

COMPOSES DU SILICIUM BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

M. G. VORONKOV

Institut de Synthèse organique de l'Académie des Sciences de Lettonie, Riga, U.S.S.R

La présente communication a pour but d'attirer l'attention des spécialistes de la Chimie organosiliciée sur un nouveau domaine très important et très intéressant de cette science. Il s'agit de composés du silicium ayant une action spécifique sur les organismes vivants, ou encore, jouant un rôle fondamental dans les processus de la vie.

On considère couramment dans la science contemporaine que les dérivés organiques et minéraux du silicium sont biologiquement inertes. Ceci n'est pas étonnant car si ce n'était le cas, ces composés et leurs dérivés n'auraient pas reçu une aussi large application pratique. C'est qu'ils se trouvent constamment ou très souvent en contact direct avec l'organisme humain. Quant aux dérivés naturels du silicium, pratiquement tous les êtres vivants de la terre les cotoient. C'est pourquoi on ne compte pas le silicium au nombre des éléments macro- et oligobiogènes¹ et l'on considère habituellement qu'il ne joue aucun rôle important dans les processus de la vie des êtres supérieurs et de l'homme. En fait, il est loin d'en être ainsi.

Les données accumulées à l'heure actuelle par la science, ne permettent plus de douter que le silicium n'est pas seulement l'un des éléments fondamentaux du monde de la nature morte. C'est environ une dizaine de milliards de tonnes de silicium qui participent au cycle d'existence de la matière vivante². Cet élément entre (parfois, il est vrai, en quantité insignifiante) dans la composition de tous les organismes végétaux et animaux, dont l'existence sans lui, serait impossible²⁻¹⁵.

Les composés du silicium jouent un rôle particulièrement important pour de nombreux êtres vivants faisant partie du stade d'évolution le plus bas (bactéries silicatées, algues simples, plantes cryptogames, etc...) dans l'organisme desquels on les trouve en très grande quantité. Le silicium joue également un rôle important pour beaucoup de plantes supérieures, ayant même reçu le nom de "siliciées", du fait de leur forte teneur en silicium. Les composés du silicium remplissent également des fonctions très importantes dans les organismes d'animaux supérieurs et de l'homme bien que dans la majorité de leurs organes la teneur en cet élément soit relativement faible. Les composés du silicium existent sous trois formes essentielles dans les tissus des êtres humains et des animaux⁶⁻²⁷.

(1) Des composés minéraux, solubles dans l'eau et pouvant traverser les parois des cellules, s'éliminant facilement de l'organisme. A cette série se rapportent l'acide orthosilicique et les ortho et oligoions des acides siliciques.

(2) Des dérivés organosiliciés et des complexes contenant le groupe Si-O-C, solubles dans les solvants organiques. Font partie de cette classe les

éthers ortho et oligosiliciés des hydrocarbures, des protéines, de la cholestérine et d'autres stérines, de la choline, des lipides et des phospholipides. L'existence de composés renfermant la liaison Si-N-C est également possible. La présence de composés organosiliciés renfermant la liaison Si-C n'a pas été décelée dans les organismes des animaux supérieurs et des hommes, mais ils ont été trouvés dans les bactéries *Proteus mirabilis*.²⁸

(3) Des polymères siliciés insolubles. Les acides polysiliciés, la silice amorphe, les silicates insolubles et le quartz en font partie. La surface de ces polymères est toujours recouverte dans les organismes par une couche chimisorbée de composés organiques, contenant des groupes hydroxyles ou aminés.

Actuellement il a été solidement établi que les dérivés du silicium sont indispensables pour les tissus épithéliaux et conjonctifs auxquels ils confèrent en particulier une solidité, une élasticité et une imperméabilité. On suppose même que les dérivés du silicium jouent un rôle essentiel dans tous les processus métaboliques de la matière vivante, particulièrement dans celui des lipides; ils participent sans doute aussi à la dynamique du plasma vivant par la variation du potentiel de surface des cellules. On suppose également que les composés du silicium participent aux processus d'oxydation et entrent dans la composition des diastases en tant que coferments.

Ainsi la présence des composés du silicium dans les organismes est, non seulement normale mais aussi indispensable. Bien plus les tissus vivants manifestent une affinité déterminée à l'acide silicié ("Silicotropie"). Le métabolisme des composés siliciés dans les cellules de l'organisme est sans doute conditionné par l'efficacité de ferments particuliers.

Beaucoup de processus pathologiques dont le cancer, l'artériosclérose, la tuberculose, le diabète, le goître, certaines dermatites, les calculs dans les voies urinaires etc. . . sont liés à une perturbation de l'échange des composés siliciés. Ces derniers jouent dans l'organisme un rôle protecteur important, augmentant ses fonctions d'auto-défense et ses facultés de désintoxication. Cela est dû en partie au fait que les composés siliciés facilitent l'élimination par l'urine des métabolites, de dérivés étrangers et toxiques et servent de barrière, freinant l'évolution des processus dégénérateurs⁹ et intensifiant la biosynthèse du collagène²⁹.

Tout ce qui vient d'être dit permet de supposer que par voie de régulation de l'échange du silicium, par introduction ou élimination de l'organisme de composés bien déterminés de cet élément, on réussira à obtenir des succès sensibles dans la guérison d'une série de maladies et dans la lutte contre la vieillesse. Les premiers essais effectués dans cette optique furent réalisés il y a déjà longtemps bien que n'étant pas toujours satisfaisants. Il faut expliquer leur activité insuffisante par l'assortiment extrêmement étroit des composés du silicium que l'on a tenté d'utiliser dans des buts thérapeutiques (acide silicié, silicates de Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, kaoline, talc.)³⁰⁻⁵⁵. Tous ces composés minéraux sont insolubles ou dégagent au contact du suc gastrique un acide silicié insoluble ce qui fait qu'ils sont difficilement assimilés par l'organisme.

En même temps, les eaux minérales riches en composés siliciés solubles (20-80 mg/l SiO₂) se distinguent par leur activité physiologique élevée et sont depuis longtemps utilisées dans les stations thermales⁵⁶. Elles ont

une propriété sympathomimétique, agissant positivement sur le muscle cardiaque, accroissent fortement l'activité et le rythme cardiaque, freinent la fonction motrice de l'intestin grêle, accroissent le pouvoir de travail des muscles du squelette, augmentent sensiblement l'activité de l'épithélium à cils vibratils de l'oesophage, etc. . . Les eaux minérales riches en silicium augmentent non seulement l'équilibre positif du silicium dans l'organisme, mais modifient également considérablement l'état fonctionnel du foie, de l'estomac et des reins. Elles intensifient l'efficacité des ferments oxydants du foie augmentent la teneur en adrénaline dans les glandes surrénales, celle de noradrénaline et des produits d'oxydation des catécholamines dans le muscle cardiaque, de même qu'elles agissent d'une façon bénéfique, sur le système nerveux végétatif. Les eaux minérales siliciées sont largement utilisées pour soigner la diatèse urique et les inflammations du système urino-génital etc. . .

Dans la première partie de notre siècle on commença à soigner la tuberculose et certaines autres maladies à l'aide de différents esters de l'acide orthosilicié. On utilisa en particulier le dérivé préparé par la maison Bayer "Le silistrène" qui est l'ester tétraglycolique de l'acide orthosilicié⁵⁷⁻⁶³. On utilisa également les esters orthosiliciés d'acides oxycarbonés, leurs esters et leurs sels⁶⁴⁻⁶⁶ ainsi que des "alcanolamines"⁶⁷ ("Le silorgane" et autres). On proposa également pour des applications thérapeutiques d'autres dérivés organiques de l'acide orthosilicié^{36, 68-72} et H_2SiF_6 ⁷³.

En se servant de ces composés et de dérivés analogues les thérapeutes supposaient que l'action médicinale des composés du silicium contre la tuberculose était constituée par un renforcement des tissus pulmonaires et la création d'une enveloppe protectrice autour de la zone atteinte^{30, 37, 47}.

L'une des façons les plus rationnelles d'aborder le problème de la "silicothérapie" consiste à utiliser dans un but médical la "silice végétale" se trouvant dans les plantes, par exemple dans les presles^{9, 46, 74-79}. Le silicium qui entre dans leur composition est représenté dans une large mesure par ses composés organiques⁸⁰ déjà inclus dans le protoplasme cellulaire. C'est justement ce type de composés qui sont assimilés par l'organisme humain dans la nourriture, alors que d'après Monceaux il peut le faire dans le cas des composés minéraux comme le font les plantes autotrophes.

Pour traitement de l'hyper-tension, de la sclérose, d'osteosarcome, du cancer du poumon et de la prostate, des maladies chroniques et cuisantes des articulations, des infections staphylocoques de la peau et de quelques infections virologiques, des arthrites des extrémités inférieures, des maladies des capillaires, d'apparitions atrophiques, du manquement de la mitose cellulaire et de plusieurs autres maladies, on a proposé des complexes de méthylsiliconate de potassium avec acide salicylique, citrique, ascorbique, héparinique, pénicillinique et désoxyribonucléinique¹⁹⁸⁻²⁰³.

L'épanouissement de la chimie organique du silicium qui s'est produit à la fin de la seconde guerre mondiale conduisit à la préparation d'un assortiment très grand de polymères organosiliciés et de leurs dérivés. A l'heure actuelle le nombre de composés organosiliciés connus a dépassé 15.000. L'utilisation pratique acquise par les monomères et les polymères organosiliciés a tout naturellement conduit à la nécessité d'étudier leur activité physiologique et avant tout leur toxicité. Cependant le nombre

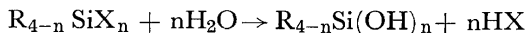
de dérivés étudiés dans ce sens a continué à être jusqu'à ces derniers temps très limité, se limitant surtout aux dérivés de synthèse industrielle (alcoxy-silanes⁸¹⁻¹⁰⁹, chlorosilanes^{8, 11, 84, 87, 90, 93, 95, 97, 98, 103, 107, 109, 134}, polyorganosiloxanes^{91, 96, 108, 134-140}).

La toxicité des autres classes de composés organosiliciés en particulier celle contenant de l'azote, a été très peu étudiée^{83, 86, 89, 105, 106, 109, 141-154}. Jusqu'au début de notre étude systématique, on n'avait pas mis en évidence de dérivés organosiliciés possédant une activité physiologique particulièrement prononcée ou spécifique, étroitement liée à la présence de l'atome de silicium dans la molécule. Il est vrai que quelques dérivés assez toxiques furent synthétisés ($LD_{50} = 1 - 50$ mg/kg) contenant les liaisons Si-OCH₂CH₂F¹⁵⁵, Si-F¹⁵⁶ Si-NC¹³⁹ etc. . . Cependant l'effet de tels composés organosiliciés sur l'organisme dépend dans une large mesure de la toxicité de leurs produits d'hydrolyse (HOCH₂CH₂F, HF, HCN).

Il n'en est pas moins vrai que l'on peut affirmer que l'influence spécifique de l'atome de silicium d'une molécule d'un composé organosilicié de la série R_{4-n}SiX_n, plus ou moins facilement hydrolysable se traduit quand même sur leur toxicité.

Premièrement la toxicité de tels composés est souvent relativement plus forte ou plus faible que celles des produits d'hydrolyse pris séparément. Cela se voit très distinctement en particulier sur l'exemple du tétraméthoxysilane^{85, 86} beaucoup plus toxique et dangereux que l'alcool méthylique et l'acide silicié colloïdal.

Deuxièmement la toxicité des composés de ce type devrait augmenter avec l'accroissement du nombre de groupes fonctionnels n car cela s'accompagne d'une augmentation de la quantité d'agent toxique, formé dans l'organisme par hydrolyse.



Cependant contrairement à ce que l'on pense, les composés les plus toxiques sont habituellement les dérivés organosiliciés avec n = 1, c'est à dire ceux qui s'hydrolysent le plus difficilement en donnant la quantité minimale de HX (tableau 1).

Tableau 1. Dose Mortelle Absolue de (CH₃)_{4-n}SiX_n

X	Sujet traité	Méthode d'introduction	LD ₅₀ g/kg pour n =			
			1	2	3	4
Cl ¹¹⁹ (LD ₅₀ en mg/l)	Souris blanches	inhalation	4	10	10	5
OC ₂ H ₅ ⁹⁰ (LD ₁₀₀)	Rats	voie orale	0,1	0,4	0,4	15
OCH ₂ CH ₂ NH ₂ ¹⁴⁸	Souris blanches	intrapéritonéale	0,32	0,57	0,40	—
OCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂ ¹⁴⁸	Souris blanches	intrapéritonéale	0,50	0,72	0,60	0,23

En liaison avec cela, il est indispensable d'indiquer, que dans la série des composés organostanniques R_{4-n}SnX_n, les dérivés monofonctionnels (n = 1) sont également les plus toxiques.

Les premiers essais d'obtention de composés organosiliciés physiologiquement actifs portèrent sur les analogues siliciés, ou des dérivés organosiliciés de produits organiques, connus comme ayant une influence très forte et

COMPOSES DU SILICIUM BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

bien déterminée sur l'organisme. Au cours de ces investigations on étudia l'activité biologique d'un assez grand nombre de composés organosiliciés rassemblés dans le tableau 2.

Tableau 2. Liste des recherches effectuées dans le domaine des composés organosiliciés biologiquement actifs.

Influence sur l'activité motrice des animaux

La N-triméthylsilylpyrrolidone¹⁵⁸, les silatranes^{15, 141-146, 188, 197}, les amino-3-propylsilanes¹⁴⁶⁻¹⁴⁷, les aminoéthoxysilanes^{146, 148}, les analogues organosiliciés des barbituriques^{151, 159, 160}, les carbamates^{11, 149, 152, 153, 154, 161}, les amines sympathomimétiques¹¹.

Actions anabolique, androgène et miotropique

Dérivés organosiliciés des stéroïdes¹⁶²⁻¹⁶⁵

Action allergique

Bis-oxyphényldialkylsilanes¹⁶⁶⁻¹⁶⁷.

Action hypnotique

Isocyanate triéthylsilyl, N-triméthylsilyl pyrrolidone¹⁵⁸⁻¹⁶⁸.

Action insecticide

Isothiocyanates organosiliciés¹⁶⁹, polyorganosilythianes¹⁷⁰, dérivés organosiliciés et analogues de la pyrrolidone¹⁵⁸, des sulfamides¹⁷¹, des carbamates¹⁷², des sels d'acides dithiocarbaminés¹⁷³, des diols insaturés¹⁷⁴, du DDT¹⁷⁵⁻¹⁷⁷.

Action fongicide

Amino-3-propylsilanes¹⁷⁸, bis-oxyphényldialkylsilanes¹⁶⁶, isothiocyanates organosiliciés¹⁶⁹, polyorganosilythianes¹⁷⁰ dérivés organosiliciés du mercure¹⁷⁹⁻¹⁸⁰ des sels de cuivre d'acides dithiocarbaminés¹⁷³, des sulfamides¹⁷¹ des isothiocyanates¹⁸¹, des amides d'acides.

Action bactériostatique

Amino-3-propylsilanes et autres dérivés organosiliciés renfermant de l'azote^{146, 147}, bis(oxyphényl)dialkylsilanes¹⁶⁶, triméthylsilycarbino¹⁸², polyorganosiloxanes contenant du mercure¹⁷⁹, dérivés organosiliciés de la pénicilline¹⁸³⁻¹⁸⁴, des esters d'acides aziridinyl-carboxylés¹⁸⁵.

Régulation de la croissance des plantes

Chloroalkylsilanes¹⁸⁶⁻¹⁸⁷.

Inhibition de la NADH₂ oxydase (deshydrogénase)

Carbamates organosiliciés^{11, 188}.

Action insectorépulse

Méthyl-(N,Ndialkylaminométhyl)dialcoxy silanes¹⁸⁹, N(trialkylsilylméthyl)éthylamides d'acides carbonés^{190, 191}.

Parmi les dérivés organosiliciés physiologiquement actifs composés organiques synthétisés dans notre laboratoire¹⁹² et étudiés en pharmacie (A. A. Kimenis R. O. Vitolyn) il faut citer les dérivés C et O trialkylsilylpropyles de la choline précédemment inconnus:

Tableau 3. Dérivés organosiliciés de la choline

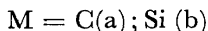
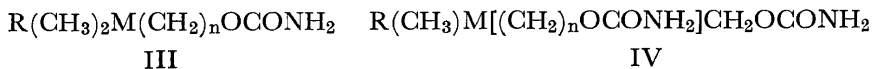
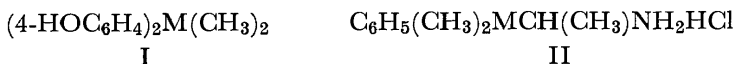
Formule	Action cholinolitique (m rectus grenouille EC ₅₀ , mg/kg	Action blocante des ganglions (chez les chats) ED ₅₀ , mg/kg	Dose mortelle moyenne pour des souris blanches par introduction intrapéritonéale LD ₅₀ , mg/kg
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2OH]$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	0,56	266
$[(C_2H_5)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2OH]$	$4,9 \cdot 10^{-6}$	0,85	53
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2Cl]$	$9,1 \cdot 10^{-5}$	0,50	124
$[CH_3(C_2H_5)_2SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2Cl]$	$3,2 \cdot 10^{-6}$	0,35	71
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2]_2$	$2,5 \cdot 10^{-5}$	0,69	40
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2OCOCH_3]$	$2,4 \cdot 10^{-4}$	0,62	328
$[(CH_3)_3SiCH_2N(CH_3)_2CH_2CH_2OCOC_6H_5]$	$2,3 \cdot 10^{-5}$	1,26	465
$[(CH_3)_3SiCH_2NH(CH_3)CH_2CH_2Cl]Cl$	$1,3 \cdot 10^{-5}$		137
$[(CH_3)_3NCH_2CH_2OSi(CH_3)_3]$	$4,5 \cdot 10^{-4}$		238

$(R_3SiCH_2NR'R'CH_2CH_2X)Y$ et le dérivé correspondant $[(CH_3)_3NCH_2CH_2OSiR_3]Y$ (tableau 3).

Tous les dérivés de ce type présentent une activité *n* cholinotique et ont une influence hypotensive qui se remarque particulièrement dans le cas des dérivés silylsubstitués avec $R=CH_3$ et $Y=I$ et un substituant X étant un atome d'iode ou le groupe $OCOCH_3$ (60–70 mm Hg pour une dose de 1 mg/kg). L'action hypotensive des dérivés organosiliciés de la choline dépend surtout de leur action inhibitrice au niveau du système nerveux végétatif. De plus, ces composés provoquent un accroissement du rythme respiratoire. Les dérivés O-silylés de la choline provoquent un accroissement de la tension sanguine de courte durée, avant l'action hypotensive.

L'action physiologique de dérivés organosiliciés ou analogues de composés organiques médicaux connus ou d'autres produits ayant une activité biologique bien prononcée, n'est pas en elle-même quelque chose d'étonnant. Bien que parmi tous les dérivés de ce type étudiés jusqu'à présent aucun n'ait trouvé une application pratique très étendue, les recherches dans ce domaine n'en demeurent pas moins très intéressantes et pleines de promesses. Ces affirmations peuvent être étayées par les recherches sur les composés organosiliciés "bioisosternes" effectuées, au cours de ces dernières années par R. Fessenden¹¹, 149–154. On peut appeler l'idée fondamentale de ces recherches développement pharmacochimique de "l'hypothèse d'analogie", très répandue en son temps, de Wöhler, Ladenburg et Friedel suivant laquelle la substitution dans un composé organique quelconque d'un ou de plusieurs atomes de carbone par du silicium (c'est-à-dire passage au "sila-dérivé") n'entraîne pas de modification sensible des propriétés physiques et chimiques. Bien qu'à l'heure actuelle cette hypothèse soit rejetée, elle reste valable dans une certaine mesure dans le cas des composés organosiliciés ne contenant pas de groupes fonctionnels liés à l'atome de silicium, et étant en tous cas facilement hydrolysables.

On citera en tant qu'exemples de validité de l'hypothèse d'analogie entre les composés du carbone et du silicium en ce qui concerne leurs propriétés pharmacologiques les couples de composés de structure isologue suivants :

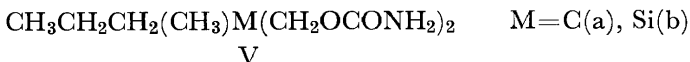


Ainsi les dérivés Ia ($M=C$) et Ib ($M=Si$) ont les mêmes actions allergiques¹⁶⁷. L'analogie organosiliciée (IIb) d'un produit médical adrenergétique connu (IIa) lui ressemble, tant par son activité biologique que par sa toxicité¹⁵⁰. Les carbamates organiques (IIIa) et (IVa) et leurs analogues siliciés (IIIb) et (IVb) ont des toxicités équivalentes¹⁵².

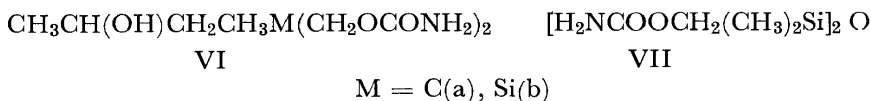
L'analogie de l'activité biologique des dérivés organiques et de leurs isologues organosiliciés présente un intérêt certain pour la préparation de nouveaux médicaments, pesticides et autres types de produits biologiquement actifs déjà rien que par le fait que les dérivés organosiliciés correspon-

dants sont le plus souvent beaucoup plus faciles à synthétiser. Il n'en est pas moins vrai que dans certains cas les sila-analogues de dérivés organiques physiologiquement actifs peuvent s'en différencier plus ou moins par leur action sur l'organisme. Cette différence peut être à son tour utilisée avec succès lors de l'élaboration de nouveaux médicaments et pesticides.

Ainsi par exemple le tranquillisant connu méprobamate (Va) et son sila-dérivés (Vb)



agissent d'une façon identique sur l'activité motrice des animaux et inhibent l'oxydase NADH₂. Cependant dans les autres domaines, leur activité physiologique n'est pas la même. L'action de (Va) est quatre fois plus durable que celle de (Vb). Contrairement à (Va), le composé (Vb) est inactif s'il est introduit par voie orale, malgré le fait qu'il soit aspiré puis évacué hors de l'organisme dans l'urine. Ce dernier fait prouve que le sort métabolique des deux analogues (V) n'est pas le même dans l'organisme. Effectivement si le dérivé (Va) est oxydé dans l'organisme et en est évacué sous forme de dérivé oxydé (VIa), le composé (Vb) par un procédé d'oxydation analogue en (VIb) se transforme en disiloxane (VII) avec scission d'un groupe *n*-propyle^{11, 154}.

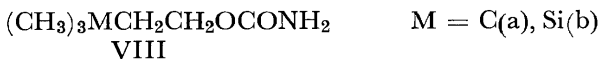


Le produit de métabolisme du composé—

CH₃CH₂CH₂(CH₃)₂SiCH₂OCONH₂ est le produit de déalkylation correspondant: [H₂NCOOCH₂(CH₃)₂Si]₂O¹⁵⁴. [Le métabolisme des composés organosiliciés ne fut pratiquement pas étudié avant les recherches de Fessenden¹⁵⁴. On savait seulement que les composés (CH₃)₃Si(CH₂)₁₅CH₃ et (CH₃)₃Si(CH₂)₁₁COOCH₃ étaient aspirés par voie gastro-intestinale¹⁹³ et que le polydiméthylsiloxane n'était pas évacué sous forme de ¹⁴CO₂ hors de l'organisme¹⁹⁴.]

Ainsi un métabolisme différent des sila-analogues de composés physiologiquement actifs peut influencer d'une façon très importante sur le caractère et la durée de l'action.

Les analogues carbonés et siliciés du type (VIII) se distinguent d'une façon particulièrement nette d'après leur action biologique globale, ce que l'on peut sans doute attribuer au β — effet de l'atome de silicium



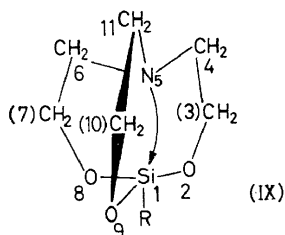
Le composé (VIIIa) est dix fois plus toxique que son sila-analogue (VIIIb). Ce dernier est un relaxant musculaire à action rapide ne provoquant pas d'effets secondaires. Le composé (VIIIa) au contraire, ne possède pas une telle propriété, mais par contre provoque des spasmes¹⁵². En même temps les deux composés (VIII) ont une réaction cholinergétique lors de l'introduction dans la partie annexe de l'hypothalamus du cerveau.

Ces quelques exemples cités montrent clairement que dans le domaine

de l'activité physiologique "l'hypothèse d'analogie", même en excluant le cas des composés siliciés fonctionnels, n'est pas toujours vérifiée. Cela n'est pas étonnant car le silicium se distingue nettement du carbone par une électronégativité sensiblement plus faible, un rayon covalent de l'atome 1,5 fois plus grand, et la présence d'orbitales 3d vacantes. C'est justement cette différence qui permet d'attendre de la part des sila-analogues de composés organiques physiologiquement actifs, un comportement particulier et spécifique sur les organismes vivants. C'est ce qui rend également les recherches ultérieures dans ce domaine particulièrement prometteuses.

Mais ce qui à notre point de vue est encore plus prometteur et plus intéressant, c'est l'étude de l'activité physiologique de composés organosiliciés, n'ayant pas d'analogues organiques ou ayant une action biologique étroitement liée à la présence dans leur molécule d'un ou de plusieurs atomes de silicium.

Les composés de ce type, étudiés jusqu'à nos jours sont également rassemblés dans le tableau 2. Avant tout en font partie les silatranes IX dont une étude approfondie a commencé dans notre laboratoire dès 1962. Certains représentants des silatranes, à savoir les aryl-1-silatranes, ont comme nous l'avons montré une activité physiologique très prononcée et très spécifique^{15, 141-146, 188, 197}.



Ainsi par exemple le phényl-1-silatrane (IX, R = C₆H₅) et plus encore le *p*-tolyl-1-silatrane (R = *p*CH₃C₆H₄) sont extrêmement toxiques vis à vis des animaux à sang chaud. Leur dose mortelle (LD₅₀) représente pour des souris blanches, respectivement 0,33 et 0,20 mg/kg. Ces deux composés sont bien plus toxiques que des poisons très connus tels que l'acide cyanhydrique ou la strychnine.

En même temps les aryl-1-silatranes se révèlent pratiquement sans danger pour les animaux à sang froid (grenouilles etc . . .) les plantes et les micro-organismes.

A des doses inférieures à la dose mortelle (0,2-0,25 mg/kg) le phényl-1-silatrane se révèle être un puissant analeptique, c'est à dire qu'il provoque une excitation motrice et une accélération de la respiration des animaux. Il est très intéressant de remarquer que le phényl-1-silatrane se révèle être beaucoup moins toxique dans le cas des animaux sous narcose. Des doses 10 fois supérieures à la dose mortelle ne provoquent qu'un accroissement du rythme respiratoire et des spasmes de contraction des muscles du squelette. Chez les animaux dont le système nerveux central a été détruit le phényl-1-silatrane ne provoque pas de spasmes musculaires même à des doses de 1,5 mg/kg (par introduction intraveineuse).

COMPOSES DU SILICIUM BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

Des expériences très nombreuses et très diverses ont montré que les aryl-1-silatrane n'ont aucune action sur l'appareil neuromusculaire périphérique. L'action physiologique des aryl-1-silatrane dépend de leur influence sur le système enzymatique, pour l'instant mal connu, très important pour les fonctions du système nerveux central des animaux à sang chaud et qui n'existe pas ou qui ne joue pas un rôle important vis à vis de l'activité du système nerveux des animaux à sang froid. C'est pourquoi les aryl-1-silatrane n'ont pas d'effet toxique sur tous les organismes vivants situés sur l'échelon inférieur de l'évolution biologique.

La différence existant entre les aryl-1-silatrane et de nombreux autres poisons connus est encore soulignée par le fait que des enzymes tels que la cholinestérase et l'acétyl-cholinestérase ne sont pas attaqués par eux.

L'action physiologique des silatrane et en particulier leur toxicité varie dans un intervalle extrêmement large, dépendant principalement de la nature du substituant R lié à l'atome de silicium (voir *tableau 4*). Ainsi par exemple le fait que les alkyl et alcoxysilatrane (R = CH₃, C₂H₅O etc. . .) sont pratiquement absolument inoffensifs montre le large éventail de toxicité de ces dérivés.

Tableau 4. Toxicité des silatrane RSi(OCH₂CH₂)₃N étudiée sur des souris blanches par injection péritonéale*

R	LD ₅₀ , mg/kg	R	LD ₅₀ , mg/kg
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	0,20	C ₆ H ₅ CH ₂	1115
C ₆ H ₅	0,33	CH ₃ O	2100
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	4,4	5'-CH ₃ -2'-(CH ₃) ₂ CHC ₆ H ₃ O	4000
H	100	C ₂ H ₅ O	>5000
$\left[\begin{array}{l} \text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH} \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{O} \end{array} \right]$	150	CH ₃	>5000
	200	C ₂ H ₅	>5000
	700	(CH ₃) ₂ CH	>5000
<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ O	1050	CH ₂ =CH	>5000
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ O	1270		
<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ O			

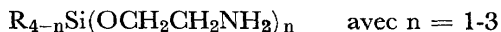
* Pour les diméthyl-3,5 1-phényl—silatrane et phényl-1-carba-2—silatrane LD₅₀ vaut respectivement 14,7 et 8 1mg/kg.

L'introduction dans le système silatranique des phényl-1-silatrane de radicaux méthyles, ou la substitution de l'un des trois atomes d'oxygène par un groupe CH₂ (phényl-1-carba-2-silatran) abaisse fortement la toxicité du composé.

En séparant dans les aryl-1-silatrane le noyau aromatique du système silatranique par un groupe méthylénique (benzyl-1-silatran) on enlève pratiquement toute toxicité au dérivé tandis que l'introduction d'un atome d'oxygène dans la liaison Si-C₆H₅ (aroxy-1-silatran) l'abaisse de quelques degrés. Il est intéressant de remarquer que l'analogue hydrogéné du phényl-1-silatran, le cyclohexyl-1-silatran, ainsi que le silatran lui-même (hydro-1-silatran) possèdent une certaine toxicité bien que peu élevée.

Afin d'établir si la structure des aryl-1-silatrane est spécifique pour que se manifeste une action physiologique prononcée nous avons étudié la toxicité des analogues des silatrane à chaîne ouverte, différents amino-2-

éthoxysilanes contenant le groupe Si-O-C-C-N (dérivés des tri, di et mono-éthanolamine) ainsi que celle des aminoalcools de départ, (voir *tableau 5*)¹⁴⁸. Il s'est révélé au cours de cette étude que tous les éthers organosiliciés de la monoéthanolamine de la série:



sont de 2 à 9 fois plus toxiques que $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$.

Tableau 5. Toxicité critique (LD_{50}) des amino-2-éthoxysilanes et des amino-2-éthanol; dose perturbant la coordination des mouvements (ED_{50}) par injection intrapéritonéale à des souris blanches.

<i>Composés</i>	LD_{50} , mg/kg	ED_{50} , mg/kg
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	1050	350
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	320	175
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	165	60
$(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	570	280
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$	125	63
$\text{CH}_3\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$	400	500
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$	500	410
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_3$	500	210
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	210	530
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	620	265
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	670	390
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	500	250
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	630	50
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	400	210
$(\text{CH}_3)_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2$	720	64
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_2$	600	445
$\text{CH}_3\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_3$	600	385
$\text{C}_2\text{H}_5\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_3$	490	125
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_3$	560	
$\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_4$	230	380
$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	52	8
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	640	600
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	1650	2300
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Si}[\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2]_2$	2400	520
$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}$	1600	740
$[(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2]_2\text{NH}$	1250	380
$[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2]_2\text{NH}$	1850	
$(\text{HOCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$	1450	110
$[(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$	3500	1400
$[(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2]_3\text{N}$	4000	
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$	400	
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NC}_5\text{H}_{10}$	280	180
$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SiOCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}_4\text{H}_9$	360	240
$(\text{CH}_3)_3\text{SiOSi}(\text{CH}_3)_3$	4500	

En même temps, les dérivés analogues des N,N-dialkyléthanolamines sont en général moins toxiques que les aminoalcools correspondants $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ (surtout pour $\text{R}=\text{CH}_3$ ou C_4H_9) ou ont une toxicité du même ordre (pour $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$).

Les dérivés trialkylsiliciés de la triéthanolamine sont moins toxiques que le composé $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3$ lui-même, tandis que les dérivés analogues de la diéthanolamine ont une toxicité légèrement plus élevée que

$\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$. La toxicité des composés de la série $\text{H}_{3-n}\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSiR}_3)_n$ dans lesquels $\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ et $n = 1$ à 3 décroît sensiblement lorsque n augmente. La variation de la nature du substituant organique de l'atome de silicium modifie peu la toxicité des dérivés étudiés. En résumé la toxicité des dérivés organosiliciés analogues des éthers d'aminoalcanes n'est pas élevée et oscille dans les limites de 120 mg/kg pour $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)_2$ à 4000 mg/kg pour $\text{N}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSi}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]_3$.

On a établi lors de l'étude de l'influence des aminoalcooxysilanes, précédemment cités, sur la coordination des mouvements, que les composés du type $(\text{CH}_3)_{4-n}\text{Si}[(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)_n]$ avec $n = 1$ et 2 sont efficaces pour des doses de 11 à 13 fois inférieures à la dose mortelle moyenne.

Les résultats obtenus indiquent clairement que la toxicité des amino-2-éthoxysilanes n'est surtout pas due à l'action toxique de leurs produits d'hydrolyse (l'un d'entre eux l'hexaméthylidisiloxane par exemple, possède une $\text{LD}_{50} = 4,5$ g/kg) mais dépend de la structure globale de la molécule. Ils montrent aussi que l'on ne peut attribuer une toxicité élevée et une action physiologique des aryl-1-silatrane à la seule présence simultanée dans leur molécule des liaisons Si-aryle et Si-O-C-CN. Il est impossible également d'expliquer l'activité des aryl-1-silatrane par la présence dans leur molécule

du groupe silatranique. — $\text{Si}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$ étant donné que les alkyl-1 et alcoxy-1-silatrane sont pratiquement inoffensifs. On pourrait penser que le caractère de l'action physiologique des aryl-1-silatrane est lié à l'influence de la liaison de coordination transannulaire $\text{Si} \leftarrow \text{N}$ sur le cycle aromatique, amenant une augmentation de sa densité d'électrons π et par suite, de ses propriétés d'électrodonneur. Cependant, la toxicité du phényl-1-germatrane, 100 fois plus faible que celle du phényl-1-silatrané, qui lui ressemble de par sa structure et par son moment dipolaire¹⁹⁶, montre que le problème d'une activité aussi élevée des aryl-1-silatrane demeure pour l'instant entier, bien que l'on puisse supposer que la toxicité relativement plus faible des phényl-1-germatrane soit due à leur stabilité thermique grande.

La forte activité physiologique des aryl-1-silatrane nous fit penser que les autres composés organosiliciés contenant également un atome d'azote en position γ ou δ par rapport au silicium, peuvent présenter un certain intérêt dans ce sens. Cela était confirmé par une brève communication concernant la toxicité élevée du composé (X)



X

(0,045 ml/kg) par absorption à travers la peau d'un lapin)^{89, 139}.

Afin de confirmer cette hypothèse nous avons étudié la toxicité et l'influence sur la coordination des mouvements des dérivés γ -aminopropylés des silanes et de leurs analogues insaturés. Les résultats obtenus (tableau 6) attestent que parmi les dérivés de ce type il en existe d'assez toxiques (XI) avec $\text{LD}_{50} = 6$ mg/kg ainsi que d'autres abaissant d'une façon assez efficace l'activité motrice et perturbant la coordination des mouvements (XXVII, XXVIII)¹⁴⁷.

Parmi les dérivés du γ -aminopropylsilane, les dérivés du bis-(amino-3-

Tableau 6. Toxicité critique (LD₅₀) des amino-3-propylsilanes et dose perturbant la coordination des mouvements (ED₅₀) par injection intrapéritonéale à des souris blanches.

Composé	Formule	LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg
XI	CH ₃ (C ₂ H ₅ O) ₂ Si(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₄ CH ₂	6,6	8
XII	CH ₃ (C ₂ H ₅ O) ₂ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	40	42
XIII	CH ₃ (C ₂ H ₅) ₂ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	47	—
XIV	(C ₂ H ₅) ₃ Si(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₄ CH ₂	47	47
XIVa	[(C ₂ H ₅) ₃ Si(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₄ CH ₂]Cl	120	—
XV	(C ₃ H ₇) ₃ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	75	70
XVI	CH ₃ (C ₂ H ₅ O) ₂ Si(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₂	86	40
XVII	(C ₂ H ₅) ₃ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	90	64
XVIII	(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	155	76
XIX	C ₂ H ₅ (C ₆ H ₅) ₂ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	120	100
XX	(C ₂ H ₅) ₂ C ₆ H ₅ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	140	62,5
XXI	(C ₂ H ₅) ₃ Si(CH ₂) ₃ NHCH ₂ C ₄ H ₉ O	185	280
XXII	C ₂ H ₅ (C ₂ H ₅ O) ₂ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	215	130
XXIII	(C ₂ H ₅ O) ₃ Si(CH ₂) ₃ NH ₂	260	140
XXIV	CH ₃ (C ₂ H ₅ O) ₂ Si(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	400	105
XXV	CH ₃ (C ₂ H ₅ O) ₂ Si(CH ₂) ₃ N(CH ₂) ₂ SCH ₂ CH ₂	470	360
XXVI	[(C ₂ H ₅) ₃ SiCH=CHCH ₂ NH(CH ₂) ₄ CH ₂]Cl	110	31
XXVII	[(C ₂ H ₅) ₃ SiC≡CCH ₂ NH(CH ₂) ₄ CH ₂]Cl	195	80
XXVIII	C ₆ H ₄ [Si(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂] ₂	74	10
XXIX	O[Si(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂] ₂	30	60

propylsilyl)benzène présentent un intérêt particulier. L'un d'entre eux, XXVIII, perturbe la coordination des mouvements déjà à une dose de 10 mg/kg, tandis que pour une dose de 4,8 mg/kg il abaisse la température du corps de 3°.

Il faut dire que lors du passage des γ -amino-propylsilanes à leurs hydrochlorures la toxicité des composés diminue. Dans la série des hydrochlorures

[(C₂H₅)₃Si(CH₂)_nNH(CH₂)₄CH₂]Cl, la toxicité diminue lorsque n croît. Ainsi pour n = 1, 2 et 3, LD₅₀ vaut respectivement 60, 88 et 120 mg/kg.


Nous avons étudié l'action fungistatique et bactériostatique de quelques dizaines de composés organosiliciés différents contenant de l'azote^{146, 178}.

Nous avons découvert parmi eux des composés ayant une activité relativement élevée (tableau 7).

Malgré le fait qu'on ait étudié des composés organosiliciés azotés ayant les structures les plus diverses, les seuls représentants actifs se révélèrent être les dérivés ayant l'atome d'azote en position γ par rapport au silicium. Parmi les dérivés rassemblés dans le tableau 7, les deux premiers (XXX et XXXI) ne cèdent que de peu leur place (1,8 fois) en tant que réactif fungistatique contre le *Trycophyton gypseum* 4/3, au dérivé antifungique largement utilisé dans la pratique chimique la nistatine. Les deux derniers dérivés combattent efficacement les bactéries gramme positives (XXII) et gramme négatives (XXXIII).

COMPOSES DU SILICIUM BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

Tableau 7. Concentration minimale (C) de composés organosiliciés azotés empêchant la croissance de microorganismes

Composés	Formule	Microbe-test	C, mg/ml
XXX	$(n-C_3H_7)_3SiCH_2CH_2CH_2NH_2$	<i>Candida albican</i> 67,846	41,7
		<i>Epidinmophyton</i>	
		<i>Kaufman Wolf</i> 41	13,8
		<i>Trycophyton gypseum</i> 4/3	13,8
		<i>Bacillus micoides</i> 675	13,8
XXXI	$(CH_3)_2Si(CH_2Cl)CH_2CH(CH_3)CONH_2$	<i>Epidermophyton</i>	
		<i>Kaufman Wolf</i> 41	6,9
		<i>Trycophyton gypseum</i> 4/3	13,8
XXXII	$(C_2H_5)_3SiCH_2CH_2CH_2NH-$ 	<i>Staphylococcus aureus</i>	
		<i>haemolyticus</i> 209	10,4
		<i>Bacillus micoides</i>	10,4
XXXIII	$CH_3(C_2H_5O)_2SiCH_2CH_2CH_2NH_2$	<i>Escherichia coli</i> 675	10,4
		<i>Ps. aeruginosa</i>	10,4

On ne peut mettre en doute que l'étude ultérieure dans ce domaine amènera la découverte de composés organosiliciés fungistatiques et bactériostatiques encore plus efficaces, pouvant trouver une application pratique, en particulier pour la création de revêtements fungicides et antibactériens durables.

Ainsi nous avons montré que les diverses classes de dérivés organosiliciés contenant de l'azote dans lesquels l'azote est séparé du silicium par trois autres atomes, ont une action efficace et variée sur l'organisme vivant et offrent le plus de perspectives aux recherches sur les préparations médicinales et pesticides organosiliciés.

Néanmoins, nous avons également découvert des composés ayant une forte activité physiologique parmi d'autres classes de composés organosiliciés azotés.

Ainsi par exemple nous avons trouvé (en collaboration avec E. Y. Lukevitz et V.P. Dremova) que les composés de la série $R_2NCH_2(CH_3)Si(OR')_2$ ont un pouvoir insecto-répulsif, quelques renseignements concernant les propriétés des dérivés de ce type sont donnés dans le tableau 8.

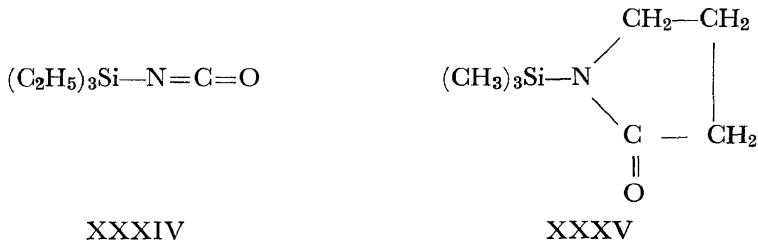
Tableau 8. Action répulsive des dérivés $R_2NCH_2(CH_3)Si(OR')_2$ envers une culture de puces *X. Cheopis*, pour une concentration de 20 g/m²

R	R'	Coefficient d'action répulsive (au bout de 24 h.)
<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>n</i> -C ₄ H ₉	73,9
<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₄ H ₉	80,7
C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	70,0
C ₂ H ₅	$\overbrace{CH_2(CH_2)_4}^{\text{---}}$ CH	79,9
C ₂ H ₅	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	77,9

Nous espérons que les recherches ultérieures sur les composés organosili-

ciés insecto-répulsifs permettront de créer des revêtements durables ayant la propriété d'éloigner les insectes.

Parmi d'autres composés organosiliciés physiologiquement actifs synthésés dans notre laboratoire il faut signaler ceux contenant le groupe d'atomes Si—N—C=O ayant une action hypnotique: s'y rapportent en particulier le triéthylisocyanatosilane (XXXIV) provoquant le sommeil chez les animaux par injection intraveineuse. La N-triméthylsilylpyrrolidone (XXXV) décrite dans la littérature fait également partie des dérivés de ce type.



Tout ce qui vient d'être exposé met à l'ordre du jour la nécessité d'étendre cette nouvelle branche de la Chimie du Silicium, chimie, biochimie, et pharmacochimie de composés organosiliciés biologiquement actifs, c'est à dire "Chimie bioorganosiliciée". Son but doit être l'étude approfondie du rôle joué par le silicium dans les organismes vivants et dans les processus physiologiques qui s'y déroulent, dans les transformations pathologiques et gérontologiques, la recherche de composés de cet élément possédant une activité biologique élevée et spécifique, et la possibilité de leur utilisation pratique dans la médecine, l'agriculture et les autres domaines de la vie courante.

A cette occasion on ne peut passer sous silence les quelques lignes d'une lettre écrite déjà en 1878 par le français génial Louis Pasteur qui avait prédit: "L'action thérapeutique de la Silice (lire silicium M.V.) appartient à un avenir grandiose"

Il faut espérer que les temps sont proches où grâce aux efforts conjugués des chimistes, biochimistes, pharmacologues, médecins biologues et agronomes commencera la production industrielle d'une multitude de nouveaux composés organiques du silicium synthétiques et naturels ayant une action physiologique qui se révéleront aussi utiles à l'humanité que les silicates et les silicones.

Bibliographie

- ¹ J. Kostiz. *Allgemeine Biochemie*, VEB G. Fischer, Jena, 1963, SS. 28, 37.
- ² V. I. Vernadski. *Otcherki Geokhimii*, 4ed. ONTI.M-L. 1934, p.89, 90, 128-131.
- ³ H. Schulz. *Arch. Ges. Physiol.*, **84**, 67 (1901).
- ⁴ F. Hoppe-Seyler, H. Tierfelder. *Handbuch der Physiologisch- und Patologisch-Chemischen Analyse*, 10 Aufl., B. V. Springer, Wien, 1953.
- ⁵ R. Her, *The Colloid Chemistry of Silica and Silicates*, Ithaka, N.Y., 1955.
- ⁶ R. K. Ayler. *Chimie colloïdale de la silice et des silicates*. Gosstroizdat M. 261-283 (1959).
- ⁷ S. Fregert. *Acta Dermato-Venerologica*, **39**, Suppl. 42, 92 pp. (1959).
- ⁸ A. I. Voinar. *Rôle biologique des microéléments dans l'organisme des animaux et de l'homme*, 2^o édit. Ecole Supérieure, M. 1960. p. 389-399.

COMPOSES DU SILICIUM BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

- ⁸ V. Bazant, V. Chvalovsky, I. Rathousky. *Silicones, G.Kh. I.M.* 1960, p. 401-410.
- ⁹ R. H. Monceaux. *Prod. Pharm.*, **15**, 99 (1960).
- ¹⁰ I. F. Ponomarev. *Khimia i prakt. prim. Kremneorg. Soed*, **6**, 227, (1961).
- ¹¹ R. J. Fessenden, J. S. Fessenden. *Adv. Drug Res.*, vol. 4, Academic Press, London, 1967, p.95.
- ¹² W. Pajor. *Wszeczwiat*, **4**, 103 (1965).
- ¹³ W. Sedlak. *Kosmos*, **A 12**, 497 (1963); **A 14**, 23 (1965).
- ¹⁴ W. Sedlak. *Rola Krzemu w ewolucji biochemicznej zycia*, PWN, Warszawa, 1967.
- ¹⁵ M. G. Voronkov, *Khimia i gizm*, **2**, n°6, 69 (1966). *Problemy (Polska)* n°11, 667 (1967).
- ¹⁶ E. Drechsel, H. Winogradow. *Zbl. Physiol.* **11**, 361 (1897).
- ¹⁷ C. Cerny. *Z. physiol. Chem.* **62**, 296 (1909).
- ¹⁸ M. L. Isaacs. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **6**, 157 (1924).
- ¹⁹ J. T. Fallon, *Canad. Med. Assoc. J.*, **36**, 223 (1937).
- ²⁰ P. Ohlmeyer, V. Olpp. *Z. physiol. Chem.*, **281**, 203 (1944).
- ²¹ L. Holzapfel. *Naturwiss.* **30**, 185 (1942); *Koll.-Z.*, **100**, 380 (1942); *Arbeitsmedizin* **21**, 79 (1942); *Z. Ver. Deutsch. Ing.*, **87**, 605 (1943); *Staub-Heft*, **21**, 141 (1944); *Naturwiss.*, **34**, 189 (1947); *Kooloid-Z.* **115**, 137 (1949); *Angew. Chem.*, **63**, 286 (1951); *Z. Elektrochem.*, **55**, 577 (1951).
- ²² L. Holzapfel, I. Kermer-Esser, *Naturwiss.*, **31**, 386 (1943).
- ²³ L. Holzapfel, P. Fahrlander, *Naturwiss.*, **35**, 314 (1948).
- ²⁴ L. Holzapfel, W. Engel, *Naturwiss.*, **36**, 375 (1949).
- ²⁵ E. J. King, U. Gilchrist, S. Rac. *J. Path. Bacteriol.*, **59**, 324 (1947).
- ²⁶ A. Policard, *Presse Med.*, **19**, 213 (1947).
- ²⁷ P. F. Holt, D. M. Yates, *Biochem. J.*, **45**, 32 (1949); **54**, 300 (1953).
- ²⁸ W. Heinen. *Arch. Mikrobiol.* **37**, 199 (1960); **41**, 229 (1962); **45**, 145, 162, 172 (1963); **52**, 49, 69 (1965); *Arch. Biochem. Biophys.* **110**, 137 (1965); **120**, 86, 93, 101 (1967).
- ²⁹ M. Chvapil, E. Heleckova, B. Cmuchalova, V. Koble, J. Hurych. *Exp. Cell. Res.* **26**, 1 (1962).
- ³⁰ H. Kahle, J. Rössle. *München med. Wschr.* **61**, 752 (1914).
- ³¹ R. Kobert. *Ueber Kieselsäurehaltige Heilmittel*, Rostok, 1918.
- ³² J. Boudard. *La Silice, son rôle biologique, ses applications thérapeutiques*, Thèse, Toulouse 1919.
- ³³ Anonyme. *Chem. Ztg.* **45**, 249 (1921).
- ³⁴ E. Kadisch. *Beitr. Klin. Tuberk.* **53**, 111 (1922).
- ³⁵ Chevalier. *Soc. Therapeut. no. 4*, 129 (1927).
- ³⁶ B. N. Dolgov. *Khimia kremneorganücheskikh soedinenii, ONTI*. L. 1933, p. 183, 186.
- ³⁷ G. Lavallo. *Journée Sci. Liège* (1935).
- ³⁸ H. Braun. *Süddeutsch. Apoth.-Ztg.* **79**, 786 (1939).
- ³⁹ R. Schwarz. *Fortschr. Therap.* **16**, 182 (1940).
- ⁴⁰ F. Mattausch. *München med. Wschr.* 1037 (1940).
- ⁴¹ K. Stejskal. *Wien. med. Wschr.* **93**, 402 (1943).
- ⁴² A. Bauer. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **86**, 67 (1950).
- ⁴³ L. Vaumier. *Homeopathie franc.* **26**, 502 (1950).
- ⁴⁴ G. Glimm. *Zbl. Chir.* **77**, 1187 (1952).
- ⁴⁵ B. Kober. *Münch. medi Wschr.* **97**, 767 (1955).
- ⁴⁶ R. Moncaux. *L'Hospital*, 690 (1959).
- ⁴⁷ W. N. Mann. *Guy's Hosp. Repts.* **87**, 151 (1937).
- ⁴⁸ C. J. Tidmarsh, R. Y. Baxter. *Can. Med. Assoc. J.* **39**, 358 (1938).
- ⁴⁹ M. Kramer, A. Aaron. *Am. J. Digestive Diseases Nutrition* **7**, 57 (1940).
- ⁵⁰ D. Wyllie. *Edinburgh Med. J.* **47**, 336 (1940).
- ⁵¹ R. R. Heffner, R. C. Page, A. Frey. *Am. J. Digestive Diseases* **8**, 219 (1941).
- ⁵² R. C. Page, R. R. Heffner, A. Frey. *Am. J. Digestive Diseases* **8**, 13 (1941).
- ⁵³ J. Armstrong, A. S. Beidas, D. J. Craik, W. H. Stephenson. *J. Pharm. Pharmacol.* **7**, 862 (1955).
- ⁵⁴ R. Keeler, S. A. Lovelace. *J. Exptl. Med.* **109**, 601 (1959).
- ⁵⁵ J. Krantz, C. J. Carz. *The Pharmacology Principals of Medical Practice*, Williams & Wilkins Co., Baltimora, 1961, p. 386.
- ⁵⁶ F. E. Kurkudym. *Eaux minérales et boues médicinales de la République d'Ukraine* Edité dans Zdorovje, K. 1965, p. 18-23.
- ⁵⁷ Anonym. *Pharm. Ztg.* **66**, 1012 (1921).
- ⁵⁸ H. Zeller. *Therapie d. Gegenwart*. 1922.C., **1922**, I, 892.
- ⁵⁹ E. Klimesch. *Wiener Klin. Wochenschr.* **36**, 799 (1923).
- ⁶⁰ A. Flaskämper, *Z. Tuberk.* **39**, 257 (1924).
- ⁶¹ A. Freund. *Therapie d. Gegenwart*, **65**, 2SS.(1924); **C. 1925**, I,551.
- ⁶² G. J. Platz. *Mediz. Klinik* n°**28**, 4SS, (1926); **C. 1926**, II, 2200.
- ⁶³ G. Worth. *Klin. Wschr.* **30**, 82 (1952).

- 64 H. P. Kaufman. *Brevet francais*. 684814 (1930); *C.* **1930**, II, 2957; *Brevet autrichien* 121578 (1931); *C.* **1931** I, 2933; *Brevet allemand* 528988 (1928); *C.A.* **25**, 5177 (1931); *Brevet allemand* 641075 (1936); *C.* **1937** I, 2817; *Klin. Wschr.* **14**, 1420 (1935); *Ber.* **69**, 2685 (1936).
- 65 E. Hesse. *Klin. Wochschr.* **18**, 502 (1939).
- 66 E. Hesse, G. Meissner. *Dtsch. med. Wschr.* **66**, 407 (1940).
- 67 G. Klein, H. Nienburg. *Brevet allemand* 637532 (1936); *C.* **1937**, I, 1014;
- 68 Anonyme. *Pharm. Zeit.* **49**, 137 (1904).
- 69 H. Weyland. *Brevet allemand* 272338 (1914); *C.* **1914**, I, 1385.
- 70 Menzel. *Pharm. Zbl.* **63**, 579 (1922).
- 71 Lecinwerk Dr. E. Laves. *Brevet allemand* 323596 (1920); *C.* **1920**, IV, 491; *Brevet allemand* 337 796 (1922), 348411 (1923), 349384 (1923); 351732 (1923); 351734 (1923).
- 72 Wülfing, *Brevet allemand* 439043 (1927).
- 73 Gesellschaft f. Chemische Industrie in Bazel, *Brevet suisse* 107202 (1924); *C.*, **1925**, I, 1130.
- 74 Huchard. *J. Praticiens.* (1902).
- 75 M. Gonnermann. *Z. physiol. Chem.* **99**, 255 (1917); *J. Chem. Soc.*, **112**, 494 (1917).
- 76 A. Kühn. *Süddtsch. Apoth. Z.* **78**, 142 (1938).
- 77 M. Roberg. *Pharm. Z.-halle*, **84**, 196 (1953).
- 78 A. Charnot. *Maroc. med.* **32**, 589, 597 (1953).
- 79 R. H. Monceaux. *Sem. Hopit. Therap. Fr.* **35**, 148 (1959).
- 80 A. Viehoever, S. C. Prusky. *Am. J. Pharm.* **110**, 99 (1938).
- 81 G. P. McCord, W. G. Frederick, S. Stolz. *J. Lab. clin. Med.* **23**, 278 (1937).
- 82 J. A. Kasper, C. P. McCord, W. G. Frederick. *Bur. Ind. Hyg. a. Bur. Labs. Dept. Health Detroit*, 1937, 14 pp.; *Ind. Med.* **6**, 660 (1937).
- 83 H. F. Smyth, J. J. Scaton. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **22**, 288 (1940).
- 84 Anonyme. *J. Am. Med. Assoc. Queries and Minor Notes.* **118**, 857 (1942).
- 85 Anonyme. *Chem. Eng. News* **24**, 1690 (1946).
- 86 A. Badinaud, M. Barliel. *Arch. Malad. Profes.* **9**, 558 (1948).
- 87 C. P. Carpenter, H. F. Smyth, U. C. Pozzani. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **31**, 343 (1949).
- 88 H. F. Smyth, C. P. Carpenter, C. S. Weil. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **31**, 60 (1949); *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* **10**, 61 (1954).
- 89 Union Carbide Corporation, *Silicones Division, Bulletins* X 1901, X 1902.
- 90 V. K. Rowe, H. C. Spencer, S. L. Bass. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* **30**, 332 (1948).
- 91 H. Taylor. *Brit. Med. Bull.* **7**, 15 (1950).
- 92 U. C. Pozzani, C. P. Carpenter. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* **4**, 465 (1951).
- 93 J. Vrba. *Pracovní Lékarství* **8**, 210 (1956).
- 94 J. V. Klauder. *Arch. Environmental Health* **1**, 407 (1960).
- 95 A. A. Kanarevskaïa. *Toxicol. novikh prom. khim. Vesch.* **35** (1961).
- 96 S. N. Kremneva. *Toxicol. novikh prom. khim. vesch.* **3**, 18 (1961).
- 97 N. K. Kulagina, A. I. Korbakova, E. A. Korliakova. *Toxicol. novikh prom. ihm. vesch.* **3**, 10 (1951).
- 98 N. K. Kulagina, A. I. Korbakova, T. A. Kotchetkova. *Toxicol. novikh prom. khim. vesch.* **3**, 81 (1961).
- 99 D. W. Fasset. *Industrial Hygiene Toxicology*. Int. Publ. New York, Vol. 2, 1962, p. 1933.
- 100 H. F. Smyth, C. P. Carpenter, C. S. Weil, I. C. Pozzani, J. A. Streigel. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* **23**, 95 (1962).
- 101 I. F. Zapatchkevitch. S. I. Muraviova. *Gig. Truda i profzabol.* **7**, n° 11, 35 (1963).
- 102 N. K. Kulagina, T. A. Kochetkova. *Toxicol. novikh prom. khim. vesch.* **5**, 192 (1963).
- 103 A. I. Korbakova. *Vestn. AMN SSSR* **19**, n°7, 17 (1964).
- 104 N. K. Kulagina, T. A. Kotchetkova. *Toxicol i gigiena vyssokomol. sojed. i khim. Syja ispolz dlia ikh Synt. Mat. II conf. M.* 1964, p. 61.
- 105 N. K. Kulagina, T. A. Kotchetkova. *Toxicol. novikh prom. khim. vesch.* n°6, 95 (1964).
- 106 N. K. Kulagina, T. A. Kotchetkova. *Toxicol. novikh prom. khim. vesch.* n°6, 109 (1964).
- 107 N. V. Lazarev. *Vrednye veschestva v promichlenosti. Izd. Khimia, M.L.* 1965, p. 284-331.
- 108 S. Byczkowski, R. Piekos, A. Radeckt, T. Mincer, K. Wrzesniowa. *Pozn. Tow. Przyj. Nauk. Wydz. Lekar. Prace Kom. Farm.* **4**, 141 (1966).
- 109 N. K. Kulagina, T. A. Kotchetkova, V. V. Losev. *Okhr. truda i techn bezop, otchistka Stotchnikh vod i otkhod-gazov V. khim. prom.* **2**, 15 (1965).
- 110 Anonyme. *International Labour Office. Occupation and Health* **2**, 841 (1934).
- 111 P. Zeglio. *Medic. d. lavoro* **33**, 184 (1942).
- 112 N. I. Sax. *Handbook of Dangerous Materials*, New York, 1951.
- 113 A. Badinaud. *Bull. Sc. Pharmac. Bordeaux*, **90**, 298 (1952).
- 114 M. L. Rylova. *Farmak. i toxicol.* **15**, n°5, 46 (1952).
- 115 O. N. Syrovadko. *Tezisy dokl. cand. mal, Nautsch. rab. Lzd. Institut gig. Truda i protzv. AMN SSSR L.* 1957 p. 3.
- 116 S. F. Belova, E. A. Korliakova. *Gigiena i sanit.* **23**, n°9, 72 (1958).
- 117 N. K. Kulagina, A. I. Korbakova. *Promichl. toxicol.* **106**, (1960).

COMPOSES DU SILICIUM BIOLOGIQUEMENT ACTIFS

- 118 N. K. Kulagina. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **3**, 73, (1961).
 119 E. A. Korliakova. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **3**, 23, (1961).
 120 N. K. Kulagina, A. I. Korbakova. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **3**, 33 (1961).
 121 N. K. Kulagina, A. I. Korbakova. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **3**, 48 (1961).
 122 N. K. Kulagina, A. I. Korbakova. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **3**, 61 (1961).
 123 I. V. Sanotsky. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **3**, 75 (1961).
 124 A. A. Golubev, E. N. Lioublina. *Mat. nauchch. sessii posv. itogam raboty Institut za 1959-1966*
 g. Izd. Len. in-tagen-truda i profzabol L. 1961 p. 107
 125 A. A. Golubev. *Prom. Toxicol i klinika prom. zabol.* **76**, (1962).
 126 E. A. Peregud, B. S. Boikina. *Gigiena, sanit. n°6* 49 (1962).
 127 O. N. Syrovadko, *Gig. Truda i prof. zabol.* **6**, n°4 22 (1962).
 128 N. K. Kulagina, T. A. Kotchetkova. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **5**, 149 (1963).
 129 N. K. Kulagina, T. A. Kotchetkova. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **5**, 165 (1963)
 130 N. K. Kulagina, T. A. Kotchetkova. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **5** 173 (1965).
 131 N. K. Kulagina, T. A. Kotchetkova. *Toxicol. nov. prom. khim. veshch.* **5**, 182 (1963).
 132 E. Holstein. *14th Intern. Congr. Occup. Health, Madrid, 1963, C.A.,* **64**, 20510 (1966).
 133 A. A. Golubev. *Gigiena truda i prof. zabol.* **9**, n°9, 27 (1965).
 134 A. L. Kliachitskaia, E. S. Elkhovskaia, *Toxicologichesjaja kharakteristika monomern. krem-nitjorgan. soyed i epoksidnyh smol* Izd. NIITEL, M. 1966.
 135 R. Müller. *Pharmazie.* **12**, 949 (1954).
 136 R. R. McGregor. *Silicones in Medicine and Surgery*, Dow Corning Corp. 1957.
 137 R. Levin. *The Pharmacy of Silicones and their Uses in Medicine*, London 1958.
 138 Midland Silicones Ltd, Hopkms & Williams Ltd., *Silicones for Use in Medicine*, Chadwell Heath, 1962.
 139 C. Eaborn. *Organosilicon Compounds*, London, 1960, pp. 473-474.
 140 W. Noll. *Chemie und Technologie der Silicone*, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, 1968, SS. 448-459.
 141 Y. Y. Baltkais, M. G. Voronkov, G. I. Zeltchan. *Izv. AN. Latv. SSR, Ser Khim.* n°2 102 (1964).
 142 M. G. Voronkov, G. I. Zeltchan, *IX Mendel. siezed po obsch. prikl. khim. Sektsia khim. i tekhnol lekarst. veshch.; ref. dokladov i soobsch.* Izd. vo Nauka, M. 1965, p. 10.
 143 Anonyme. *Chem. Eng. News.* **43**, n°51, 31 (1965).
 144 M. G. Voronkov. *Pure App. Chem.* **13**, 35 (1966).
 145 G. I. Zeltchan. *Silatranes, Thèse doctorat.* Riga, 1967.
 146 Z. Atare, M. G. Voronkov, S. Gutberga, G. Zeltchan, A. Zile, A. Kimenis, L. Kruzmetra, E. Lukevitz. *Kremnitjorg. Soyed. Tr. Sovesch. M.* **4**, 25 (1960).
 147 E. Lukevitz, M. G. Voronkov, A. E. Pestunovich, A. A. Kimenis, S. Z. Gutberg, Z. A. Atare, *Izv. AN Latv SSR,* n°4, 93 (1968).
 148 E. Lukevitz, S. Z. Gutberg, L. I. Libert, A. A. Kimenis, M. G. Voronkov. *Izv. AN Latv. SSR.* n°7 (1969).
 149 Anonyme. *Chem. Eng. News.* **42**, n°37, 60 (1964).
 150 R. Fessenden, M. D. Coon, *J. Med. Chem.* **7**, 561 (1964).
 151 R. J. Fessenden, J. G. Larsen, M. D. Coon, J. S. Fessenden. *J. Med. Chem.* **7**, 695 (1964)
 152 R. J. Fessenden, M. D. Coon. *J. Med. Chem.* **8**, 604 (1965).
 153 R. J. Fessenden, M. D. Coon, *J. Med. Chem.* **9**, 262 (1966).
 154 R. J. Fessenden, C. Ahlfors. *J. Med. Chem.* **10**, 810 (1967).
 155 M. G. Voronkov, B. N. Dolgov. *Izv. AN SSSR. O.Kh.N.* 1128 (1957).
 157 R. K. Ingham, S. A. Rosenberg, H. Gilman. *Chem. Rev.* **60**, 459 (1960).
 158 P. L. De Benneville, M. J. Hurwitz. *Brevet américain* 2876209 (1959); *C.A.*, **53**, 12321, 12238 (1959).
 159 L. H. Sommer. *Brevet américain* 2589445 (1952); *C.A.*, **47**, 145 (1953).
 160 I. Belsky, D. Gertner, A. Zilkha. *J. Med. Chem.* **11**, 92, 451 (1968).
 161 M. Frankel, M. Broze, D. Gertner, A. Zilkha. *J. Chem. Soc.* **1966**, 249.
 162 E. A. Brown, I. Laos. *Brevet belge* 668903 (1966); *C.A.* **65**, 7238 (1966).
 163 E. Chang, V. K. Jain. *J. Med. Chem.* **9**, 433 (1966).
 164 B. S. Thomas, C. Eaborn, D. R. Walton. *Chem. Comm.* **1966**, 408.
 165 C. Eaborn, D. R. M. Walton. *Chem. Ind.* **1967**, 827.
 166 J. L. Speier. *Brevet américain* 2611776 (1952); *C.A.* **47**, 11244 (1953).
 167 S. Fregert, H. Ronsman. *Nat.* **192**, 989 (1963).
 168 P. L. Benneville, M. J. Hurwitz. *Brevet américain* 2906756 (1959); *C.A.* **54**, 5480 (1960).
 169 M. Y. Marova, M. G. Voronkov, B. N. Dolgov. *I Zh. Prikl. Khim.* **30**, 650 (1957).
 170 L. S. Moody. *Brevet américain* 567742(1951); *C.A.* **47**, 145 (1953).
 171 D. L. Bailey, R. M. Pike. *Brevet américain* 2957781 (1961); *C.A.* **55**, 5426 (1961).
 172 R. L. Metcalf, T. R. Fukuto. *J. Econom. Entomol.* **58**, 1151 (1965).
 173 E. L. Morehouse. *Brevet américain* 2938046 (1961); *C.A.* **55**, 1066 (1961).
 174 G. B. Sterling, C. E. Pawlocki. *Brevet américain* 3256308 (1966); *C.A.* **65**, 7217 (1966).

- 175 M. E. Dolgaia, E. A. Tchernyshev, Li Huan-Lian. *Khim. prakt. prim. Krem-neorg. Soyed.* **I**, 99 (1958).
- 176 E. A. Tchernyshev, M. E. Dolgaia, Y. P. Egorov, L. V. Semenov, A. D. Petrov, *J.O.Kh.* **28**, 643 (1958).
- 177 C. H. Richardson, F. E. Du Chanois. *J. Econ. Entomol.* **44**, 997 (1951).
- 178 M. G. Voronkov, L. N. Alexeeva, B. Brisga, A. Zile, L. Krusmetra, V. P. Koziukov, E. Lukevitz, I. N. Ljaschenko, V. F. Mironov, N. S. Fedotov. *Khim. pharm. j.* n°5, 26 (1967).
- 179 E. A. Mason. *Brevet anglais* 964182 (1964); *C.A.* **61**, 9366 (1964).
- 180 A. Kaller. *Brevet R.D.A.* 45885 (1966); *C.A.* **65**, 9661 (1966).
- 181 Midland Silicones Ltd, *Brevet anglais* 778272 (1957); *C.A.* **52**, 429 (1958).
- 182 Dow Corning Corp., *Brevet anglais* 630952 (1949); *C.A.* **44**, 4491 (1949).
- 183 Q. F. Soper, C. W. Whitehead, O. K. Behrens, J. J. Corse, R. G. Jones. *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2849 (1948).
- 184 T. M. Voronina, I. T. Strukov, M. F. Schostakovski, *J.O.Kh.* **34**, 1464 (1964).
- 185 G. E. Ham. *Brevet américain* 3243429 (1966); *C.A.*, **65**, 3908 (1966).
- 186 J. K. Leasure, D. R. Mussell. *Brevet américain* 3183076 (1965); *C.A.* **63**, 3558 (1965).
- 187 J. K. Leasure, J. L. Speier. *J. Med. Chem.* **9**, 949 (1966).
- 188 M. G. Voronkov, *Vestn. AN SSSR*, n° 10, 78 (1968)
- 189 Z. I. Chabarova, M. G. Voronkov. *Izv. A.N. Latv. SSR, ser Khim.* 321 (1967).
- 190 L. K. Masly, V. I. Osypyan, B. V. Alexandrov. B. V. Kagdan, T. P. Razbegueva. *Avt. Svid.* 180015 (1963) *Bull. isobr.* n°6, 107 (1966).
- 191 L. K. Masly, B. V. Alexandrov. *J.O.Kh.* **35**, 1058 (1965).
- 192 E. Y. Lukevitz, M. G. Voronkov. *J.O.Kh.* **38**, 2325, (1968).
- 193 J. Paul, W. F. R. Pover. *Arch. Biochem. Biophys.* **87**, 312 (1960).
- 194 Dow Corning Center for Aid to Medical Research, *Bulletin* **2**, n°4, 15.
- 195 E. D. Green. *Thesis*, San Jose State Coll. 1965.
- 196 M. G. Voronkov, G. I. Zeltchan, V. F. Mironiv, J. J. Bleidelis, A. A. Kemme, *Kh. G. S.* **1968**, 227.
- 197 M. G. Woronkow, G. I. Seltschan, A. F. Lapsina, W. A. Pestunowisch, *Z. Chem.*, **8**, 214 (1968).
- 198 G. H. J. Gueyne, M. I. Duffaut, *brevet francais.* **1069** M (1960).
- 199 J. Gueyne, N. Duffaut, R. Quilichini, *Therapie*, **17**, 549 (1962).
- 200 C. R. Rager, *Urgence medicale et chirurgicale*, **2**, 443 (1965).
- 201 C. R. Rager, *Agressologie*, **8**, 69 (1967).
- 202 J. Janet, *Soc. sci. nat. Bordeaux*, P.-V., 163 (1964).
- 203 J. Janet, *Soc. sci. nat. Bordeaux*, P.-V., 143 (1967).