

УДК 547.385.1 : 615.28

ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ АЦЕТИЛЕНОВЫЕ  
АНТИМИКОТИКИ*О. Г. Яшина, Л. И. Верещагин*

Обобщены сведения о природных и синтетических ацетиленовых соединениях, обладающих противогрибковой активностью. Показано, что класс ацетиленовых функционально-замещенных соединений является весьма перспективным для поиска новых лекарств, особенно в связи с увеличением числа штаммов, выработавших устойчивость к применяемым в настоящее время препаратам.

Библиография — 227 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| I. Введение                                  | 557 |
| II. Природные ацетиленовые антимикотики      | 558 |
| III. Синтетические ацетиленовые антимикотики | 561 |

## I. ВВЕДЕНИЕ

Грибковые заболевания (микозы) поражают человека, различных животных, растения. Возбудители микозов многочисленны, клинические проявления различны<sup>1-6</sup>. Грибковые заболевания кожи, вызываемые паразитическими грибками, или дерматомицетами, встречаются во всех районах земного шара. Микозами человечество страдает с древности, они отличаются высокой заразительностью и хроническим течением. Клиническими наблюдениями показано, что дерматофиты, эволюционно адаптированные к кожному покрову и его придаткам, могут иногда поражать и внутренние органы, костные ткани, центральную нервную систему<sup>5-7</sup>. Кожные микозы, хотя и поражают в основном лишь поверхностные слои кожи, представляют серьезную проблему для здравоохранения, так как заболеваемость некоторыми кожными микозами сравнима с частотой простудных заболеваний или кариеса зубов, а для лечения больных кожными микозами затрачиваются огромные средства<sup>4-5</sup>. Проблема химиотерапии больных грибковыми инфекциями привлекает внимание широкого круга специалистов — дерматологов, фармакологов, биохимиков, химиков<sup>6-10</sup>.

Противогрибковые антибиотики (гризофульвин, нистатин и другие) заняли ведущее место среди средств и методов современного лечения микозов. Однако было бы неправильным считать, что проблема лечения дерматомикозов решена полностью. В литературе появилось значительное число сообщений, посвященных описанию осложнений и неудач при использовании признанных антимикотиков<sup>6, 7</sup>. Спектр их действия зачастую ограничен: появились резистентные к этим антибиотикам штаммы грибков. До сих пор в арсенале противогрибковых средств нет достаточно действенных и лишенных побочных эффектов препаратов. Острая проблемы химиотерапии грибковых заболеваний требует совершенствования существующих лекарственных форм и стимулирует настойчивые поиски новых антимикотиков.

Поиски активных противогрибковых препаратов ведутся на основе различных классов соединений<sup>6, 11</sup>. Весьма перспективны природные антибиотики ацетиленового ряда, содержащие в своей структуре карбонфункциональные группировки<sup>8, 11-16</sup>.

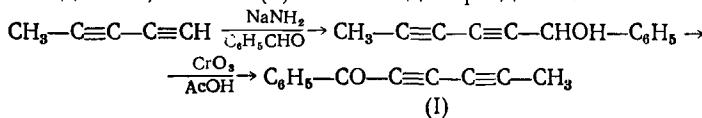
## II. ПРИРОДНЫЕ АЦЕТИЛЕНОВЫЕ АНТИМИКОТИКИ

Ацетиленовые соединения довольно широко распространены в природе как метаболиты ряда растений и антибиотики, генерируемые грибами и актиномицетами<sup>8, 11-17</sup>. Установлено, что ацетиленовые и поли-ацетиленовые фрагменты могут входить в состав молекул разнообразных природных органических веществ, но функции таких высоконепредельных соединений в метаболизме растений и микроорганизмов остаются пока не совсем ясными<sup>12</sup>.

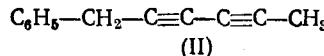
Большинство ацетиленовых соединений было выделено из эфирных масел и жиров растений и культуральных жидкостей грибов<sup>11, 13-15</sup>. Классические работы<sup>15-23</sup> дают представление о систематических исследованиях природных полиинов и огромном труде нескольких школ исследователей — Сёренсена в Норвегии, Бу-Локка и Джонса в Англии, Больмана в Германии. Многоплановый экспериментальный материал по всем, известным к началу 1971 г., природным полиацетиленам удачно обобщен в монографии<sup>12</sup>.

Всестороннее исследование встречающихся в природе полииновых веществ показало, что, кроме теоретического интереса, связанного с выяснением их роли в биосинтетических процессах живой клетки, они представляют значительный практический интерес из-за их высокой биологической активности. Многие природные полиацетилены даже в очень больших разбавлениях задерживают рост различных видов бактерий и грибов. По данным Шемякина<sup>8</sup>, противогрибковая активность отмечается у 353 (сейчас эта цифра возросла) антибиотиков. Особое внимание привлекает выраженная противогрибковая активность исследованных в этом отношении природных полиинов, среди которых наиболее известными являются капиллин(I), вейерон(IV), агроцибин(VI), биформин(VII), немотин(IX) и другие.

Капиллин привлек пристальное внимание исследователей в силу высокого антрафунгального действия и сравнительно простого строения. Именно капиллин вызвал появление множества работ, посвященных синтезу и исследованию биологических свойств аналогичных и родственных ему соединений<sup>24-36</sup>. Этот диацетилен был выделен в 1957 г. из эфирного масла *Artemisia capillaris*, а предложенная для него формула 1-фенилгексадиин-2,4-она-1 (I) была подтверждена синтезом<sup>28, 31</sup>:

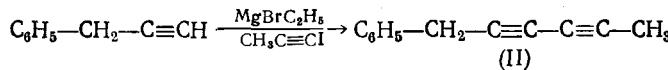


Ранее<sup>32</sup> из эфирного масла растений этого же рода было выделено ацетиленовое соединение (II), названное капилленом, которое (как оказалось позже) было идентичным агропирену<sup>33</sup> и «дегидроагропирену»<sup>37</sup>.

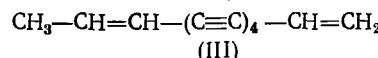


Установлению идентичности агропирена из *Agropyrum repens* и капиллена из *Artemisia campestris* и доказательству их строения предшествовали поиски нескольких исследователей на протяжении почти трех десятилетий. Так, Харада<sup>29, 31</sup> уточнил формулу капиллена и под-

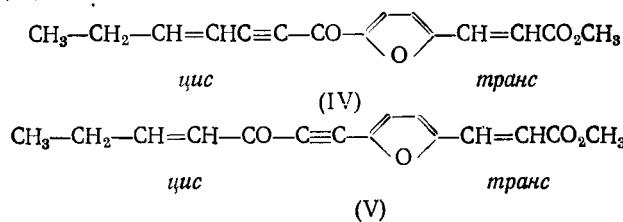
твердил ее синтезом по следующей схеме:



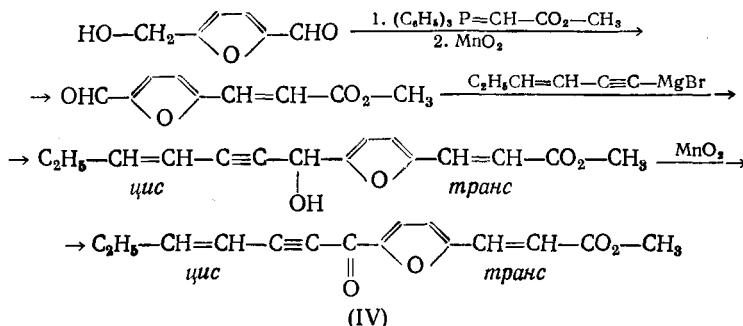
Позднее было показано<sup>31</sup>, что капиллен (II) способен окисляться в капиллин (I) при длительном хранении на воздухе. Как капиллен, так и капиллин, обладают исключительно сильным противомикробным действием, а также высокой активностью против различных фитопатогенных грибков. Капиллин останавливает рост дерматофитов в питательной среде при очень низких концентрациях (0,25 мкг/мл)<sup>24, 28</sup>. При испытании противогрибковой активности капиллина в эксперименте на животных, он оказался активным против *Trichophyton asteroides*<sup>25, 38</sup>. Из растений семейства *Compositae* выделено еще несколько представителей ароматических ацетиленовых соединений, близких к капиллину — капиллон, капиллярин, десметилкапиллин<sup>39—41</sup>. Следует отметить, что в экстракте из высших растений обнаружен непредельный углеводород с четырьмя конъюгированными тройными связями (III), противогрибковое действие которого превосходит эффект капиллина<sup>42</sup>.



Высокой антибиотической активностью обладают разнообразные по строению природные тиенил- и фурилполиины<sup>8, 11, 12, 15, 43—57</sup>. Среди полиновых метаболитов высших растений обнаружили<sup>43, 58, 59</sup> весьма эффективный антимикотик — дизамещенное фурановое производное. Кристаллическое соединение было выделено из экстракта *Vicia faba*. При окислении природного соединения перманганатом калия получалась 2,5-фурандикарбоновая кислота. По данным ПМР- и масс-спектров, можно было предположить для этого соединения две структуры — (IV) и (V)<sup>12, 43, 58, 59</sup>.



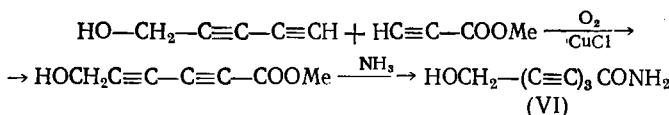
Справедливость формулы (IV) была доказана на основании синтеза, осуществленного из 5-оксиметилфурфуrola<sup>58, 59</sup>:



Кетоэфир (IV), названный вейероном, способен подавлять рост ряда патогенных грибов — *Alternaria brassicicola*, *Aspergillus niger*, *Uromyces fabae* и *Glomerella cingulata* при концентрации около 10 мкг/мл.

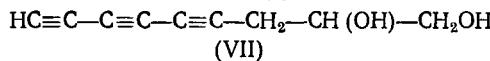
Полинепредельные продуценты грибковых микроорганизмов являются функционально-замещенными высокополярными веществами. Таковы сильные ацетиленовые антимикотики — агроцибин (VI)<sup>60, 61</sup> и биформин (VII)<sup>62–64</sup>, выделенные из культуральных жидкостей базидиомицетов.

Неустойчивый кристаллический триин (VI) выделен экстракцией из культуральной жидкости гриба *Agrocybe dura*<sup>60, 61</sup>. На основании анализа, спектральных данных и встречного синтеза для агроцибина установлено строение амида 8-оксиоктатриин-2,4,8-овой кислоты (VI)<sup>65, 66</sup>.

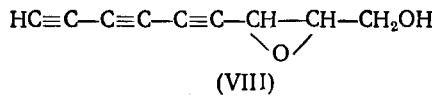


Агроцибину свойственна высокая противогрибковая активность, однако и токсичность его высока; для мышей  $LD_{50}$  составляет 60 мг/кг<sup>61</sup>.

Интересным полиацетиленовым антибиотиком является биформин<sup>62-64</sup>. При исследовании антибиотической активности этого полиина было отмечено, что он активен *in vitro* против различных представителей грамположительных и грамотрицательных микробов и микробактерий туберкулеза. Достаточно высока его активность как антимикотика (0,5—4 мкг/мл), однако в опытах на животных биформин не проявил терапевтического эффекта. После ряда исследований для биформина установлена структура (VII). По данным УФ- и ИК-спектров, в его молекуле имеется трииновая система и незамещенная этинильная группа. Гидрирование природного соединения привело к нонадиолу-1,2-, поэтому для биформина была предложена структура трииндиола (VII)<sup>65, 67, 68</sup>.



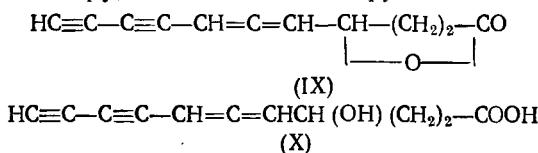
Полученный Больманом<sup>69</sup> синтетический нонатриин — 4,6,8-диол-1,2 (VII) по своим свойствам не соответствовал природному биформину. Идентичным природному полиину оказался эпоксид (VIII)<sup>70</sup>:



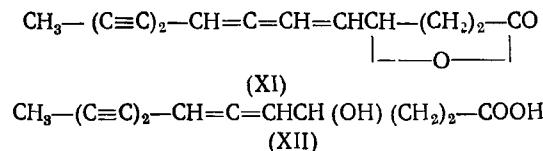
Позднее из растений семейства *Compositae* выделили целый ряд подобных эпоксидов<sup>71, 72</sup>.

Среди природных полиинов обнаружен довольно обширный класс соединений имеющих в качестве структурного элемента аллен-диацетиленовую группировку. Многие соединения этого типа обладают анти-микробным действием широкого спектра<sup>73-77</sup>.

Описана<sup>73-75</sup> смесь антибиотиков (IX)–(XII), содержащаяся в культуральных жидкостях *Poria tenium*, *Poria corticola* и базидиомицета B-841. Отмечается выраженный противогрибковый эффект немотина (IX) относительно многих штаммов различных грибков (0,06–16 мкг/мл<sup>74</sup>), причем активность немотина не снижается в присутствии сыворотки крови. Немотин представляет собой лактон немотиновой кислоты (X); биологическая активность (X) близка к таковой для (IX) по бактерицидному спектру, но отличается по фунгицидности.



Достоверность структур (IX) и (X) была подтверждена изучением их ИК-спектров и продуктов изомеризации. Сопоставление всей совокупности химических и спектральных характеристик позволило идентифицировать в смеси метаболитов гриба B-841 антибиотики одиссин (XI) и одиссовую кислоту (XII) — метильные гомологи соединений (IX) и (X).<sup>73-75</sup>



Изучение биологически активных продуктов метаболизма микроорганизмов послужило толчком к развитию новой области тонкого органического синтеза — поискам новых соединений, обладающих противогрибковыми свойствами.

### III. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АЦЕТИЛЕНОВЫЕ АНТИМИКОТИКИ

Литературные данные указывают на возникновение в последнее время интереса к ацетиленовым соединениям как к лекарствам<sup>11, 35, 43, 76-87</sup>. Диапазон биологического действия ацетиленовых соединений необычайно широк: конвульсанты, антиконвульсанты, местные анестетики, анальгетики, гипотензивные средства, ганглиоблокирующие агенты, антибактериальные вещества<sup>78</sup>, причем ацетиленовые препараты часто более активны, менее токсичны и легче усваиваются организмом, чем их олефиновые или насыщенные аналоги. Наличие тройной связи в молекуле, по-видимому, снижает токсичность и улучшает степень адсорбции и метаболизма некоторых лекарств.

Внимание к аналогам природных ацетиленовых антибиотиков особенно проявилось в последние 10—15 лет. За эти годы были синтезированы с целью исследования биологических свойств моно-, ди- и винилацетиленовые кетоны<sup>11, 26, 27, 35, 43, 77, 83, 85, 88—93</sup>, ацетиленовые кетокислоты<sup>94—95</sup>, эфиры<sup>35, 76, 77, 85, 87, 96—100</sup> и другие соединения ацетиленового ряда<sup>11, 76—81</sup>.

Успешный синтез сложных непредельных функционально-замещенных соединений базируется на солидном методическом материале химии ацетилена<sup>11, 12, 76, 100-106</sup>. Многие полины получены с помощью реакций окислительной димеризации<sup>101, 102</sup> и несимметричной конденсации<sup>102-104</sup>. Синтез часто ведут в плане систематического изучения ацетиленовых соединений с заранее прогнозируемыми свойствами<sup>35, 36, 43, 78-80, 83-87, 90, 107-118</sup>. К сожалению, до настоящего времени отсутствует строгая научная теория, которая была бы в состоянии исключить эмпиризм в синтетическом воспроизведении и видоизменении молекул известных антибиотиков и сделала бы реальным целенаправленный поиск новых лекарственных средств с конкретным лечебным действием<sup>119</sup>.

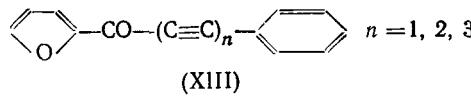
Фунгицидная активность природных полиацетиленов в значительной степени зависит от их строения<sup>12, 34, 77</sup>, причем в большинстве случаев эта активность имеет строго избирательный характер, что позволяет надеяться на получение новых синтетических аналогов селективного противогрибкового действия<sup>35, 43, 83-87, 110-122</sup>.

## 1. Ацетиленовые карбонилсодержащие соединения

Противогрибковая активность ацетиленовых карбонилсодержащих соединений связывается с наличием в их молекуле сопряженной кето-этинильной группировки<sup>25, 26, 35, 77, 123</sup>. Предположение о биологической

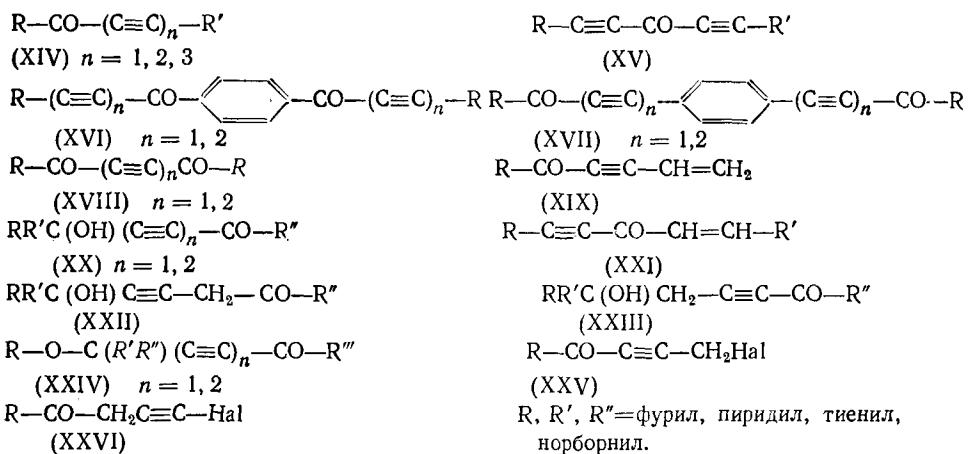
специфичности кетоэтинильной группы  $-\text{CO}-\text{C}\equiv\text{C}-$  в молекуле капиллина (I) и об ответственности этого фрагмента за антифунгальный эффект было сформулировано в работах<sup>25, 26</sup>. Это было подтверждено и обосновано обширным экспериментальным материалом по синтезу карбофункциональных ацетиленов и уточнению влияния различных структурных элементов на фунгицидность<sup>35, 43, 83, 85-87, 90, 124-135</sup>. Совместные исследования химиков и микробиологов показали, что любые структурные изменения кетоэтинильной группировки (разрыв сопряжения, введение двойных связей) вызывают значительное снижение активности или резкое изменение характера действия препарата<sup>35, 43, 77, 81, 83, 85-87, 90, 128, 132</sup>. Оказалось, что природа заместителей при группе CO и тройной связи мало влияет на антибиотическую активность, но предопределяет раздражающее действие и фармакологические свойства карбофункциональных ацетиленов<sup>35, 36, 81, 86, 135</sup>. Для самого капиллина замена фенильного радикала на хлорфенильный, метоксильный, тиенильный — приводит к уменьшению противогрибковой активности и повышению раздражающего действия<sup>27, 37</sup>. Есть данные<sup>86, 130, 136</sup> о том, что раздражающее действие может быть значительно уменьшено введением в молекулу  $\alpha$ -этинилкетона гидроксильной группы или заменой алкильного радикала на фенильный. Удлинение углеродной цепи алкильного заместителя до  $\text{C}_4$  усиливает активность у аналогов капиллина и капиллена, но дальнейшее увеличение длины цепи ведет к снижению активности<sup>81</sup>.

Вопрос о связи между противогрибковой активностью и степенью насыщенности (числом тройных связей в молекуле антимикотика) пытались выяснить многие исследователи<sup>26, 35, 83-87, 121, 133, 135</sup>. Показано<sup>83, 86, 129</sup>, что второй ацетиленовый фрагмент, введенный в цепь сопряжения фурилфенилацетиленовых кетонов (XIII), несколько усиливает противогрибковые свойства, но уже для триинонов ((XIII),  $n=3$ ) отмечается резкое падение как фунгистатичности, так и бактериостатичности

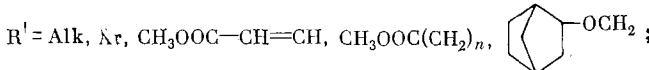
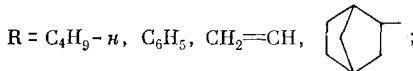
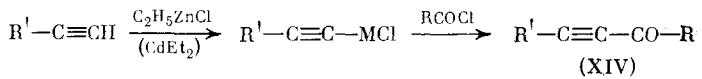


Авторы<sup>129</sup> объясняют незначительный биологический эффект триинона (XIII) очень малой его растворимостью в воде и разрушением при многочасовой инкубации культур в термостате. Известны случаи, когда введение в молекулу второй ацетиленовой связи снижает антимикотический эффект<sup>84, 133, 134</sup>.

Поскольку применению известных природных антимикотиков пропионового ряда препятствует их высокая токсичность, в поисках малотоксичных аналогов были предложены и реализованы новые методы<sup>35, 43, 83, 137-139</sup>, улучшены известные. К настоящему времени накоплен достаточный материал по синтезу  $\alpha$ -ацетиленовых кетонов. Появились работы<sup>35, 140, 141</sup>, обобщающие химические свойства и методы синтеза  $\alpha$ -этинилкетонов. Общепринятые методы не всегда пригодны для получения функционально-замещенных кетонов, и это связано с исключительно высокой реакционной способностью  $\alpha$ -этинилкарбонильной группировки. Тройная связь  $\alpha$ -этинилкетонов сильно активирована соседней карбонильной группой и легко подвергается различным реакциям нуклеофильного присоединения. Наиболее рациональным методом получения этинилкетонов является окисление вторичных ацетиленовых спиртов. Использование активной двуокиси марганца<sup>142</sup>, а также хромового ангидрида в серной или уксусной кислоте позволило получить окислением соответствующих спиртов и гликолов широкий круг ацетиленовых кетонов различного строения (XIV) — (XXVI)<sup>35, 43, 83, 85, 87, 90, 99, 137, 143</sup>.



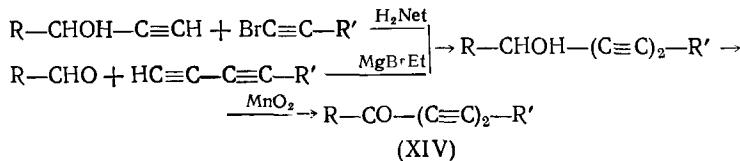
Взаимодействием цинк- или кадмийацетиленовых реагентов, подобных комплексу Иоичи по реакционной способности, с хлорангидридами и ангидридами алифатических и ароматических кислот удалось получить с хорошими выходамиmonoацетиленовые и винилацетиленовые кетоны, ацетиленовые дикетоны и эфиры кетокислот<sup>85, 113-116</sup>:



$n = 1, 2$

Карбонилсодержащие ацетилены (XIV) активны по отношению к гипсовому трихофитону, причем кетон с норборненовым заместителем при карбонильной группе проявил выраженный терапевтический эффект на экспериментальной модели дерматомикоза<sup>85, 86</sup>.

Пентадииноновая группировка, аналогичная капиллину (I), сохранилась у диацетиленовых кетонов (XIV),  $n=2$ , получаемых окислением двуокисью марганца вторичных диацетиленовых спиртов<sup>35, 83, 85, 126, 127</sup>:

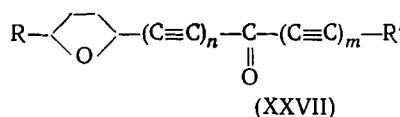


По этой же схеме были получены триацетиленовые и тетраацетиленовые кетоны<sup>35</sup>.

Для повышения устойчивости полиненасыщенных капиллиноподобных соединений использовали силилацетиленовые производные, обладающие высокой фунгицидностью в отношении гипсового и красного трихофитона<sup>117</sup>.

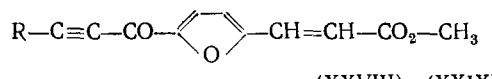
В противоположность бензоилацетиленам, фуроилацетилены (XXVII) обладают сильным противогрибковым действием в сочетании с меньшей

токсичностью. Это наблюдение явилось отправным моментом для систематических исследований в ряду фурилалкинов<sup>35, 43, 83, 86</sup>. Известно<sup>92</sup>, что монаацетиленовый кетон 1-(2-фурил)-5-фенил-1-пентин-4-ин-3-он активен не только против трихофитона, но и в отношении кандида и многих других грибков.



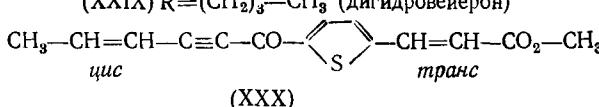
$n=0, 1; m=0, 1; R=H, Br, Cl, I, NO_2, COOH;$   
 $R'-\text{алкил, арил, } 5\text{-бромфурил-2, OH, } OCH_3, OC_2H_5$

Довольно сильную активность против патогенных грибков, подобно их природному предшественнику вейерону (IV), проявляют его синтетические аналоги (XXVIII)–(XXX) <sup>44, 58, 59</sup>:



(XXVIII).—(XXIX)

(XXVIII)  $R = \text{cyclohexylmethyl}$  (норвейерон)



Высокая противогрибковая активность кетонов (XIV) отмечена в патентах<sup>89, 92, 144-148</sup>; данные последних лет<sup>35, 36, 83, 85, 86, 118, 144-156</sup> свидетельствуют об исследовании этих веществ в прикладном аспекте, например, в качестве средств борьбы с грибковыми заболеваниями растений<sup>150</sup>. Выраженная противогрибковая активность характерна для всех испытанных кетонов. Особенно чувствительны к ацетиленовым кетонам дерматофиты. Общим свойством этинилкетонов является слабое действие на штаммы дрожжеподобных грибков и актиномицеты<sup>35, 43, 83, 85, 86</sup>.

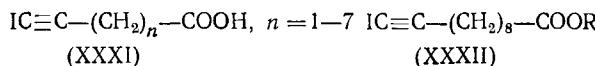
Необходимо отметить сведения<sup>54, 55, 85, 86, 122, 135</sup>, касающиеся действия этинилкетонов на микобактерии туберкулеза. Высокая туберкулостатическая активность  $\alpha$ -этинилкетонов проявляется не только *in vitro*, но и *in vivo*<sup>35, 85, 86, 135</sup>.

Что касается возможного механизма антибиотического действия <sup>157-</sup> <sup>160</sup>  $\alpha$ -ацетиленовых кетонов, то можно полагать, что он будет аналогичен или близок механизму, предложенному для действия  $\alpha$ ,  $\beta$ -винилкетонов. В известных работах <sup>161</sup>, <sup>162</sup> антибиотический эффект  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенных кетонов объясняют их склонностью взаимодействовать с сульфогидрильными группами энзимов, которые имеют существенное значение для жизнедеятельности микроорганизмов. Именно подобного вида реакции с нуклеофильными фрагментами типа —SH характерны для этинилкетонов даже в большей степени, чем для винилкетонов. Механизм действия различных антифунгальных веществ неоднотипен. Есть данные <sup>160</sup> о том, что ацетиленовые производные обладают более ограниченным, по сравнению с полиенами, действием на цитоплазматическую мембрану. Возможно, что селективная противогрибковая активность ацетиленового препарата связана с нарушением функций оболочки клетки, хотя и не обязательно по тому же типу, как у полиенов <sup>160</sup>. В последние годы доминирует стремление к выяснению механизма действия антибиотиков на молекулярном уровне <sup>9</sup>, <sup>158</sup>, <sup>163</sup>, <sup>164</sup>. Весьма перспективной представляется квантовомеханическая трактовка фармакологических проблем, кор-

реляция активности с параметрами электронной структуры активных соединений<sup>165</sup>. В будущем следует ожидать резкого усиления внимания к этому вопросу, без решения которого, по-видимому, невозможен направленный синтез ценных в лечебном отношении производных природных антибиотиков.

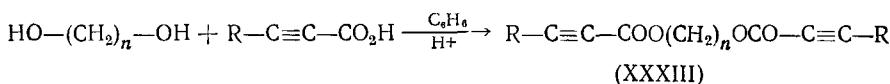
## 2. Ацетиленкарбоновые кислоты и их дериваты, обладающие противогрибковым действием

Среди природных полииновых кислот и их производных обнаружен ряд сильных антимикотиков<sup>8, 12, 65, 73-75</sup>, и этим вызваны интенсивные синтетические поиски новых противогрибковых средств на основе непредельных карбоновых кислот. Уже простейшая по структуре пропиоловая кислота и ее эфиры обладают активностью против ряда грибков, а метилпропиоловая — и бактериальными свойствами. Дальнейшее увеличение количества метиленовых групп уменьшает бактериостатичность и усиливает фунгистатическое действие. Судя по патентным данным<sup>166-168</sup>, эффект против микозов проявляют  $\omega$ -иодалкиновые кислоты (XXXI) и их эфиры (XXXII)<sup>169, 170</sup>.



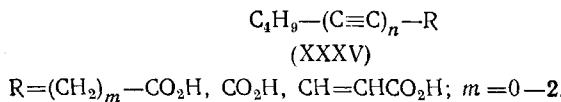
В опытах с грибницей трихофитона и дрожжеподобного грибка изучали ацетиленовые кислоты — производные фурана<sup>171-173</sup>. Показано, что наличие в молекуле кетоэтинильной группировки в сочетании с фурановым кольцом способствует появлению фунгистатической активности, но введение заместителя (бром, нитрогруппа) в положение 5 фуранового цикла понижает фунгистатичность и резко усиливает бактериостатическую активность.

Эфиры (XXXIII) ацетиленкарбоновых кислот и полиатомных спиртов подавляют рост бактерий и грибков даже при очень низкой концентрации<sup>174</sup>.



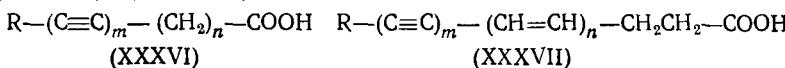
Фунгистатическое действие эфиров дикарбоновых кислот несколько выше, чем у кислот, причем вторая карбоксильная группа мало влияет на активность<sup>77, 175, 176</sup>. Различные эфиры ацетилендикарбоновой кислоты, а также ее соли предлагается применять в борьбе с грибковыми болезнями риса<sup>177</sup>.

В ряду диметиловых эфиров дикарбоновых кислот типа  $\text{CH}_3-\text{CO}_2-$ — $(\text{CH}_2)_2-$ — $(\text{C}\equiv\text{C})_n-$ — $(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{CH}_3$  (XXXIV) фунгицидная активность резко возрастает при переходе от диацетиленовых к тетраацетиленовым производным<sup>121</sup>. Подобная зависимость наблюдается и у моно-карбоновых кислот типа (XXXV)<sup>121</sup>:

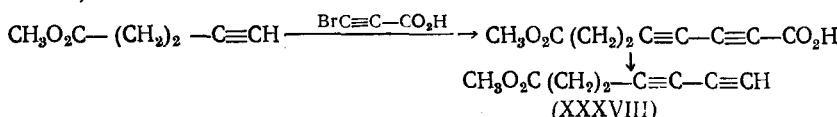


Кучеров с сотр.<sup>121, 178</sup> систематически изучали пути получения многих полинепредельных моно- и дикарбоновых кислот. Для выяснения зависимости биологической активности от строения, характера функциональных групп и числа тройных связей были рассмотрены кислоты двух

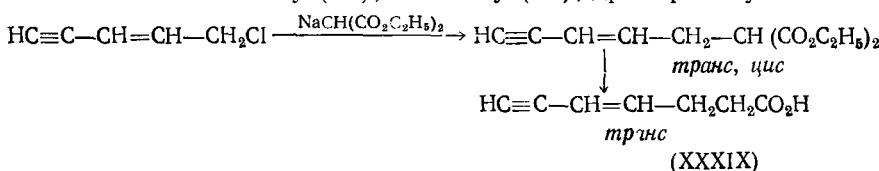
типов (XXXVI), (XXXVII) <sup>178</sup>:



Методической основой синтезов послужила реакция окислительной конденсации по Ходкевичу<sup>102-104</sup>, что потребовало разработки доступных методов получения фрагментов с концевой ацетиленовой связью (XXXVIII):

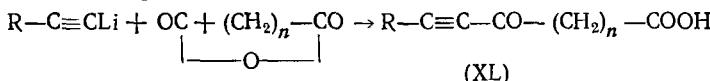


На основе реакции окислительной конденсации (выход до 50%) винилацетиленовой кислоты (XXXIX) и ее бромида с различными ацетиленовыми кислотами, спиртами, углеводородами получен ряд полине-предельных кислот (XXXVII)<sup>178</sup>. Карбоновые кислоты с винилацетиленовой группировкой (XXXVII) являются родственными природным антимикотикам — немотину (IX), одиссину (XI), дрозофилину.



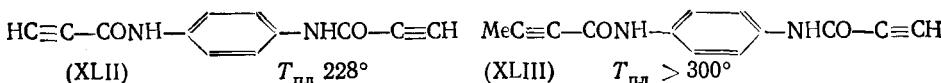
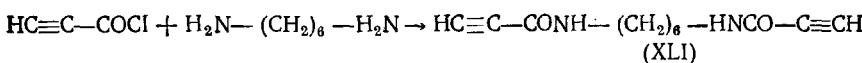
Многие из винилацетиленовых кислот обладают сильной избирательной активностью по отношению к некоторым типам патогенных грибков в концентрациях (*in vitro*), сравнимых с сильнейшими антимикотиками (капиллен, одиссин).

Разработанный Бергельсоном<sup>95</sup> метод получения ненасыщенных кетокислот был распространен автором на синтез кетокислот с концевой двойной и тройной связью<sup>179</sup>. Кетокислоты типа  $R-C\equiv C-CO-(CH_2)_n-COOH$  (XL) получали конденсацией ацетиленидов лития с циклическими ангидридами дикарбоновых кислот:

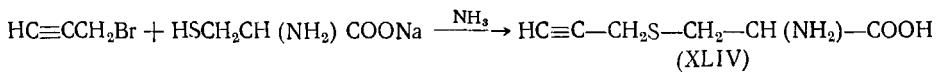


Этим методом получены малотоксичные ацетиленовые кетоэфиры, подавляющие *in vitro* патогенные дерматофиты *Microsporon lanosum* и *Achorion schönleini* при концентрациях 1–2  $\mu$ мл, а *Trichophyton gypseum* — 6  $\mu$ мл. Следует отметить, что высокая антифунгальная активность ненасыщенного кетоэфира (XL),  $R=C_4H_9$ ,  $n=3$ , зависит от наличия в его молекуле группировки сопряженного ацетиленового кетона, так как его этиленовый аналог менее активен, а соответствующий насыщенный кетоэфир совсем не подавляет роста указанных выше грибков<sup>95</sup>.

В последнее время фунгицидные агенты найдены не только среди сложных эфиров<sup>160, 169, 170, 174, 180-184</sup>, но и среди амидов ацетиленовых кислот<sup>185-189</sup>. Особено активны пропиоламиды (XL1)-(XLIII)<sup>185, 188</sup>.

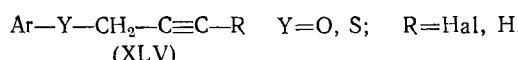


С целью получения соединений, ингибирующих рост микробов, проводятся работы<sup>190-193</sup> по синтезу и исследованию микробиологических свойств ацетиленовых аминокислот. В качестве фунгицидного средства в отношении некоторых паразитических грибков может быть использован *L*-3-(2-пропинилтио)-аланин (XLIV)<sup>191</sup>

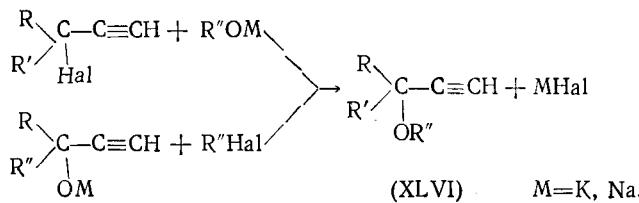


### 3. Пропаргиловые эфиры

В последние годы появились серии работ и патентов, посвященных синтезу и изучению биологических свойств арилпропаргиловых эфиров (XLV), многие из которых являются сильными фунгицидами<sup>85, 87, 97-99, 131, 143, 194-210</sup>.

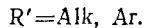
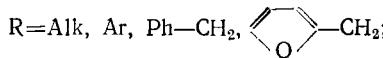
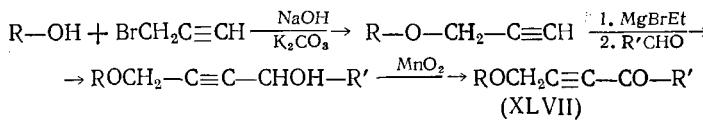


Известны прямые и косвенные способы получения простых эфиров ацетиленовых спиртов. Терминалные пропаргиловые эфиры (XLVI) обычно получают взаимодействием пропаргилгалогенидов с алкоголятами насыщенных спиртов и фенолов или алкоголятов ацетиленовых карбинолов с галоидными алкилами. Эфиры (XLVI) могут служить ключевыми веществами для синтеза разнообразных бифункциональных ацетиленов и аминопропаргиловых эфиров, проявляющих противогрибковую активность.



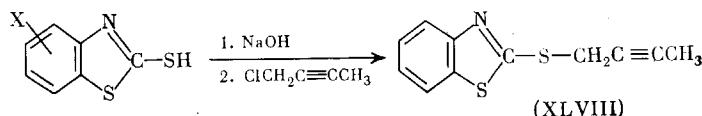
Удобен метод<sup>203, 204</sup> оксипропаргилирования норборненов по напряженной двойной связи в присутствии эфирата трехфтористого бора, который приводит к экзо-пропаргилоксинаорборнанам с хорошим выходом (40—97%).

Целенаправленный синтез новых антимикотиков позволил разработать оптимальный вариант синтеза пропаргилоксикетонов (XLVII)<sup>35, 87, 99</sup>:



Введение карбонильной группы в молекулу эфиров ацетиленовых спиртов позволило повысить их противогрибковую активность<sup>82, 87, 99, 130, 131</sup>. Изучение антибиотических свойств кетоэфиров на большой серии штаммов *in vitro* показало, что они проявляют высокий антрафунгальный эффект, подавляя рост дерматофитов в концентрациях 1,2—1,56 мкг/мл. Природа заместителей при эфирной и карбонильной группах играет некоторую роль, но установить корреляцию между структурой соединений и их активностью не удалось<sup>87, 99</sup>.

Фунгистатики и гермициды обнаружены среди тиоэфиров азола и пропинилтиоэфиров<sup>211, 212</sup>:



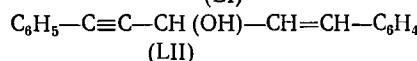
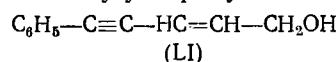
$\text{X} = 5\text{-Cl}, 4\text{-Me}, 6\text{-EtO}$  и др.

Незамещенные этинилвинилтиоалкиловые эфиры  $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CHSAalk}$  (XLIX) оказались активными против некоторых видов плесени, развивающихся в хлорвиниловых покрытиях в условиях тропического климата<sup>111</sup>.

#### 4. Ацетиленовые спирты

Антимикотическое действие моноацетиленовых спиртов, по сравнению с соответствующими карбонильными соединениями, невелико<sup>77, 81, 85, 86, 123</sup>. При переходе к винилацетиленовым и диацетиленовым спиртам ингибирующее действие возрастает. Интересны сообщения<sup>213-216</sup> об ацетиленовых карбинолах как фунгицидах. Соединения общей формулы  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{CCXCH}=\text{CH}-\text{R}'(\text{L})$ , где  $\text{R}$  — фенил или нафтил,  $\text{X}=\text{H}(\text{OH})$ , активны в борьбе с грибковой плесенью на растениях<sup>213</sup>.

Фунгистатическое действие проявляется также у спиртов с короткой цепью, имеющих фенильный заместитель в соседнем положении по отношению к тройной связи<sup>77, 123</sup>. У первичных спиртов с короткой цепью введение этиленовой связи в сопряжение с тройной обуславливает усиление фунгистатического действия, особенно, если фенильный заместитель и тройная связь находятся в конце молекулы. Фунгистатической активностью обладает винилацетиленовый карбинол (LI); эти же свойства отчетливо выражены у вторичного спирта (LII), в котором двойная связь находится не в сопряжении с тройной, а занимает  $\alpha, \beta$ -положение по отношению к карбинольному углероду:



Симметричные ацетиленовые и диацетиленовые гликоли проявляют весьма незначительную фунгистатическую активность, в то время как несимметричные являются более активными фунгицидами. По-видимому, биологическая активность зависит от воздействия функциональных групп на поляризацию тройной связи<sup>11, 77, 123</sup>. Вариация структурных фрагментов молекулы (с целью отыскать высокоактивные водорастворимые антимикотики) показала, что гидроксильная группа в структуре ацетиленовых кетонов снимает раздражающий эффект, несколько увеличивает растворимость соединений в водных средах, практически не изменяя противогрибковой активности<sup>35, 80, 86, 131, 136</sup>. Антифунгальное действие эфиров ацетиленовых кетокислот (XL)



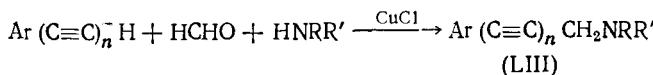
исчезает при введении в их молекулу гидроксильных групп<sup>95</sup>.

#### 5. Азотсодержащие ацетилены

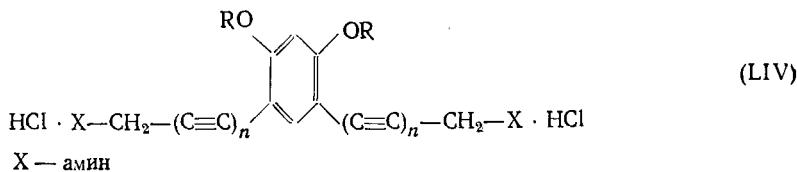
Присутствие аминогруппы, как правило, повышает биологическую активность ацетиленовых соединений<sup>11, 78, 107, 123, 217, 218</sup>. Спектр фармако-

логического действия ацетиленовых аминов обширен, но работ по всестороннему и целенаправленному изучению биологических свойств ацетиленовых аминов не имеется.

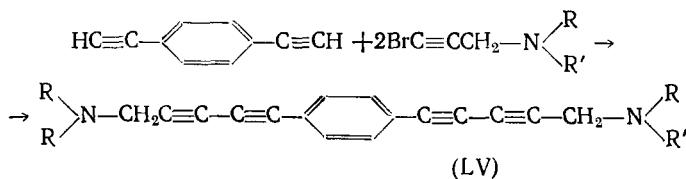
Недавно опубликованы данные о противогрибковой активности аминометилпроизводных арил- и гетарилацетиленов (LIII) с регулярно изменяющимся строением<sup>219-220</sup>



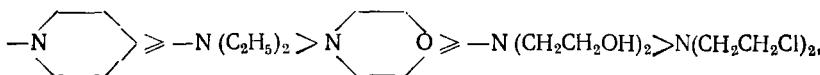
Котляревский с сотр.<sup>219-223</sup> систематически исследовали спектр биологического действия аминопроизводных арилполиинов (LIV):



Были найдены условия реакции аминометилирования диацетиленовых соединений, при которых главными продуктами являются либоmonoамины, либо диамины. Monoамин может использоваться для получения смешанных диацетиленовых диаминов, для окислительной димеризации в тетраацетиленовые диамины или для получения триацетиленовых диаминов (LV)<sup>223</sup>.



Большинство испытанных соединений обладает выраженной бактериостатической активностью в отношении кислотоупорных бактерий. Структура ароматического, ацетиленового и аминного фрагментов заметно влияет на эффективность действия. Введение электронодонорного заместителя ( $\text{CH}_3\text{O}-$ ,  $\text{CH}_3-$ ) в бензольное ядро и увеличение степени ненасыщенности соединений (LIII),  $n=2$ , приводит к возрастанию биологической активности. Дальнейшее увеличение числа ацетиленовых групп ( $n > 2$ ) вызывает вновь резкое ее снижение. С изменением строения аминной части молекулы антибактериальная активность падает в ряду



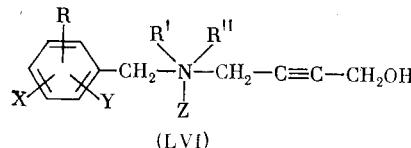
по-видимому, параллельно с понижением основности аминов<sup>219</sup>. Интересно отметить<sup>84, 134</sup>, что среди арилзамещенных аминоацетиленовых соединений (LIV) активными против грибков являются амины с одной тройной связью в каждой алифатической цепи. Введение второй тройной связи в любую алифатическую цепь приводит к исчезновению активности.

Аминогруппа является солеобразующим фрагментом и может, подобно карбоксильной группе, способствовать увеличению растворимости препаратов в воде<sup>36, 83-87, 118</sup>. Во многих случаях этот ионогенный фраг-

мент вводят в молекулу реакцией Манниха по общей схеме:



С целью создания водорастворимых противогрибковых препаратов аминометилированию подвергнуты некоторые функциональные производные фурана<sup>83</sup>, пропаргиловые эфиры фенола,  $\beta$ -нафтола<sup>118</sup>, серия терминальных ацетиленовых производных бициклогептанового ряда<sup>85, 203, 204</sup>, арил- и гетарилацетиленов<sup>84, 222</sup>. Кватернизацией третичных аминов получены ряды четвертичных аммониевых соединений (LVI), проявляющих противогрибковое действие<sup>217</sup>.



$\text{R}', \text{R}'' = \text{Alk}$ ;  $\text{R} = \text{Alk}$  (8–16 атомов С);

$\text{X}, \text{Y} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$ ;

$\text{Z}$  – солеобразующий анион

Использование фунгицидного раствора (0,001%) хлоргидрата [1-4-(2,4,6-трихлорфенокси)-2-бутинил]-диметиламина и декагидрохинолина против вертициллезного вилта хлопчатника обеспечило ощутимую прибавку урожая<sup>118</sup>.

Сильными антимикотиками являются некоторые ацетилены, имеющие в своей структуре азотсодержащий гетероцикл<sup>208, 209, 224</sup>. Так, 2-метилтио-5-(3-иодпропаргилокси)-пиримидин<sup>209</sup> активен (0,1–20 мг/л) даже против дрожжеподобных грибков. Примечательно, что часто в структуре таких антимикотиков имеется оксипропаргильный фрагмент<sup>208, 209</sup>.

## 6. Ацетиленовые углеводороды

До сих пор лишь немногие полиини с конъюгированными тройными связями исследованы как антимикробные препараты<sup>77, 123, 225</sup>. По-видимому, существует связь между числом сопряженных тройных связей и антибиотической активностью, но недостаточно ясен характер этой зависимости<sup>77</sup>.

Алифатические углеводороды, у которых тройные связи занимают 1- $\omega$ -положение, обладают весьма слабым антимикробным действием<sup>123</sup>. В некоторых случаях<sup>226–227</sup> высокоактивными фунгистатиками проявляют себя галоидные производные углеводородов. Галоидные алкины применяют для предохранения фруктов от гниения. Возможно, что биологический эффект наиболее активных иодалкинов обусловлен в некоторой степени действием иода<sup>77, 227</sup>.

В заключение следует отметить, что количественные данные по антибиотической активности, приводимые разными авторами, не всегда совпадают. Вероятно, это объясняется в первую очередь отсутствием стандартных штаммов (что вызвано распространением адаптированных к антибиотикам культур микроорганизмов) и, во-вторых, отсутствием тонкого метода определения минимальных ингибирующих концентраций. При всей своей приблизительности и фрагментарности, сведения по биологической активности дают не только качественную, но и количественную оценку многих соединений и способствуют выявлению частных закономерностей. Хотя скрининг не стал еще обязательным для всех

функционально-замещенных ацетиленов, внимание к ним и разработка способов их получения в значительной мере связаны с перспективой исследования их биологических свойств<sup>35, 36, 43, 76-80, 83, 85, 87</sup>. Однако зачастую биологические испытания носят эпизодический характер или подменяются априорными догадками.

Несмотря на значительный интерес к классу ацетиленовых антимикотиков, вопрос об их активности в основном обсуждается на уровне испытаний *in vitro*. Определяющим фактором в решении вопроса о возможности использования этого класса антимикотиков в качестве лечебных средств являются испытания *in vivo*. Такие исследования — вопрос будущего, хотя отдельные сообщения на эту тему уже появляются<sup>25, 35, 85-87, 99, 135</sup>. Так как материальные издержки не являются превалирующим фактором в исследовании лекарственных препаратов, то использование ацетиленов в этом направлении в дальнейшем обещает быть более значительным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. А. М. Ариевич, З. Г. Степанищева, Атлас грибковых заболеваний кожи, М., 1951.
2. П. Н. Кашкин, Медицинская микология, Медгиз, Л., 1962.
3. П. Н. Кашкин, Дерматомикозы, «Медицина», Л., 1967.
4. A. Libero, HSMHA Health Reports, 86, 437 (1971); РЖБиол., 12Б1559 (1971).
5. Химиотерапевтическое изучение противогрибковых антибиотиков, Труды ЛНИИА, вып. 8, Л., 1971.
6. А. М. Ариевич, ЖВХО, 6, 658 (1965).
7. В. Я. Некачалов, Кандидозы как осложнения антибиотической терапии, Изд-во Лен. НИИ антибиотиков МЗ РСФСР, Л., 1957.
8. М. М. Шемякин, А. С. Хохлов, М. Н. Колесов, Л. Д. Бергельсон, В. К. Антонов, Химия антибиотиков, т. 1, Изд-во АН СССР, М., 1961.
9. Д. Готтлиб, П. Д. Шоу, Механизм действия антибиотиков, «Мир», М., 1969, стр. 125.
10. Р. Берд, Г. Эйнсворт, сб. Стратегия химиотерапии, ИЛ, М., 1960, стр. 354.
11. М. Ф. Шостаковский, А. В. Богданова, Химия диацетиленов, «Наука», М., 1971, стр. 51, 339.
12. В. Ф. Кучеров, М. В. Мавров, А. Р. Держинский, Природные полиацетиленовые соединения, «Наука», М., 1972.
13. Ю. Дженсен, Биохимия растений, «Мир», М., 1968, стр. 389.
14. А. Н. Шварина, Биологически активные вещества высших грибов, «Наука» М., 1965.
15. F. Bohlmann, Chimia, 16, 353 (1962).
16. N. A. Sørensen, Chemical Plant Taxonomy, Acad. Press, London, 1962, p. 219.
17. J. D. Bu'Lock, Quart. Rew., 10, 371 (1956).
18. J. D. Bu'Lock, Progress in Organic Chemistry, 6, 86 (1964).
19. В. П. Гольцов, Н. М. Афанасьев, Успехи химии, 27, 785 (1958).
20. E. R. Jones, Proc. Chem. Soc., 1960, 199.
21. E. R. H. Jones, Chemistry in Britain, 2, 6 (1966).
22. Г. Накамиами, Успехи химии, 34, 503 (1965).
23. F. Bohlmann, Fortschr. chem. Forsch., 6, 65 (1966).
24. K. Imai, N. Ikeda, K. Tanaka, S. Sugawara, J. Pharm. Soc. Japan, 76, 862 (1956); C. A., 50, 16046 (1956).
25. K. Imai, H. Minakami, Takemine Kenkyujo, Nempp, 8, 71 (1956); C. A., 51, 18489 (1957).
26. K. Tanaka, I. Iwai, Y. Okajima, T. Konotsune, Antibiot. and Chemotherapy, 9, 151 (1959); C. A., 53, 10522e (1959).
27. Б. П. Гусев, В. Ф. Кучеров, Изв. АН СССР, сер. хим., 1963, 517.
28. K. Imai, N. Ikeda, K. Tanaka, S. Sugawara, J. Pharm. Soc. Japan, 76, 405 (1956); C. A., 50, 10340 (1956).
29. R. Harada, J. Chem. Soc. Japan, 75, 727 (1954); C. A., 49, 10235 (1955).
30. R. Harada, 78, 415 (1957); РЖХим, 1958, 14710.
31. R. Harada, 78, 1031 (1957); РЖХим, 1958, 36407.
32. J. Arima, T. Okamoto, Там же, 51, 781 (1930); C. A., 26, 560 (1932).
33. W. Treibs, Chem. Ber., 80, 97 (1947).
34. B. W. Nash, D. A. Thomas, D. K. Warburton, T. D. William, J. Chem. Soc., 1965, 2983.
35. Л. И. Верещагин, Докт. дисс., ИГУ, Иркутск, 1973.
36. Б. П. Гусев, Докт. дис., ИОХ АН СССР, М., 1974.
37. В. П. Гольцов, Н. М. Афанасьев, Ж. общей химии, 27, 1698 (1957).

38. K. Imai, N. Ikeda, K. Tanaka, S. Sugawara, H. Minakami, J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 1005 (1956).
39. R. Harada, J. Chem. Soc. Japan, **77**, 990, 1036 (1956); РЖХим., 1958, 14710.
40. R. Harada, S. Noguchi, N. Sugiyama, Там же, **81**, 654 (1960); С. А., **55**, 8398 (1961).
41. F. Bohlmann, P. Herbst, J. Dohrmann, Chem. Ber., **96**, 226 (1963).
42. K. E. Schulte, G. Rucker, R. Boehme, Arzneimittel Forsch. **17**, 829 (1967).
43. С. П. Коршунов, Канд. дисс., ИГУ, Иркутск, 1965.
44. C. H. Fawcett, D. M. Spencer, R. L. Wain, Neth. J. Plant. Pathol., **75**, 72 (1969).
45. J. H. Birkinshaw, P. Chaplen, Biochem. J., **60**, 255 (1955).
46. J. H. Birkinshaw, Chem. and Ind., **1956**, 77.
47. L. Skattebol, Acta Chem. Scand., **13**, 1460 (1959).
48. K. E. Schulte, N. Jantos, Arch. Pharm., **292**, 536 (1959).
49. K. E. Schulte, J. Reisch, L. Horner, Chem. Ber., **95**, 1943 (1962).
50. M. Lando, F. Dvořák, Coll. Czech. Chem. Commun., **27**, 372 (1962).
51. F. Semmler, Chem. Ztg., **13**, 1158 (1889).
52. F. Semmler, Ber., **39**, 726 (1906).
53. F. Semmler, E. Ascher, Там же, **42**, 2355 (1909).
54. H. Gilman, P. van Ess, R. Burtner, J. Am. Chem. Soc., **55**, 3461 (1933).
55. R. Paul, Compt. rend., **202**, 854 (1936).
56. A. Pfau, J. Pictet, P. Plattner, B. Susz, Helv. Chim. Acta, **18**, 935 (1935).
57. I. Schmidt-Thome, Z. Naturforsch., **1950**, 409.
58. C. H. Fawcett, D. M. Spencer, R. L. Wain, E. R. H. Jones, M. Le Quan, C. B. Page, V. Thaller, Chem. Commun., **1965**, 422.
59. C. H. Fawcett, D. M. Spencer, R. L. Wain, A. G. Fallis, E. R. H. Jones, M. Le Quan, C. B. Page, V. Thaller, D. C. Shubrook, P. M. Whitham, J. Chem. Soc., (C), **1968**, 2455.
60. W. J. Robbins, A. Hervey, R. W. Davidson, R. Ma, W. C. Robbins, Bull. Torrey Bot. Club., **72**, 165 (1945).
61. F. Kavanagh, A. H. Hervey, W. J. Robbins, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **36**, 102 (1950).
62. W. J. Robbins, F. Kavanagh, A. Hervey, Там же, **33**, 171, 176 (1947).
63. M. Aanchel, M. P. Cohen, J. Biol. Chem., **208**, 319 (1954).
64. F. Kavanagh, J. Bacteriol., **54**, 761 (1947).
65. P. J. Ashworth, E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, K. Schlogl, J. M. Thompson, M. C. Whiting, J. Chem. Soc., **1958**, 950.
66. E. R. H. Jones, J. D. Bu'Lock, J. Chem. Soc., **1953**, 3719.
67. M. Aanchel, Trans. N. Y. Acad. Sci., **16**, 337 (1954).
68. F. Bohlmann, P. Herbst, H. Gleintig, Chem. Ber., **94**, 948 (1961).
69. F. Bohlmann, Angew. Chem., **67**, 389 (1955).
70. E. R. H. Jones, J. S. Stephenson, W. B. Turner, M. C. Whiting, J. Chem. Soc., **1963**, 2048.
71. F. Bohlmann, W. Sucrov, H. Jastrow, H. Koch, Chem. Ber., **94**, 3179 (1961).
72. F. Bohlmann, Ch. Arndt, H. Bornowski, H. Jastrow, K. Kleine, Chem. Ber., **95**, 1320, 2939 (1962).
73. J. D. Bu'Lock, E. R. H. Jones, P. R. Leeming, J. Chem. Soc., **1955**, 4270.
74. F. Kavanagh, A. Hervey, W. J. Robbins, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., **36**, 1 (1949).
75. M. Aanchel, J. Polatnick, F. Kavanagh, Arch. Biochem., **25**, 108 (1950).
76. T. F. Rutledge, Acetylenic Compounds, v. 1, Reinhold Book Corp. N. Y.—Amsterdam—London, 1968.
77. K. E. Schulte, G. Rucker, Progress in Drug Research, **14**, 387 (1970).
78. Сб. Химия ацетилена, ред. М. Ф. Шостаковский, «Наука», М., 1968.
79. Доклады IV Всесоюзн. конф. по химии ацетилена, т. 1, Алма-Ата, 1972.
80. Тезисы докладов V Всесоюзн. конф. по химии ацетилена, «Мецниереба», Тбилиси, 1975.
81. В. Н. Соловьев, Г. А. Конжев, В. С. Зуева, И. Р. Балынь, Н. В. Чумаченко, Э. М. Соколова, В. Ф. Кучеров, Б. П. Гусев, Антибиотики, **2**, 156 (1965).
82. К. К. Медне, А. Я. Зиле, Н. П. Глазунова, Л. И. Верещагин, Изв. АН ЛатвССР, медицина, **1969**, № 7 (264), 137.
83. Р. И. Каткевич, Канд. дисс., ИГУ, Иркутск, 1967.
84. Р. Н. Мясникова, Канд. дисс., Ин-т химич. кинетики и горения, Новосибирск, 1971.
85. О. Г. Яшина, Канд. дисс., ИГУ, Иркутск, 1973.
86. Н. П. Глазунова, Канд. дисс., НГМИ, Новосибирск, 1973.
87. Л. П. Кириллова, Канд. дисс., ИГУ, Иркутск, 1975.
88. J. Reisch, H. Walker, Arch. Pharm., **297**, 628 (1964); С. А., **62**, 429 (1965).
89. Яп. пат. 17027 (1960); С. А., **55**, 18687 (1961).
90. T. Fukumaru, H. Awata, N. Hamma, T. Komatsu, Agr. and Biol. Chem., **39**, 519 (1975).
91. Пат. Нидерланд. 6609068 (1965); С. А., **67**, 32330 (1967).
92. Пат. Нидерланд. 6608941 (1965); С. А., **67**, 82085 (1967).

93. Пат. Нидерланд. 6603338 (1966); С. А., 66, 37760 (1967).
94. Л. Д. Бергельсон, Докт. дисс., Ин-т химии природных соединений АН СССР, М., 1962.
95. Л. Д. Бергельсон, А. Н. Григорян, Л. А. Плугина, Изв. АН СССР, сер. хим., 1963, 509.
96. М. С. Эргашев, А. Г. Махсумов, П. Ильхамджанов, А. А. Абдурахимов, см. <sup>80</sup>, стр. 151.
97. Пат. США 2994706 (1961); С. А., 55, 25995 (1961).
98. Пат. Нидерланд. 6612646 (1966); С. А., 67, 73349 (1967).
99. Н. П. Глазунова, Л. П. Кириллова, О. Г. Яшина, Л. И. Верещагин, Хим.-фарм. ж., 4, 18 (1974).
100. H. G. Viehe, Chemistry of Acetylenes, Marcel Dekker, N. Y., 1969.
101. Г. Эдинтон, В. Макрае, Успехи органической химии, т. 4, «Мир», М., 1966, стр. 239.
102. И. Л. Котляревский, М. С. Шварцберг, Л. Б. Фишер, Реакции ацетиленовых соединений, «Наука», Новосибирск, 1967.
103. W. Chodkiewicz, P. Cadot, Compt. rend., 241, 1055 (1955).
104. W. Chodkiewicz, Ann. chim., 2, 819 (1957).
105. L. Brandsma, Preparative acetylenic chemistry, Elsevier Publ. Amsterdam — London — N. Y., 1971.
106. А. В. Щелкунов, Р. Л. Васильева, Л. А. Кричевский, Синтез и взаимные превращения монозамещенных ацетиленов, «Наука», КазССР, Алма-Ата, 1976.
107. J. Neutzege, J. Pharm. Sci., 51, 804 (1962); РЖХим., 1963, 13Ж222.
108. Р. И. Каткевич, С. П. Коршунов, Л. И. Верещагин, ЖВХО, 11, 705 (1966).
109. А. Н. Волков, А. Н. Худякова, Н. И. Голованова, М. Ф. Шостаковский, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 2269.
110. Пат. США 3151151 (1964); С. А., 61, 15990 (1964).
111. А. В. Богданова, Г. П. Кугатова-Шемякина, А. Н. Волков, Т. М. Ушакова, в сб. Химия ацетиlena, «Наука», М., 1968, стр. 424.
112. М. В. Мавров, В. Ф. Кучеров, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 379.
113. Л. И. Верещагин, О. Г. Яшина, Т. В. Зарва, Ж. орг. химии, 2, 1895 (1966).
114. Л. И. Верещагин, О. Г. Яшина, Т. В. Зарва, в сб. Биологически активные соединения, «Наука», Л., 1968, стр. 58.
115. О. Г. Яшина, Т. В. Зарва, Т. Д. Кайгородова, Л. И. Верещагин, Ж. орг. химии, 4, 2104 (1968).
116. О. Г. Яшина, Т. Д. Китайгородова, Т. В. Зарва, Л. И. Верещагин, Там же, 4, 1904 (1968).
117. О. А. Малченко, Т. П. Соболева, Н. В. Зотчик, Л. Г. Павловская, И. А. Рубцов, Хим.-фарм. ж., 8, 6 (1974).
118. А. Гапуров, Канд. дисс., ТГМИ, Ташкент, 1975.
119. А. П. Сколдинов, Вестн. АН СССР, 3, 25 (1973).
120. И. Д. Рябова, А. Н. Григорян, Л. Д. Бергельсон, Антибиотики, 9, 32 (1963).
121. А. Р. Держинский, Канд. дисс., ИОХ АН СССР, М., 1965.
122. Н. П. Глазунова, Р. И. Каткевич, С. П. Коршунов, Л. И. Верещагин, Антибиотики, 12, 767 (1967).
123. J. Reisch, W. Spitzner, K. E. Schulte, Arzneimittel-Forsch., 17, 816 (1967).
124. Л. И. Верещагин, С. П. Коршунов, Ж. орг. химии, 1, 955 (1965).
125. Р. И. Каткевич, Н. В. Сушкина, В. Н. Лузенина, С. П. Коршунов, Л. И. Верещагин, Там же, 3, 1076 (1967).
126. Л. И. Верещагин, С. П. Коршунов, Р. И. Каткевич, Т. В. Липович, Там же, 3, 932 (1967).
127. Л. И. Верещагин, С. П. Коршунов, Б. В. Тимохин, Р. И. Каткевич, Проблемы получения полупродуктов промышлен. орг. синтеза, 1967, «Наука», Л., стр. 223.
128. С. П. Коршунов, Р. И. Каткевич, О. Т. Шашлова, Л. И. Верещагин, Ж. орг. химии, 4, 676 (1968).
129. Р. И. Каткевич, С. П. Коршунов, Л. И. Верещагин, Н. В. Дударикова, Изв. ВУЗ'ов, химия и хим. технол., 12, 285 (1969).
130. Л. И. Верещагин, С. Р. Гайнулина, Л. П. Кириллова, см. <sup>114</sup>, стр. 154.
131. Л. И. Верещагин, Л. П. Кириллова, А. В. Речкина, Н. М. Куимова, Ж. орг. химии, 7, 907 (1971).
132. Н. П. Глазунова, Р. И. Каткевич, С. П. Коршунов, Л. И. Верещагин, Антибиотики, 2, 131 (1968).
133. И. Л. Котляревский, Э. К. Андриевская, Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, 546.
134. Р. Н. Мясникова, М. И. Бардамова, И. Л. Котляревский, З. П. Троценко, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 2637.
135. Н. П. Глазунова, Л. И. Верещагин, С. А. Гиллер, см. <sup>80</sup>, стр. 333.
136. С. Р. Бузилова, Канд. дисс., ИГУ, Иркутск, 1972.
137. Л. И. Верещагин, Л. П. Кириллова, С. Р. Бузилова, Р. Л. Большедворская, Г. В. Чернышева, Ж. орг. химии, 11, 531 (1975).

138. С. А. Гиллер, К. К. Вентер, С. П. Коршунов, Л. И. Верещагин, в сб. Химия ацетилена, «Наука», М., 1968, стр. 43.
139. М. Ф. Шостаковский, А. С. Нахманович, В. И. Кнутов, Там же, стр. 73.
140. Р. И. Каткевич, Л. И. Верещагин, Успехи химии, 38, 1964 (1969).
141. Р. Л. Большеворская, Л. И. Верещагин, Там же, 42, 511 (1973).
142. С. П. Коршунов, Л. И. Верещагин, Там же, 35, 2255 (1966).
143. Л. И. Верещагин, Л. П. Кириллова, С. И. Демина, Ж. орг. химии, 9, 300 (1973).
144. Яп. пат. 16490 (1963); РЖХим., 1965, 18Н333.
145. Франц. пат. 1453839 (1966); С. А., 67, 99860 (1967).
146. Яп. пат. 11828 (1960); С. А., 55, 11367 (1961).
147. Яп. пат. 13818 (1961); РЖХим., 1962, 24Л302.
148. Яп. пат. 13819 (1961); РЖХим., 1962, 24Л302.
149. Яп. пат. 11511 (1960); С. А., 55, 457 (1961).
150. Пат. США 3592922 (1971); С. А., 75, 88322 (1971).
151. Пат. США 3699232 (1972); С. А., 78, 93633 (1973).
152. Швейц. пат. 381191 (1973); Бюлл. изобр., 1973, № 21, 191.
153. Франц. пат. 1453840 (1966); С. А., 67, 90536 (1967).
154. Пат. США 2787573 (1957); С. А., 51, 9999 (1957).
155. Пат. ФРГ 2054064 (1971); С. А., 75, 129534 (1971).
156. Пат. ФРГ 2026626 (1973); РЖХим., 1974, 20Н343.
157. А. М. Sisto, Notiz. Mal. Pianite, 87, 59 (1972); С. А., 81, 34316v (1974).
158. Э. Гэйл, Э. Кандлифф, П. Рейнолдс, М. Ричмонд, М. Уоринг, Молекулярные основы действия антибиотиков, «Мир», М., 1975.
159. T. Zsolnai, Biochem. Pharmacol., 11, 515 (1962).
160. Ю. О. Сазыкин, Г. Н. Борисова, Антибиотики, 8, 717 (1963).
161. W. Geiger, J. Conn, J. Am. Chem. Soc., 67, 112 (1945).
162. O. Wintersteiner, J. Dutcher, Ann. Rev. Biochem., 18, 559 (1949).
163. Ю. О. Сазыкин, Антибиотики как ингибиторы биохимических процессов, «Наука», М., 1968.
164. Ю. О. Сазыкин, ЖВХО, 2, 199 (1970).
165. Я. Ладик, Квантовая биохимия для химиков и биологов, «Мир», М., 1975.
166. Пат. США 3298909 (1967); С. А., 66, 65304 (1967).
167. Яп. пат. 7117208 (1971); С. А., 75, 63145 (1971).
168. Яп. пат. 7117207 (1971); С. А., 75, 63147 (1971).
169. Яп. пат. 6722364 (1967); С. А., 69, 18836 (1968).
170. Яп. пат. 17882 (1967); С. А., 69, 10094 (1968).
171. С. А. Гиллер, М. А. Алберта, А. Я. Зиле, Л. В. Крузметра, Л. И. Верещагин, К. К. Вентер, С. П. Коршунов, Изв. Латв. АН СССР, сер. хим., 2, 64 (1966).
172. С. А. Гиллер, М. А. Алберта, А. Я. Зиле, Л. В. Крузметра, Л. И. Верещагин, К. К. Вентер, С. П. Коршунов, в сб. Химия ацетилена, «Наука», М., 1968, стр. 427.
173. С. А. Гиллер, К. К. Медне, К. К. Вентер, С. К. Германе, А. Я. Зиле, ДАН СССР, 108, 144 (1962).
174. Пат. США 3082342 (1963); С. А., 59, 9811 (1963).
175. J. F. Grove, Ann. Appl. Biol., 35, 37 (1948).
176. Ch. D. Cox, J. C. Fordes, J. H. Wotiz, J. Am. Pharm. Assoc., 39, 55 (1950); С. А., 44, 3085c (1950).
177. Яп. пат. 16489 (1963); РЖХим., 1965, 18Н334.
178. А. Р. Держинский, М. В. Мавров, В. Ф. Кучеров, в сб. Химия ацетилена, «Наука», М., 1968, стр. 146.
179. Л. Д. Бергельсон, А. Н. Григорян, Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, 286.
180. Пат. США 3466294 (1969); С. А., 71, 124262 (1969).
181. Пат. ФРГ 2155374 (1973); С. А., 79, 136536 (1973).
182. Франц. пат. 2113686 (1972); С. А., 78, 53473 (1973).
183. Яп. пат. 7103569 (1971); С. А., 74, 125196 (1971).
184. Пат. США 3288838 (1966); С. А., 66, 46258 (1967).
185. Пат. США 3093646 (1963); С. А., 59, 11522 (1963).
186. Пат. США 3210429 (1965); С. А., 63, 16258 (1965).
187. Пат. США 3267140 (1966); РЖХим., 1968, 1Н627.
188. Пат. США 3481979 (1969); РЖХим., 1975, 130422.
189. Е. Г. Попова, Л. Я. Шевякова, М. Я. Крафт, Ж. общей химии, 29, 1953 (1959).
190. M. Ansel, Science, 121, 607 (1955).
191. Пат. США 2757196 (1957); С. А., 51, 2025 (1957).
192. H. Gershon, J. Shapira, J. S. Meek, K. Dittmer, J. Am. Chem. Soc., 76, 3484 (1954).
193. М. И. Бардамова, В. А. Любушкин, Р. Н. Мясникова, И. Л. Котляровский, Изв. АН СССР, сер. хим., 1970, 1170.
194. Франц. пат. 1404808 (1965); С. А., 63, 13155 (1965).
195. Яп. пат. 19791 (1964); С. А., 62, 10373 (1965).
196. Яп. пат. 13860 (1967); С. А., 68, 29431 (1968).

197. Яп. пат. 6903338 (1969); С. А., 70, 87316 (1969).
198. Пат. Нидерланд. 6601926 (1966); С. А., 66, 2362d (1967).
199. Пат. США 3086059 (1963); С. А., 59, 9796 (1963).
200. Пат. США 3119737 (1964); С. А., 60, 14438 (1964).
201. Пат. США 3162653 (1964); С. А., 62, 7639 (1965).
202. Пат. Нидерланд. 6612647 (1967); С. А., 67, 73350 (1967).
203. О. Г. Яшина, Л. Д. Гаврилов, С. А. Руднев, Л. И. Верещагин, Ж. орг. химии, 6, 971 (1970).
204. А. И. Феоктистов, О. Г. Яшина, Л. Д. Гаврилов, Л. И. Верещагин, Там же, 8, 2066 (1972).
205. А. Г. Махсумов, И. В. Рахимова, А. М. Сладков, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 2591.
206. Яп. пат. 7343607 (1973); С. А., 81, 59322 (1973).
207. Яп. пат. 7426419 (1974); С. А., 81, 5321 (1974).
208. Герм. пат. 2259784 (1973); С. А., 79, 92272 (1973).
209. А. Сарек, А. Симек, Л. Бруна, В. Яната, З. Будесински, Folia Microbiol. (Prague), 17, 396 (1972).
210. Швейц. пат. 388382 (1973); Бюлл. изобр., 1973, № 28, 145.
211. Пат. США 2769010 (1956); С. А., 51, 6703 (1957).
212. Пат. США 3231623 (1966); С. А., 64, 14133 (1966).
213. Пат. ФРГ 2025755 (1970); С. А., 74, 5326 (1971).
214. Яп. пат. 4749 (1961); РЖХим., 1962, 13Л482.
215. Франц. пат. 1404792 (1965); С. А., 63, 16260 (1965).
216. Англ. пат. 1037896 (1966); С. А., 65, 16899 (1966).
217. Л. Б. Фишер, Успехи химии, 27, 589 (1958).
218. Г. Р. Калинина, Канд. дисс., Ин-т тонкой хим. технологии им. М. В. Ломоносова, М., 1970.
219. Г. Н. Першин, С. Н. Милованова, А. Л. Микерина, В. Н. Андреевский, В. Е. Аксенова, М. С. Шварцберг, И. Л. Котляревский, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 2330.
220. Г. Н. Першин, С. Н. Милованова, А. Л. Микерина, Т. Г. Шишмакова, М. И. Бардамова, И. Л. Котляревский, Там же, 1970, 1904.
221. С. И. Шергина, А. Г. Бадашкеева, А. С. Занина, И. Л. Котляревский, Там же, 1967, 458.
222. И. Л. Котляревский, Доклады IV Всесоюзн. конф. по химии ацетилена, т. 1, Алматы, 1972, стр. 3.
223. Э. К. Андреевская, И. Л. Котляревский, С. А. Дондо, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 1639.
224. Герм. пат. 2128700 (1973); С. А., 78, 132682 (1973).
225. Пат. США 3207804 (1965); С. А., 64, 4968 (1966).
226. Пат. США 3113068 (1963); С. А., 60, 6786 (1964).
227. S. Seki, K. Nishihata, T. Nakayama, H. Ogawa, Agr. Biol. Chem. 27, 150 (1963); С. А., 58, 14635 (1963).

Институт  
нефте- и углехимического синтеза  
при Иркутском государственном  
университете г. Ангарск