

УДК 615.177/779+547.558.5

ХИМИЯ

Э. Я. ЛУКЕВИЦ, член-корреспондент АН СССР М. Г. ВОРОНКОВ

3-(АМИНОАЛКИЛ)-СИЛАНЫ — НОВЫЙ КЛАСС АНТИМИКРОБНЫХ ВЕЩЕСТВ

Кремнеорганические соединения, обладающие эффективным фунги-статическим и бактериостатическим действием, до сих пор не были известными (1). Учитывая высокую биологическую активность ряда азотсодержащих кремнеорганических соединений (1-3), фунгистатическую активность некоторых органических аминов (4), а также не разработавшуюся у микроорганизмов резистентность к токсичным для них органических производных кремния, мы полагали, что среди С-триалкилсилилпроизводных алифатических аминов могут найтись вещества, обладающие анти-микробным действием. И действительно, нами найдено, что гидрохлориды метилдIBUTИЛ-(3-диэтиламинопропил)-силана и метилдIBUTИЛ-(3-пипери-динопропил)-силана проявляют *in vitro* туберкулостатическую активность к *M. tuberculosis* (табл. 1). При этом минимальная концентрация, подавляющая лекарственнорезистентный штамм D составляет 2,34 мкг/мл, что в 10 раз превышает активность антибиотика стрептомицина и в 3,7 раза тубазида. Учитывая быстрое развитие резистентности у туберкулезных бактерий к различным антимикробным препаратам, обнаруженная противотуберкулезная активность N,N-дизамещенных 3-аминопропилтриалкилси-ланов открывает новые возможности в борьбе с этим заболеванием.

Интересно, что туберкулостатическим действием обладают некоторые пропаргиламины и их С-триалкилсилильные производные (табл. 1), однако их активность выражена значительно слабее.

Ряд С-триалкилсилильных производных алифатических аминов весьма эффективно подавляет рост патогенного гриба *Epidermophyton Kaufmann-Wolf* 41. При этом активность метилдIBUTИЛ-(3-аминопропил)-силана (4,2 мкг/мл) выше, чем у антибиотика нистатина (6,9 мкг/мл) и приближается к активности гризеофульвина (2,6 мкг/мл). Это же соединение в концентрации 8,3 мкг/мл подавляет рост *Trichophyton gypsum* 4/3. Еще более активен трибутил-(3-аминопропил)-силан (5,2 мкг/мл), антимикробное действие которого выше, чем у нистатина (7,8 мкг/мл).

Хорошей бактериостатической активностью по отношению к *Staphylococcus aureus haemolyticus* 209 — на уровне метициллина (1,3 мкг/мл) — обладают метилдIBUTИЛ-(3-диэтиламинопропил)-силан (1,1 мкг/мл) и метилдIBUTИЛ-(3-пиперидинопропил)-силан (2,1 мкг/мл).

При исследовании более 100 С-триалкилсилилзамещенных алифатических и гетероциклических аминов нами впервые установлены зависимости между их строением и антимикробной активностью.

Антимикробная активность С-триалкилсилильных производных третиных алифатических и гетероциклических аминов зависит от расстояния между атомами азота и кремния и является наибольшей в случае γ -замещенных ($n=3$). Наиболее отчетливо это проявляется в ряду метилдIBUTИЛсилильных производных (табл. 2). В случае производных пиперидина, например, минимальная концентрация соединения, подавляющая рост *Candida albicans* 67/846, увеличивается от 25 мкг/мл при $n=3$ до 133 мкг/мл при $n=2$, а при $n=1$ антимикробного эффекта не наблюдается даже при концентрации 400 мкг/мл.

Таблица 1

Туберкулоостатическая активность (в мкг/мл) С-триалкилсилильных производных третичных аминов

Соединение	Число опытов	M. tuberculosis		
		лекарственно-чувствительные H ₃ R _v	Ravenel	лекарственно-резистентные D
HC≡CCH ₂ NC ₅ H ₁₀ ·HCl	3	50,00	50,00	50,00
(C ₂ H ₅) ₃ SiC≡CCH ₂ NC ₅ H ₁₀ ·HCl	4	37,50	12,50	37,50
CH ₃ (C ₄ H ₉) ₂ Si(CH ₂) ₃ NC ₅ H ₁₀ ·HCl	6	1,17	1,17	2,34
CH ₃ (C ₄ H ₉) ₂ Si(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl	12	4,69	3,12	2,34
Стрептомицин	10	1,38	1,39	23,33
Тубазид	10	0,13	0,09	8,75

Таблица 2

Антимикробная активность (в мкг/мл)
метилдибутил-(пиперидиноалкил)-силанов
CH₃(C₄H₉)₂Si(CH₂)_nNC₅H₁₀

n	Тест-микроб				
	Candida albicans 67/846	Epidermophyton Kaufmann - Wolf 41	Trichophyton gypseum 4/3	Staphylococcus aureus haemolyticus 209	Bac. mycoides 675
1	>400	>400	200	266,6	266,6
2	133	66,7	66,7	133,3	133,3
3	25	12,5	25	2,1	33,3
4	250	250	333	>500	333

Таблица 3

Антимикробная активность (в мкг/мл)
триэтил-(пиперидиноорганил)-силанов (C₂H₅)₃SiXCH₂NC₅H₁₀

X	Тест-микроб				
	Candida albicans 67/846	Epidermophyton Kaufmann - Wolf 41	Trichophyton gypseum 4/3	Staphylococcus aureus haemolyticus 209	Bac. mycoides 675
CH ₂ CH ₂	133	25	33,3	133,3	133,3
CH=CH	133	66,7	66,7	5,2	83,3
C≡C	133	100	100	33,3	33,3

Введение двойной и тройной связи в углеродную цепь, соединяющую атомы кремния и азота, уменьшает фунгистатическую активность N-(триалкилсилилалкил)-пиперидинов. Бактериостатическая активность этих же непредельных аминов выше, чем у предельных аналогов (табл. 3). В ряду CH₃R₂Si(CH₂)₃NH₂ наиболее сильным фунгистатиком является метилдибутил-(3-аминопропил)-силан (табл. 4). Активность этих соединений в зависимости от характера заместителя уменьшается в следующем порядке:



Метилдибутилсилилзамещенные оказываются наиболее активными и в рядах производных пирролидина и пиперидина. Разветвление в бутильной группе понижает активность.

Т а б л и ц а 4

Антимикробная активность (в мкг/мл)
метилдиалкил-(3-аминопропил)-силанов $\text{CH}_3\text{R}_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

R	Тест-микроб				
	Candida albicans 67/846	Epidermophyton Kaufmann — Wolf 41	Trichophyton gypseum 4/3	Staphylococcus aureus haemolyticus 209	Vac. mycooides 675
CH_3	>200	>83,3	>83,3	>300	>300
C_2H_5	>200	100	100	133,3	133,3
C_3H_7	33,3	33,3	33,3	33,3	66,6
C_4H_9	16,7	4,2	8,3	16,6	33,3
<i>iso</i> - C_4H_9	16,7	41,7	41,7	15,2	15,2
C_5H_{11}	50	66,7	33,3	>266	>266
C_7H_{15}	133	66,7	133	33,3	33,3
C_9H_{19}	167	125	250	250	125

Т а б л и ц а 5

Антимикробная активность (в мкг/мл)
триалкил-(3-аминопропил)-силанов $\text{R}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$

R	Тест-микроб				
	Candida albicans 67/846	Epidermophyton Kaufmann — Wolf 41	Trichophyton gypseum 4/3	Staphylococcus aureus haemolyticus 209	Vac. mycooides 675
C_2H_5	200	66,7	66,7	533	533
C_3H_7	41,7	13,8	13,8	70	14
C_4H_9	15,6	10,4	5,2	333	333
C_5H_{11}	66,7	50	50	16,6	16,6
C_6H_{13}	133	200	100	66,6	133,3

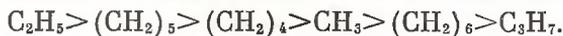
Фунгистатическая активность соединений типа $\text{R}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ (табл. 5), содержащих три одинаковых *n*-алкильных заместителя у атома кремния, убывает в ряду:



Фунгистатическая активность третичных кремнеорганических аминов типа $\text{CH}_3(\text{C}_n\text{H}_{2n+1})_2\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{NR}_2$ в зависимости от природы углеводородных радикалов, связанных с атомом азота, уменьшается в следующем порядке изменения R_2 :



Ряд бактериостатической активности имеет несколько иной вид:



Таким образом, антимикробная активность *S*-триалкилсилильных производных алифатических и гетероциклических аминов не коррелируется с их основностью, а в какой-то мере определяется пространственной структурой. Нахождение нового класса структурно-специфичных антимикробных веществ позволяет надеяться, что путем широкого варьирования заместителей у атомов кремния и азота удастся создать антимикробные средства как избирательного, так и широкого спектра действия.

За определение антимикробной активности выражаем благодарность А. Я. Зиле.

Институт органического синтеза
Академии наук ЛатвССР
Рига

Поступило
23 XI 1973

Иркутский институт органической химии
Сибирского отделения Академии наук СССР

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, Э. Я. Лукевич, Кремний и жизнь, Рига, 1971.
² М. Г. Воронков, Вестн. АН СССР, № 10, 48 (1968). ³ М. Г. Воронков, Вестн. АН СССР, № 11, 58 (1972). ⁴ J. W. Eckert, M. L. Rahm, M. J. Kolbezen, Agr. Food Chem., v. 20, 104 (1972).