COOCH2СН2•NR2•HCI, кремнийсодержащие аминокислоты R3SiCH2•(CH2)n)NHCHRCH2COOH, кремнийсодержашие эфиры N-азиридинилкарбоновых кислот (RO)3Si(СН2)3ООССН2СН2• •NCH2CH2, циклосилтианы (R2SiS)n, триалкил силаны R3Si(CH2)nSCH2NR'2, триалкил станнаны R3SiCH2SSnR3, триалкил станнаны R3Si’(CH2)nCOOSnR3, ртуть и фосфорсодержащие силоксаны, пентахлорфеноксисиланы (C6CIO)nSiR4-n,(CH2)n[Si(ОС6СI)3]2, комплекс метилсиликоната калия с салициловой кислотой, триалкилсилилфенетиламины R3Si(СН2)nC6Н4СН2СН2NН2 (л=0,1), 4-хинолиламиноалкилсиланы, 9-акридиламиноалкилсиланы, 1-имидазолилметилсиланы, 1-силатрамы, 1-силатраны, 3-амипопропилсиланы и силоксаны, кремнийсодержащие аммониевые соли и кремнийорганические производные хлорамфеникола, пенициллина и линкомицина [8].

Введение органилсилильных групп в молекулы органических соединений в ряде случаев повышает их бактериостатическую активность. Так, например, бис(оксифенил)диалкилсиланы обладает большей бактериостатической активностью по отношению к S. aureus, чем фенол. Введение триметилсилильной и триметилсилилметильной групп в параположение фенилэтиламина в несколько раз повышает его активность по отношению к.S. aureus и Е. coli (бактериостатическое действие при этом все же остается невысоким - эффективные дозы не превышают 100 мкг/мл). Моно- и бистриметилсилиловые эфиры хлорамфеникола более активны по отношению к Paslereulla mullocida, чем хлорамфеникол. Кроме того, они не столь горьки. Замещение ацетиленового водорода N-пропаргилпиперидина триэтилсилильной группой вызывает повышение туберкулостатической активности соединения. Например, минимальная подавляющая концентрация для лекарственночувствительного штамма Ravenel понижается с 50 до 12,5 мкг/мл.

Значительно сильнее на М. tuberculosis действуют гидрохлориды метилдибутил (3-диэтиламинопропил) силана и метилдибутил(3-пинеридинопропил) силана. Минимальная концентрация, подавляющая лекарственно-резистентный штамм D, для этих соединений составляет 2,34 мкг/мл, что в 10 раз превышает активность антибиотика стрептомицина и в 3,7 раза - противотуберкулезного препарата тубазида. В связи с быстрым развитием резистентности у туберкулезных бактерий к различным антимикробным препаратам обнаруженная противотуберкулезная активности кремнийорганических аминов открывает новые возможности в борьбе с этим заболеванием.

Бактериостатическая активность алифатических и гетероциклических кремнийорганических аминов RR`2Si (CH2)n NR"R'", так же, как и фунгистатическая активность, зависит от расстояния между атомами азота и кремния и является наибольшей в случае у-производных (п=3). Например, в случае метилдибутилсилилалкилпроизводных пиперидина минимальная концентрация соединения, подавляющая рост Staphylococcus aureus haemolyticus 209, увеличивается от 2,1 мкг/мл при п=3 до 133,3 мкг/мл при п=2 и 266,6 мкг/мл при п=1. Бактериостатическая активность этиленовых и ацетиленовых пирролидино- и пиперидинопроизводных, в отличие от фунгистатической, выше, чем у соответствующих алкильных производных.

По отношению к Staphylococcus aureus haemolyticus 209 зависимости активности от природы радикалов, связанных с атомом кремния, близки к тем, которые наблюдались при исследовании фунгистатической активности Бактериостатическая активность в различных рядах соединений в зависимости от R меняется в следующем порядке:

для CH3R2SiCH2CH2CH2NH2

С6H13>С4H9>С3Н7, С7Н15>С2Н5>С9Н19>С6Н11 СН3;

для CH3R2SiCH2CH2CH2NC5H10

С4Н9>С5Н11 >С3Н7>С2Н5>СН3;

для C2H5R2SiCH2CH2CH2NH2

С3Н7, С4Н9>С6Н5>С5Н11 С2Н5;

для (C2H5)2RSiCH2CH2CH2NH2

С5Н11>С4Н9, С3H7>С2Н5.

Обращает на себя внимание порядок изменения бактериостатической активности соединений R3Si(СН2)3Н2, отличающийся от ряда фунгистатической активности: C5H11> C6H13> C3H7> С4Н9> С2Н5.

Хорошей активностью по отношению к S. aureus haemolyticus 209 обладают третичные амины - 3-(метилдибутилсилил) пропилпроизводные пиперидина (2,1 мкг/мл) и диэтиламина (1,1 мкг/мл), что находится па уровне антибиотика метициллина (1,3 мкг/мл). Бактериостатическая активность других третичных кремнийорганических аминов в зависимости от характера радикала, связанного с атомом азота, уменьшается в следующем ряду

С2Н5> (CH2)5> (СН2)4> С4Н9> СН3> (СН2)6> С3Н7, (СН2)2O(СН2)2.

Более активны гидрохлориды бис(3-аминопропил) силанов типа R[(СН3)2Si(CH2)3NH2-НСI]2, где R=(CH2)n с n=1-3 или C6H4. Так, минимальная ингибирующая концентрация 1,2-бис (3- аминопропилдиметилсилил) этана составляет лишь 0,13 мкг/мл, а для аналогичного 1,3-производного пропана - 0,26 мкг/кг. Однако эти соединения неактивны по отношению к Вас. mycoides. Некоторое бактериостатическое действие на последние оказывают метилдигексил(3-аминопропил) силан (2,5 мкг/мл), метилдигексил (3-диэтиламииопропил) силан (7,8 мкг/мл) и этилдипропил(3-аминопропил) силан (8,3 мкг/мл).

По отношению к грамотрицательным бактериям Escherichia coli, Proteus vulgaris и Pseudomonas aeruginosa кремнийорганические амины значительно менее активны. При действии на Е. coli лишь у метилдибутил (3-аминопропил) силана и метилдиэтокси (3-амипопропил) силана минимальная ингибирующая концентрация достигает соответственно 5,2 и 10,4 мкг/мл. Несколько более активны некоторые диамины, а по патентным данным, 1,3,3,3-тетраметил-1- (2`-метил-3'-метил- аминопропил) дисилоксан-1-ол задерживает рост Е. coli и Ps. aeruginosa при концентрации 0,01 мкг/мл. Минимальная концентрация триэтил (2-триэтоксисилилпропиопоилокси) стапиапа, подавляющая рост Е. coli, составляет 0,4 мкг/мл, a Proteus vulgaris - 0,6 мкг/мл. Метилдиэтил (диэтиламинометилтиометил) силан и ряд других соединений подобной структуры R3Si(CH2)nSCH2NR'2 активны по отношению к возбудителям брюшного тифа 5. typhi abdotninales и дизентерии Shigella sonnei (0,7 мкг/мл) [9].

Кремнийорганические аммониевые соли, содержащие алкокси- или силоксигруппы у атома кремния, можно использовать для создания антимикробных покрытий на стекле, тканях и других материалах. Например, при обработке стекла, стекловолокна, шерстяных, хлопчатобумажных, льняных, полиэфирных, акрилатных и других тканей, кожи, дерева, резины, алюминия и нержавеющей стали раствором хлористого 3-(триметоксисилил)пропилметилоктадециламмония на их поверхности образуется антибактериальная силоксановая пленка, надежно защищающая поверхность этих материалов от поражения грамположительными бактериями Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Bacillus subtilis, грамотрицательными бактериями Salmonella choleraesuis, Salmonella typhosa, Escherichia coli, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa, Aerohacter aerogenes, а также различными грибами (Aspergillus niger, Aspergillus verrucaria, Penicillium funiculosum, Trichophyton interdigital, Cephalodiscus fragrans, Candida albicans) и водорослями (Cyanophyta: Oscillatoria; Chrysophyta; Chlorophyta: Protococcus). Применение для обработки поверхности меченной ИС кремнийорганической аммониевой соли показало, что антимикробная активность определяется соединением, связанным с поверхностью, а не медленным удалением его в окружающую среду. Антимикробная активность поверхности стекла и тканей, обработанных этим кремнийорганическим препаратом, сохранялась после многократных стирок водой.

Большое количество других исследованных кремнийорганических V, р- и у-аминов, аминоспиртов, фталимидов, мочевин, изоцианатов, карбаматов и аминокислот бактериостатической активностью практически не обладает.

3.5 Регулирование роста растений

Метил (галогенметил) диалкоксисиланы и метил (хлорметил)- дигалогенсиланы ХnСН3-n(СН3)SiY2, где Х=СI, Вr, I, a Y=CH3O, С2Н5О, i-С3Н70, CI, F, проявляют сильное гербицидное действие на одно- и двудольные растения как при обработке почвы перед прорастанием семян, так и при опрыскивании растений.

Из этих соединений наиболее активны хлорметилпроизводные (X=CI), менее активны - йод- и бромпроизводные. Природа заместителей Y, связанных с атомом кремния, почти не влияет на эффективность гербицидного действия. Это и понятно, так как при всех значениях Y гидролиз в почве приводит к образованию одних и тех же силанолов или растворимых в воде олигомеров HО[XCH2Si(CH3)O]nH (возможно, n=1-3), которые, по-видимому, и обладают гербицидной активностью (соответствующие полисилоксаны на растения практически не действуют).

При обработке почвы метил(хлорметил)диэтоксисиланом семена двудольных растений прорастают и нормально образуют первые листья.

Однако затем листья приобретают коричневую окраску, становятся уродливыми и в ряде случаев опадают. При опрыскивании двудольных растений метил (хлорметил) диэтоксисиланом, диспергированным вводе, рост растений затормаживается, листья желтеют и опадают. В некоторых случаях растения погибают. Однодольные растения (трава, ячмень, пшеница) в результате такой обработки также желтеют, и их рост останавливается [11].

Подобные же хлорметилпроизводные, содержащие у атома кремния одну или три алкоксигруппы, никакой гербицидной активностью не обладают. Не активны также 3-хлорпропилтриметоксисилан, метил (1,2-дихлорэтил) диметоксисилан, метилтриметоксисилан, метилтрихлор-и диметилдихлорсилан. В то же время соединения с двумя или тремя бромметильными группами R4-nSi (СН2Вr) и (n=2,3) проявляют гербицидную активность даже в том случае, когда атом кремния связан только с алкильными или арильными группами.

Эффективными стимуляторами роста различных растений (цитрусовых, томатов, Hevea brasiliensis) являются 2-галогенэтилсиланы XCH2CH2SiY(OR)2, где Х=СI, Вr, I; Y=OR', SR'; R, R'=алкил, циклоалкил, аралкил, арил, ацил, способные образовывать этилен в результате β распада, Например, применение 2-хлорэтилтрис(4'-метоксибензилокси) силана в концентрации 0,2% в начале созревания помидоров увеличило урожай на 70%. 2-Хлорэтилтриалкоксисиланы увеличивают выход каучука, получаемого от каждого дерева Hevea brasiliensis в течение 7 недель, в среднем на 160-190%. Аналогичным действием обладают 2-замещенные триорганилэтилсиланы, содержащие в β-положении по отношению к атому кремния триорганиламмомвую, диорганилфосфатную или диорганилсульфониевую группу. Эти β-замещенные кремнийорганические соединения имеют определенные преимущества по сравнению с известным фосфорорганическим стимулятором этрелем (2-хлорэтилфосфоновая кислота): большие активность и продолжительность действия на образование латекса, меньшую токсичность, повышенную липофильность, препятствующую смыванию препарата дождем. Кроме того, возможность широкого варьирования радикалов у атома кремния позволяет находить наиболее подходящий стимулятор этого типа для каждого вида растений.

Заметной гербицидной активностью обладают также тримeтилэтинилсилан (СН3)3SiС=СH, триметиленлилирониоловая кислота (CH3)3SiC=CCOOH, эфиры триалкилсилилметил (диалкиламиноэтил) малоновой кислоты R3SiCH2C(COOR/)2• CH2CH2NR"2, N-алкил-N-триметил силилметил-5-амино-2-алкоксибензиламины,4-[у-(триметилсилил) пропиламино]-7-фторхинолин, 2-бензимидазолилалкилсиланы и 5-метил-5-иитро-1,3-ди(триметилсилилметил) гексагидропиримидин. Введение силатрановой группировки в молекулы индолилуксусной или парахлорфеноксиуксусной кислот усиливает стимуляцию ими роста растений и пролонгирует ауксиновый эффект [13].

Некоторые алкоксисиланы оказались пригодными для подавления развития фитопланктона при «цветении» водоемов. Тетраэтоксисилан, винитриэтоксисилан и 3,3,3-трифторпропенил-1-метилдиэтоксисилан в концентрации 0,01 мг/л подавляют развитие клеток зеленых водорослей Scenedesmus quadricauda и Chlorella vulgaris на 93-96% в течение 15 дней. После этого численность водорослевых клеток увеличивается, но Не достигает первоначального уровня. 100%-ная гибель водорослей в течение 30 дней при действии этих кремнийорганических соединений наблюдается лишь при концентрациях 1-5 мг/л. Указанные алкоксисиланы в отличие от многих других альгицидов, применяемых для борьбы с «цветением» водоемов, при концентрациях 0,01-1 мг/л не влияют на выживаемость зоопланктона (Dafnia magna) и моллюсков (Liтпаеа stagnalis), что является их преимуществом при регулировании численности зоо- и фитопланктона в водоемах [13].

Вместе с тем следует отметить, что диатомовые водоросли Navicula pelliculosa могут быть культивированы на тетраэтоксисилане как единственном источнике кремния.

Тетраэтоксисилан в концентрации 0,1-1 мг/л подавляет рост различных представителей водорослей Chlorophyta, Cyanophyta и Crysophyta. Значительно более сильным альгицидным действием обладают хлориды 3-(триметоксисилил)пропилдиметилал- киламмония. Обработка поверхности стекла или тканей хлоридом 3-(тримстоксисилил) пропилдиметилоктадецил- аммония создает на их поверхности прочное альгицидное покрытие, препятствующее их обрастанию водорослями Oscillatoria borneti, Anabaena cylindrica, Selenastrum gracile, Pleurococ- cus sp., Gonium sp. и Volvox sp. Такая обработка фильтров из ацетата целлюлозы эффективно препятствовала проникновению водорослей в аквариум [14].

Полидиметилсилоксановые жидкости могут быть использованы в качестве антитранспирантов, препятствующих потере воды различными растениями (подсолнечником, сосной, елью, сахарным кленом, рябиной) в результате испарения. При этом эффективно действуют полидиметилсилоксаны с триметилсилильными концевыми группами (СН3)3SiO[(CH3)2SiO]nSi(СН3)3, содержащие от девяти до пятнадцати днметилсилоксигрупп, с максимумом активности при n=11. Аналогично действуют циклополисилоксаны, содержащие более девяти днметилсилоксигрупп, и линейные силоксандиолы. Обработка трехлетних Acer saccharum 5%-ной эмульсией полидиметилсилоксановой жидкости XF-4-3561 (Dow Corning) уменьшает испарение на 70% в течение 7 дней, а у Pinus resinosa даже на 90% более чем 10 дней, в то время как у Fraxinus americana при концентрации силоксана 1-10% испарение уменьшается лишь в течение одного дня. Обработка 3%-ной эмульсией силоксана снижает содержание хлорофилла и задерживает рост новых иголок у Pinus resinosa, а при использовании 50%-ной эмульсии все деревья погибли. Следовательно, применение полисилоксановых антитранспирантов требует соблюдения осторожности, правильно выбранной концентрации и предварительного определения токсичности в более продолжительных экспериментах [15, 16].

Механизм действия полисилоксановых антитранспирантов не может быть связан ни с образованием водонепроницаемой полисилоксановой пленки на поверхности листьев, пи с влиянием на метаболизм в листьях, ни с отражением падающего света, понижающим температуру листьев.

Такие пленки, задерживая жидкую воду, пропускают ее пары в 60 раз лучше, чем молекулы кислорода. Кроме того, полисилоксаны, имеющие низкое поверхностное натяжение, могут проникать в листья и, возможно, действовать на мезофильные клетки, препятствуя испарению воды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе рассмотрены различные кремнийорганические соединения, представляющие собой биологически активные соединения, охарактеризованы виды их биологической активности.

Кремний - один из важнейших элементов, который выполняет самую активную роль в жизненных процессах. Согласно выводам биохимиков, Кремний используется в организме человека восьмикратно, участвуя в различных промежуточных реакциях, как катализатор, "энергодатель", обеспечивая жизнь. После восьмикратного использования Кремний выводится. Если в организме содержание этого вещества не пополняется за счет пищи и воды, жизнь затухает в нем. Основная роль Кремния в организме человека участие в химической реакции, которая скрепляет маленькие субъединицы волокнистых тканей организма (коллагена и эластина) вместе, придавая им силу и упругость. Также он принимает непосредственное участие в процессе минерализации костной ткани. Кроме того, кремний вместе с белковыми структурами способствует образованию ферментов, аминокислот, гормонов; необходим для усвоения человеком кальция, фосфора, жиров, хлора, фтора, натрия, серы, алюминия, марганца, молибдена, кобальта и многих других элементов; влияет на проводимость нервных волокон и функцию некоторых структур головного мозга; подпитывает энергией мозжечок, который отвечает за контроль и координацию наших движений и равновесие.

Возникновение многих патологических процессов, в том числе рака, атеросклероза, туберкулеза, диабета, зоба, некоторых дерматитов, камней в мочевыводящих путях, связано с нарушением обмена в организме соединений кремния.

Кремний укрепляет сосудистую стенку, играя важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Он формирует соединительную и эпителиальную ткани, обеспечивая им прочность и эластичность; также, требуется для процесса формирования костей; способствует биосинтезу коллагена и поддержанию здорового вида ногтей, кожи, волос.

Кремний, являясь биофильным элементом, позитивно влияет на рост и развитие растений. Основной его функцией можно считать адаптогенное действие к различным стрессам как абиотическим, так и биотическим.

Кремнийорганические соединения обладают бактерицидными, инсекцецидными и фунгицидными свойствами, обладают бактериостатической, регулирующей рост растений активностью.

Синтез природных аналогов, а так же синтез новых кремнийорганических соединений является очень перспективным, так как данное направление научных исследований открывает новые возможности для фармакологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самсонов, Г.В. Силициды и их использование в технике / Г.В. Самсонов. - Киев, АН УССР, 1959.- 204 с.

2. Voronkov, M.G. Pure Appl. Chem. 13, 35 (1966).

3. Voronkov, M.G. Biological activity of silatranes / M.G. Voronkov, In: Biochemistry of silicon and related problems, pp.395-433. New York: Plenum Press, 1978

4. Воронков, М.Г. Кремний в живой природе / М.Г. Воронков, И.Г. Кузнецов. - Новосибирск: Наука, 1984. - 157 с.

5. Кремний и его соединения: учебн.-метод. указания для студентов биол. фак отд-ний «Химия и биология», «Биология и химия» / [сост.: Н.С. Ступень, В.В. Коваленко]; Брест. гос. ун-т им. А.С. Пушкина, Каф. химии. - Брест: БрГУ, 2010. - 43 с.

. Воронков, М.Г. Удивительные элементы жизни / М.Г. Воронков, И.Г. Кузнецов - Иркутск, 1983.- 107 с.

7. Алешин, Н.Е. О биологической роли кремния у риса / Н.Е. Алешин // Вестник с.-х. науки. 1988. №10. С. 77-85.

8. Воронков, М.Г. Кремний и жизнь. Биохимия, фармакология и токсикология соединений кремния / М.Г. Воронков, Г.И. Зелчан, Э.Я. Лукевиц. - Рига: Зинатне, 2008. - 588 с.

9. Потатуева, Ю.А. О биологической роли кремния / Ю.А. Потатуева // Агрохимия. 1968. № 9. С. 111-116

10. Аллер, Л.Х. Распространенность химических элементов / Л.Х. Аллер. - М.: Изд-во иностранной литературы, 1963. - 357 с.

11. Аммосова, Я.М. Кремнезем в системе почва-растение / Я.М. Аммосова и др. // Агрохимия. 1990. №10. С. 103-108.

. Баранов, А.В. Влияние кремния на рост, развитие и продуктивность яровой пшеницы при различных условиях минерального питания и водообеспечения: Автореф. дис. канд. биол. наук. - М., 2011 23 с.

. Айлер, Р.К. Коллоидная химия кремнезема и силикатов / Р.К. Айлер. - М., 1959, гл. IX. - 261 с.

. Гладкова, К.Ф. Роль кремния в фосфорном питании растений / К.Ф. Гладкова // Агрохимия. 1982. - N 2. - С. 133-144.

. Попова, A.A. О роли силикатов в жизни растений / A.A. Попова // С/х за рубежом. растениеводство. 2011. - N 11. - С. 35-37.

. Потатуева, Ю.А. О биологической роли кремния / Ю.А. Потатуева // Агрохимия. - 2008. - N9. - С. 56-63.