

Ингибиторы клеточного дыхания — природные соединения группы стробилурина и их синтетические аналоги

В.В.Захарычев, Л.В.Коваленко

Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева
125047 Москва, Миусская пл., 9, факс (095) 200–4204

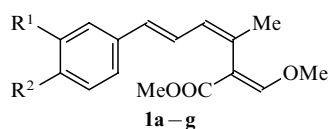
В обзоре рассмотрены стробилурины, оудемансины и миксотиазолы — группа фунгицидных антибиотиков, производных β -метоксиакриловой кислоты, их продуценты и механизм действия. Фунгицидная активность этой группы веществ основана на подавлении клеточного дыхания грибов на участке bc_1 -комплекса цитохромов. Они обладают и другими видами биологической активности, не всегда связанными с ингибированием дыхания. Изучение структуры природных метоксиакрилатов позволило создать новый класс синтетических сельскохозяйственных фунгицидов, обладающих большей устойчивостью, высокой активностью и широким спектром действия. В обзоре приведены основные закономерности связи их структуры с биологической активностью и методы синтеза. Библиография — 159 ссылок.

Оглавление

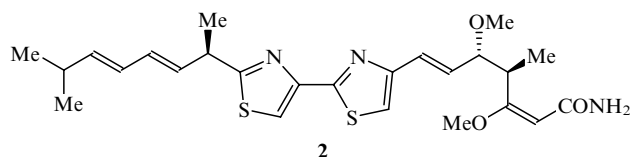
I. Введение	595
II. Природные метоксиакрилатные ингибиторы	596
III. Биологическая активность природных соединений	597
IV. Синтетические аналоги стробилурина и связь их активности со структурой	598
V. Синтез аналогов стробилурина	601
VI. Заключение	603

I. Введение

У некоторых продуцируемых различными микроорганизмами антибиотиков — стробилуринов, оудемансинов и миксотиазола — была обнаружена способность подавлять рост широкого спектра грибов.¹ Первым в этой группе соединений был открыт муцидин, или стробилурин А (**1a**). Затем — еще несколько близких по строению соединений, отличавшихся от муцидина лишь числом двойных связей, а также наличием и положением заместителей. Они получили название стробилуринов или оудемансинов, в зависимости от строения алифатической цепи. Все они являются вторичными метаболитами разных грибов. Миксотиазол **2** имеет бактериальное происхождение и сильно отличается по строению от стробилурина А, хотя в обоих присутствуют аналогичные структурные единицы.



$R^1 = R^2 = H$ (**a**); $R^1 = OMe$, $R^2 = H$ (**b**), Cl (**c**);
 $R^1 = H$, $R^2 = OMe$ (**d**); $R^1 = OH$, $R^2 = H$ (**e**);
 $R^1 = Me_2C=CHCH_2O$, $R^2 = H$ (**f**);
 $R^1 = OH$, $R^2 = Me_2C=CHCH_2O$ (**g**).



Отличительной чертой этой группы веществ является наличие фрагмента β -метоксиакриловой кислоты (в виде метилового эфира или амида), связанного α - или β -углеродным атомом с остальной частью молекулы. Единым оказался и механизм их действия, основанный на ингибировании клеточного дыхания на участке комплекса электронпереносящих цитохромов bc_1 (комплекса III). Такой механизм ингибирования позволил широко использовать эти соединения в качестве биохимического инструмента для изучения окислительного фосфорилирования. Эти же соединения послужили моделью для создания принципиально нового класса пестицидов, известных сейчас как «аналоги стробилурина».

В.В.Захарычев. Аспирант кафедры химии и технологии органического синтеза инженерного химико-технологического факультета РХТУ им. Д.И.Менделеева. Телефон: 948–5463.

Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, органических агрохимических препаратов и других биологически активных веществ.

Л.В.Коваленко. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Телефон: 496–5837.

Область научных интересов: химия биологически активных элементов органических и гетероциклических соединений.

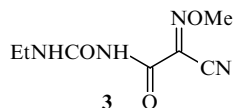
Дата поступления 10 октября 1997 г.

Электронпереносящая цепь дыхательных ферментов играет исключительную роль в энергообеспечении клеток всех аэробных организмов от бактерий, грибов и растений до высших форм животных. Строение компонентов дыхательной цепи, выполняющих роль посредников при переносе электронов от NADH на молекулу кислорода, весьма незначительно меняется от вида к виду. Тем не менее наблюдаются большие различия в устойчивости ферментов цитохромной системы разных живых существ к отдельным ингибиторам, что используется некоторыми организмами в конкурентной борьбе.^{2,3}

Природные различия в строении дыхательных ферментов можно использовать при разработке агрохимических препаратов, достигая высокой селективности их действия по отношению к растениям и низкой токсичности для млекопитающих.² Благодаря широкой распространенности окислительно-восстановительных процессов с участием цитохромной системы у живых существ ингибиторы дыхания могут применяться для подавления жизнедеятельности самых разнообразных организмов. Так, многие синтетические аналоги стробилуринов обладают не только фунгицидной, но также инсектицидной, акарицидной и нематоцидной активностью.

Существуют и другие природные соединения, в структуру которых входит фрагмент β-метоксиакриловой кислоты. Например выделенный из кавы (*Piper methysticum*)⁴ дигидрокаваин (5,6-дигидро-4-метокси-6-фенилэтил-2H-пиран-2-он), в котором β-метоксиакрилатный фрагмент включен в дигидропирановый цикл, обладает фунгицидной активностью. Однако в литературе отсутствуют сведения о том, что он является ингибитором дыхания.

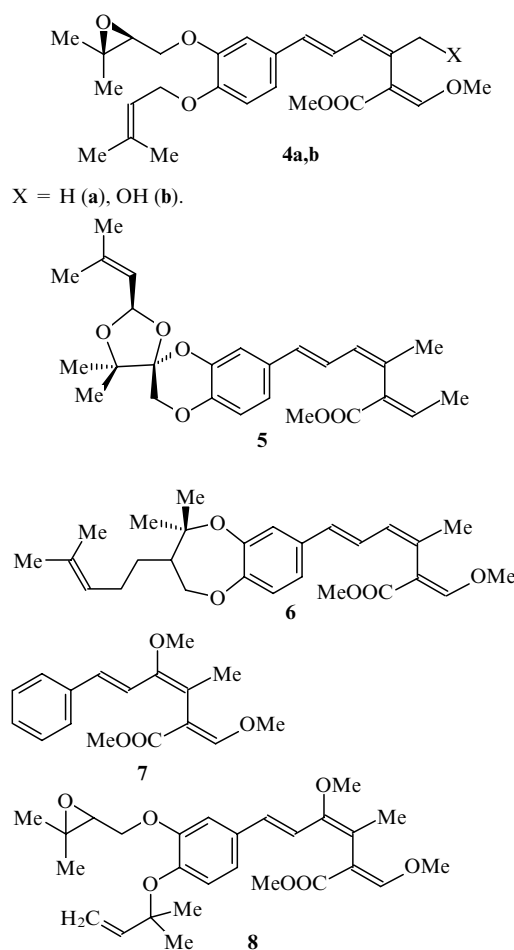
Структурно близки некоторым аналогам стробилурина также недавно открытые производные O-метилоксима амидонитрила мезоксалевои кислоты, к которым относится препарат цимоксанил 3. Однако их фунгицидное действие обусловлено нарушением синтеза РНК в клетках грибов.⁵



II. Природные метоксиакрилатные ингибиторы

Первыми высокую фунгицидную активность у нового антибиотика муцидина (1a), полученного из культуральной жидкости и мицелия гриба *Oudemansiella mucida*, обнаружили Мусилек с соавт.^{6–8} в середине 1960-х годов. В 1977 г. из мицелия базидиомицета *Strobilurus tenacellus* были выделены два фунгицидных антибиотика, названные стробилуринами А и В.⁹ Изучение строения этих веществ показало, что стробилурин А и муцидин идентичны и представляют собой метиловый эфир (2E,3Z,5E)-2-метоксиметилен-3-метил-6-фенил-3,5-гексадиеновой кислоты.^{10,11} E,Z,E-Конфигурация двойных связей в стробилуринах была подтверждена химическими и спектроскопическими исследованиями¹² и стереоспецифическим синтезом.¹³ Был также получен синтетический E,E,E-изомер стробилурина А,¹³ спектральные свойства которого отличались от свойств природного соединения.

Позднее выделено и охарактеризовано еще несколько вторичных метаболитов различных грибов, которые являются производными стробилурина А, содержащими заместители в бензольном кольце или в алифатической цепи (соединения 1b–g, 4–8).



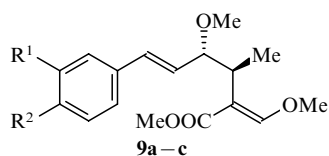
Оудемансины (9a–c) имеют аналогичное строение. Формально их можно рассматривать как продукты присоединения метанола по двойной связи C(3)–C(4) стробилуринов. Известные стробилурины, оудемансины и их продуценты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Природные стробилурины и оудемансины.

Соединение	Название	Продуцент	Ссылки
1a	Стробилурин А (муцидин)	<i>Oudemansiella mucida</i> , <i>Strobilurus tenacellus</i> , <i>Bolinea lutea</i> и др.	6–9, 15–17
1c	Стробилурин В	<i>S. tenacellus</i>	9
1f	Стробилурин С	<i>Xerula longipes</i> , <i>X. melanotricha</i>	16
1d	Стробилурин Х	<i>O. mucida</i>	18
4b	Гидроксистробилурин D	<i>Mycena sanguinolenta</i>	19
5	Стробилурин Е	<i>Crepidotus fulvotomentosus</i>	20
4a	Стробилурин D	<i>Cyphellopsis anomala</i>	21
1e	Стробилурин F-1	<i>Cyphellopsis anomala</i>	21
1g	Стробилурин F-2	<i>Bolinea lutea</i>	15, 22
6	Стробилурин G	<i>B. lutea</i>	15, 22
1b	Стробилурин H	<i>B. lutea</i>	15, 22
7	9-Метоксистробилурин А ^a	<i>Favolaschia</i> spp.	23
8	9-Метоксистробилурин К ^a	<i>Favolaschia</i> spp.	23
9a	Оудемансин А	<i>O. mucida</i>	24
9b	Оудемансин В	<i>Xerula longipes</i> , <i>X. melanotricha</i>	16
9c	Оудемансин Х	<i>O. radicata</i>	25

^a Сохранена тривиальная номенклатура.

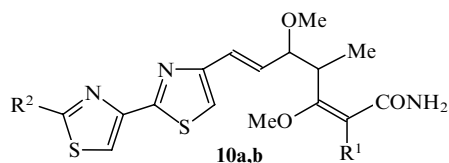
Касаясь тривиальных названий метоксиакрилатных антибиотиков, нужно отметить, что буквенными символами А, В, С и т. д. в названиях стробилюринов и оудемансинов зашифрованы заместители в ароматическом кольце и их положение. Одни и те же буквы используются для обозначения одинакового типа замещения (ср. строение стробилюрина В (1с) и оудемансина В (9б)). В биохимической литературе сохранилось раннее наименование стробилюрина А — муцидин. Название стробилюрина Х было дано по аналогии с оудемансином Х,¹ поскольку исследователи, впервые открывшие его, названия ему не дали. Два стробилюрина F были открыты и названы почти одновременно разными группами исследователей, поэтому для них предложены дополнительные цифровые индексы в порядке опубликования.¹



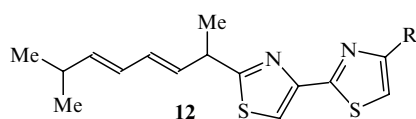
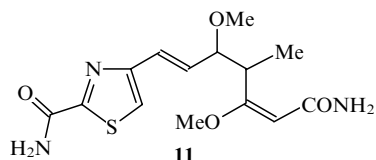
$R^1 = R^2 = H$ (a); $R^1 = OMe, R^2 = Cl$ (b); $R^1 = H, R^2 = OMe$ (c).

Производным β -метоксиакриловой кислоты является также упомянутый ранее миксотиазол (или миксотиазол А, 2), продуцируемый миксобактериями *Mucococcus fulvus*.^{14, 26, 27} В отличие от стробилюринов и оудемансинов в молекуле миксотиазола β -метоксиакрилатный фрагмент представлен не эфиром, а амидом и замещен не по α -, а по β -углеродному атому. Тем не менее этот антибиотик по механизму биологического действия близок к природным эфирам метоксиакриловой кислоты.^{28, 29}

В группе β -метоксиакрилатов миксотиазол долгое время не имел аналогов. Однако не так давно было открыто значительное количество сходных соединений. К настоящему времени известны 33 миксотиазола и в обзоре¹ приведены структуры 24 из них. К сожалению, другие работы, в которых обсуждается строение миксотиазолов, отсутствуют. Известно лишь, что в миксотиазолах В–I, К–О (10а) и Q, X, Y (10б) $R^2 = MeCO, MeCH(OH)$, либо представляет собой (*E,E*)-нонадиенильный остаток, содержащий гидроксильные, карбонильные, эпоксидные группы. Миксотиазол J не существует. Миксотиазол P (11) имеет только одно тиазольное кольцо. В миксотиазолах R–W (12) β -метоксиакриловый фрагмент отсутствует, а группа R является оксигенированной цепью из трех, пяти или шести атомов углерода.¹



$R^1 = H$ (a), Me (b).



Стробилюрины А и В, все оудемансины¹ и миксотиазол А³⁰ получены синтетически. Обобщающие сведения о при-

родных метоксиакрилатах можно найти в подробном обзоре¹.

Для стробилюрина А (1а) был рассчитан его конформер с минимальной энергией с использованием молекулярной механики и теории молекулярных орбиталей. Оказалось, что фенилпентадиенильная и метил- β -метоксиакрилатная группы планарны, но расположены в перпендикулярных плоскостях. Однако, согласно расчетам, энергетический барьер вращения вокруг связи C(2)–C(3) невелик, поэтому при комнатной температуре энантиомеры не могут быть выделены.³¹

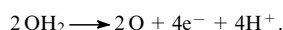
Строение оудемансина А (9а) в кристаллической форме было установлено методом РСА.²⁴ Оказалось, что он имеет конформацию очень близкую к конформеру стробилюрина А с минимальной энергией.³¹ Вероятно, именно такие конформации стробилюрина и оудемансина близки к формам этих молекул, связанных с цитохромом.³¹

III. Биологическая активность природных соединений

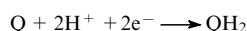
Стробилюрины, оудемансины и миксотиазол в низких концентрациях подавляют рост самых разнообразных грибов. Механизм их действия связан с нарушением электронного транспорта в комплексе III митохондриальной мембраны, что приводит к угнетению клеточного дыхания.^{28, 29, 32–34}

Комплекс III (убигидрохинон–цитохром *c* оксидоредуктаза, или *bc*₁-комплекс) является промежуточным звеном в цепи дыхательных ферментов бактерий и митохондрий (хлоропласты растений содержат структурно гомологичный *b*₆*f*-комплекс). Он катализирует перенос электронов от гидрохинона к цитохрому *c*. При этом энергия окислительно-восстановительной реакции посредством перемещения $2e^-$ и $4H^+$ через мембрану превращается в хемиосмотический мембранный потенциал.

Согласно концепции Q-цикла Митчелла,^{3, 35, 36} комплекс III имеет два хиноновых реакционных центра, расположенных на противоположных сторонах мембраны. В одном из них, так называемом Q_o-центре (обозначаемом также Q_p или Q₂) происходит окисление гидрохинона по реакции



Два электрона направляются по высокопотенциальному пути через FeS-протеин и цитохром *c*₁ на восстановление цитохрома *c*. Два других электрона движутся к обратной стороне мембраны по низкопотенциальному пути, образованному цитохромами *b*_H и *b*_L ко второму хиноновому центру, так называемому Q_i-центру (обозначаемому также Q_n, Q_c и Q_r), где хинон восстанавливается.



Ингибиторы, связывающиеся с Q_i-центром, вызывают изменение спектра поглощения цитохрома *b*_H (*b*₅₆₂). Наиболее специфически действующим из них является антимицин. Среди соединений, которые блокируют дыхание, связываясь с Q_o-центром, одними из первых были открыты метоксиакрилаты. При связывании метоксиакрилатов с Q_o-центром смещается полоса поглощения цитохрома *b*_L (*b*₅₆₆).^{29, 32, 33, 37–42}

Поскольку все ингибиторы тканевого дыхания подобного типа содержат в качестве структурного фрагмента остаток β -метоксиакриловой кислоты (МОА), который, очевидно, является ключевым для проявления биологической активности, они были названы МОА-ингибиторами.³³

Место посадки МОА-ингибиторов не идентично хиноновому сайту, так как убигидрохинон в их присутствии остается связанным с цитохромом *b*. При этом, вероятно, происходит изменение относительного положения молекулы убигидрохинона в реакционном центре из-за конформационной перестройки цитохрома и нарушается процесс передачи

электронов на FeS-протеин.^{43–45} Так, концентрация миксотиазола, необходимая для 50%-ного подавления активности цитохрома *b* бычьего сердца, составляет 0.58 моль на 1 моль цитохрома.²⁹ В высоких концентрациях МОА-ингибиторы способны вытеснять хинон с места его связывания с FeS-протеином Риске.⁴¹ По-видимому, связывание ингибиторов обратимо, так как они могут замещать друг друга в Q_0 -центре.³⁹

Помимо метоксиакрилатов связываться с Q_0 -центром способны и другие соединения. Ингибиторами являются, например, пиридин² (ингибирует также комплекс I), 6-гидрокси-5-*n*-ундецил-4,7-диоксобензотиазол,² дибромтиомхинон,^{2,41} хромоновые антибиотики стигмателлины А и В,^{2,41,44,46} Несмотря на их взаимную конкуренцию, они имеют иные сайты связывания в Q_0 -центре, чем МОА-ингибиторы.^{1,2}

Строение bc_1 -комплекса, Q_0 -центра и механизмы устойчивости к МОА-ингибиторам обсуждаются в ряде работ.^{3,35,36,47}

Стробилируины и оудемансины приблизительно одинаково высокоактивны *in vitro* против широкого спектра грибов^{9,15,16,18,19–21,23–25,48,49} и неактивны в отношении бактерий. Исключение составляет стробилиурин F-1 (**1e**), активность которого существенно ниже.²¹ Например, минимальные ингибирующие концентрации стробилиурина А (**1a**) для *Candida albicans*, *C. crusei*, *C. parapoilisic*, *C. tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis* находятся в пределах 0.1–12.8 мкг·мл^{–1}, а для *Aspergillus* spp., *Scopulariopsis* spp. — от 100 до 1000 мкг·мл^{–1} (см.⁴⁸). Благодаря своей антимикотической активности стробилиурин А применялся в медицине и ветеринарии под торговым названием Mucidermin Spofa.¹

Миксотиазол А (**2**) является одним из наиболее активных МОА-ингибиторов.³² Он проявляет не только фунгицидные свойства, но и подавляет рост некоторых Грам-положительных бактерий,¹ а также обратимо ингибирует позднюю G₁/S-фазу клеточного цикла лимфобластических Т-клеток⁵⁰ и обладает инсектицидным действием.¹ Кроме того, отмечена способность миксотиазола (**2**) связываться с филохиноновым сайтом в фотосистеме I (K_d 9.5·10^{–6} моль·л^{–1}). Однако *in vivo* ингибитор не проявляет активности из-за большего сродства филохинона к сайту.^{51,52} Миксотиазол **2** ингибирует также комплекс I митохондрий.² Остальные миксотиазолы уступают в фунгицидной активности миксотиазолу А.¹

Оудемансин А (**9a**),²⁴ стробилиурины А (**1a**), В (**1c**),⁹ Е (**5**),^{20,49} D (**4a**),²¹ и G (**6**)¹⁵ подавляют рост раковых клеток человека, причем особенно активны последние три соединения. 9-Метоксистробилиурины (**7**, **8**)²³ и стробилиурин G (**6**)¹⁵ также проявляют цитостатическую активность. Стробилиурины D (**4a**)²¹ и Е (**5**)^{20,49} обладают противовирусными свойствами. Стробилиурины А (**1a**), В (**1c**) и оудемансин А (**9a**) ингибируют хитин-синтазу.⁵³

Стробилиурины А (**1a**), В (**1c**), С (**1f**), Х (**1d**), оудемансины А (**9a**) и В (**9b**) сравнительно малотоксичны для мышей. Пероральная LD₅₀ для стробилиурина А по разным источникам равна 500 мг·кг^{–1} (см.⁸) или 825 мг·кг^{–1} (см.¹⁸), внутривенная — 250 мг·кг^{–1} (см.⁸), LD₅₀ внутривенная оудемансина А > 300 мг·кг^{–1} (см.³¹). Однако миксотиазол (**2**) высокотоксичен для всех изученных животных (LD₅₀ пероральная для мышей — 2 мг·кг^{–1}).²⁷

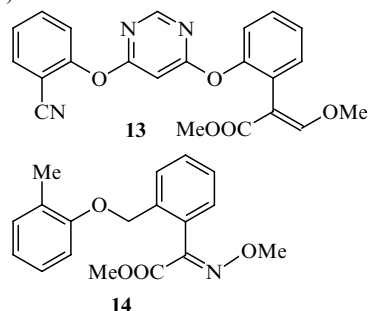
Несмотря на комплекс полезных свойств, природные МОА-ингибиторы нашли лишь ограниченное применение в качестве медицинских препаратов или биохимического инструмента для изучения клеточного дыхания. Невозможность использования этих соединений в роли сельскохозяйственных пестицидов объясняется рядом существенных недостатков. Например, стробилиурин А, высокоактивный против широкого спектра грибов *in vitro*, не проявил актив-

ности при проведении опытов в теплице. Это связано с его низкой фотохимической стабильностью и относительно высокой летучестью. По этим причинам он быстро исчезает с поверхности листьев обработанных растений. Время, затрачиваемое на фотохимическую потерю первых 50% вещества в опыте (τ_{50}) стробилиурина А в пленке, составляет 1 мин.³¹ Тем не менее эта группа антибиотиков представляет значительный интерес. Относительная простота структуры, сохранение высокой активности при значительных изменениях в строении и совершенно новый механизм действия, предполагающий отсутствие перекрестной резистентности у патогенов, нечувствительных к применяющимся в настоящее время фунгицидам, стимулируют получение биологически активных аналогов природных веществ. Несмотря на то что ингибиторы дыхания потенциально опасны и для теплокровных, низкая токсичность отдельных стробилиуринов и оудемансинов показывает, что могут существовать их синтетические аналоги, токсичность которых по отношению к грибам и теплокровным будет сильно различаться.¹

IV. Синтетические аналоги стробилиурина и связь их активности со структурой

Хотя первые попытки получения синтетических аналогов природных МОА-ингибиторов осуществлены только в начале 1980-х годов, к настоящему времени уже опубликовано свыше 200 патентов и заявок на синтез этих соединений, их практическое применение и смесевые композиции. Синтетическим аналогам стробилиуринов посвящен ряд обзоров^{31,54,55}.

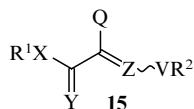
Синтетические аналоги природных МОА-ингибиторов запатентованы в качестве сельскохозяйственных и промышленных фунгицидов широкого спектра действия, нематодов, инсектицидов и акарицидов, регуляторов роста растений, противораковых и противовирусных препаратов. Несомненными лидерами в этих исследованиях являются британская фирма ICI и немецкая BASF, уже создавшие экспериментальные фунгициды ICI-A5504 (**13**) и BAS-490F (**14**).



В молекулах природных МОА-ингибиторов и их синтетических аналогов могут быть выделены два фрагмента: токсифор, или фармакофор, и несущая группа, или остов (carrier group,⁵⁶ ballast group,⁵⁴ backbone⁴⁷). Например, у стробилиуринов в роли токсифора выступает β-метоксиакрилатный фрагмент, а остовом является замещенный *E,E*-фенилпентадиенильный остаток. Именно токсифор отвечает за связывание вещества с метоксиакрилатным сайтом фермента, хотя он и неактивен вне связи с остовом. Остов, в свою очередь, не только придает липофильность соединениям, необходимую для транспорта фармакофора в хиноновый центр, но и обеспечивает соответствие формы молекулы ингибитора форме полости Q_0 -центра.⁴⁷

При синтезе аналогов стробилиурина следует учитывать оба эти фактора. Структура стробилиуринов может быть модифицирована по двум независимым направлениям: 1) замена *E,E*-фенилпентадиенильной цепи стробилиуринов на различные арильные, гетероциклические и другие группы; 2) замена токсифорного элемента — фрагмента

β -метоксиакриловой кислоты — изостерными фрагментами кротоновой, метоксииминоуксусной и подобных кислот. Синтетические аналоги природных МОА-ингибиторов представляют собой соединения общей формулы **15**.



X = O, S, NR³; Y = O, S; Z = CH, N; V = CR⁴, O, S, NR⁵;
R¹–R⁵ = H, Alk; Q = Ar, Het, ArX–, HetX– и др.

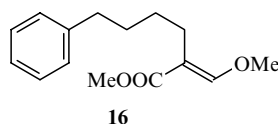
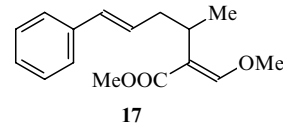
В синтетических аналогах Q — как правило объемный гидрофобный заместитель, имитатор лабильного фенилпентадиенильного остатка (остова). Во многом он определяет биологическую активность, фотостабильность, избирательность действия и системные свойства соединения. Остальная часть молекулы является токсифором. Элементы V, X, Y, Z могут комбинироваться достаточно независимо. В той или иной степени активны эфиры, тиоэфиры, амиды и тиоамиды соответствующим образом замещенных акриловых⁵⁷ и кротоновых⁵⁸ кислот, β -алкокси-,⁵⁹ β -алкилтио-,⁶⁰ β -аминоакриловых кислот,⁶¹ *O*-алкилоксимов^{62,63} и *S*-алкилтиооксимов,⁶⁴ алкилгидразонов глиоксальных⁶⁵ и аналогично построенных производных ненасыщенных кислот. Известны токсифорные группы, имеющие другое строение. Например, ингибируют дыхание соединения **15**, не содержащие сложноэфирной и амидной группировок (R¹ = H, Me; X = CH₂, Y = O, Z = N, V = O; R² = Me).⁴⁷ Однако по активности они, как правило, уступают эфирам и амидам перечисленных кислот.

После открытия такого многообразия соединений, подавляющих клеточное дыхание, часто вовсе не являющихся производными β -метоксиакриловой кислоты, термин «синтетические МОА-ингибиторы» перестал быть корректным для обозначения этой группы биологически активных веществ. Поэтому было предложено называть подобные соединения синтетическими аналогами стробилурина.⁶⁶

Первоначальные исследования в области синтеза аналогов стробилурина были направлены на повышение их фотостабильности. Вопросы влияния структурных изменений на фотостабильность аналогов стробилуринов подробно рассмотрены в работах^{31,56}. При исследовании активности оудемансинов в теплицах было показано, что наличие

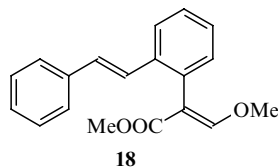
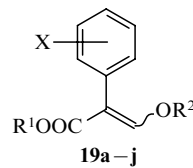
β -метоксиакрилатной группы не уменьшает фотохимическую стабильность этих соединений.^{31,56}

Простейший аналог стробилурина **А 16** с частично гидрированными двойными связями и аналог оудемансина **А 17** не показали полезной активности при испытаниях в теплице, хотя соединение **17** проявляет фунгицидные свойства на агаровой культуре грибов.³¹

**16****17**

Среди аналогов природных МОА-ингибиторов одним из первых был синтезирован так называемый МОА-стильбен **18**.^{57,67–70} Он обладает фунгицидными и инсектицидными свойствами и превосходит по активности природные прототипы.¹ Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения **18** показал, что, как и в молекуле стробилурина, планарные фрагменты метил- β -метоксиакрилата и стильбена почти перпендикулярны друг другу.³¹ Стильбен **18**, как и стробилурин **А**, оказался мощным ингибитором митохондриального дыхания (для стильбена **18** I_{50} = 0.04 мкМ, для стробилурина **А** — I_{50} = 0.11 мкМ³¹). Он фотохимически стабильнее своей природной модели (τ_{50} в пленке при облучении составляет 3 мин) и менее летуч.⁵⁶ Устойчивость к действию света МОА-стильбена значительно повышается в присутствии светостабилизаторов.⁵⁶

Среди β -алкокси- α -арилакрилатов **19** уже незамещенный в бензольном кольце метил-*E*- β -метокси- α -фенилакрилат (**19a**) обладает заметной фунгицидной активностью (табл. 2).

**18****19a–j**

Как правило, фенилакрилаты **19** более активны, когда R¹ = R² = Me, чем в тех случаях, когда R¹ или R² являются другими алкильными заместителями или атомами водорода. *E*-Изомеры обычно активнее *Z*-изомеров (табл. 2), причем, поскольку *Z*-изомеры являются очень слабыми ингибито-

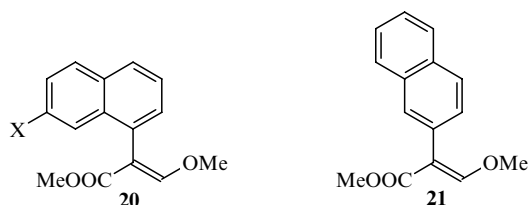
Таблица 2. Сравнительная активность акрилатов **19**, **20** и **21**.⁵⁷

Соединение	R ¹	R ²	X	Объект испытания ^a					
				<i>P.r.</i> ^b	<i>E.g.</i> ^c	<i>V.i.</i> ^d	<i>P.o.</i> ^e	<i>C.a.</i> ^f	<i>P.v.</i> ^g
<i>E</i> - 19a	Me	Me	H	4	4	4	0	2	4
<i>Z</i> - 19b	Me	Me	H	2	0	0	0	0	0
<i>E</i> - 19c	Et	Me	H	0	0	0	0	0	4
<i>E</i> - 19d	Me	Et	H	0	0	1	0	0	0
<i>E</i> - 19e	Et	Et	H	0	0	0	0	0	1
<i>E</i> - 19f	Me	Me	2-(<i>E</i> -PhCH=CH)	4	4	4	3 ^h	4	4
<i>E</i> - 19g	Me	Me	3-(<i>E</i> -PhCH=CH)	0	0	0	0	0	3
<i>E</i> - 19h	Me	Me	4-(<i>E</i> -PhCH=CH)	0	0	0	0	0	2
<i>Z</i> - 19j	Me	Me	2-(<i>E</i> -PhCH=CH)	4	4	4	3 ^h	4	4
<i>E</i> - 19k	Me	Me	2-Cl	0	4	0	0	4	4
20	—	—	H	4	3	4	4	4	4
21	—	—	—	3	0	2	2	—	4

Примечание. Зараженные растения опрыскивали эмульсиями с концентрацией действующего вещества 100 млн^{–1}.

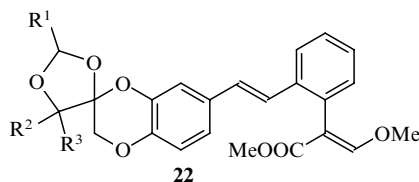
^a Обозначения: 4 — отсутствие болезни; 3 — до 5% поражения; 2 — от 6 до 25% поражения; 1 — от 26 до 59% поражения; 0 — от 60 до 100% поражения по сравнению с необработанными растениями. ^b *P.r.* — *Puccinia recondita* (на пшенице); ^c *E.g.* — *Erysiphe graminis* f. sp. *hordei* (на ячмене); ^d *V.i.* — *Venturia inaequalis* (на яблоне); ^e *P.o.* — *Pyricularia oryzae* (на рисе); ^f *C.a.* — *Cercospora arachidicola* (на арахисе); ^g *P.v.* — *Plasmopara viticola* (на винограде); ^h опрыскивание эмульсией с концентрацией действующего вещества (д.в.) 25 млн^{–1}.

рами митохондриального дыхания, возможно, что они приобретают фунгицидную активность после изомеризации.³¹ Заместители в ядре могут как значительно увеличивать активность, так и снижать ее. Более активны соединения, содержащие в положении 2 фенильного кольца объемный заместитель подобный стирильному фрагменту молекулы стробилурина. Активность нафтилакрилатов сильно зависит от положения токсифора: α -нафтилакрилат **20** (X = H) намного активнее β -изомера **21** (см. табл. 2).



X = H, Ph, Hal, Alk и др.

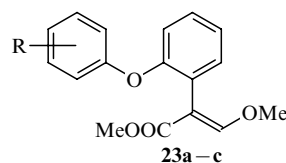
Хотя замещенные МОА-стильбены проявляют высокую фунгицидную активность в теплице, они при полевых испытаниях показывают лишь среднюю активность из-за недостаточной фотостабильности.¹ Однако МОА-стильбены благодаря своей доступности нашли применение в качестве инструмента в биохимических исследованиях наряду с природными соединениями. Представляют интерес стильбены **22** — аналоги стробилурина Е, обладающие противовирусными и противораковыми свойствами.⁷¹



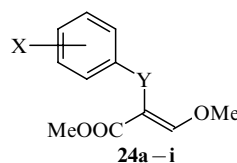
Для повышения фотостабильности подобных соединений было предложено гидрировать двойную связь между двумя бензольными кольцами,⁷² а также заменять ее другими связывающими группами, например CH₂O, SCH₂, O, S,^{57,73–75} SO, SO₂,⁵⁷ CH₂SO, CH₂SO₂⁷⁶ и др.^{56,77} Препаратом такого типа является метил-Е-метоксимино-[2-(2-метилфеноксиметил)фенил]ацетат (**14**) (BAS-490F) — экспериментальный фунгицид фирмы BASF защитного, лечебного и искореняющего действия с нормами расхода 50–350 г·га^{–1} (см.⁶⁶).

Производное дифенилового эфира — акрилат **23a** также высокоэффективен против широкого спектра грибов.^{57,78} Он достаточно устойчив к действию света (τ_{50} в пленке при облучении составляет 30 ч).⁵⁶ Кроме того, оказалось, что он обладает и системной фунгицидной активностью.^{1,54} Соединение **23b**, содержащее три бензольных ядра, еще более

активно,^{54,77} но теряет системные свойства. К тому же существенным недостатком эфира **23b** является то, что при полевых испытаниях он в ряде случаев вызывал серьезные повреждения некоторых культур.⁵⁴ Причины фитотоксичности подобных соединений не до конца выяснены.⁷⁹ Изменение положения феноксигруппы в молекуле приводит к резкому снижению фунгицидной активности. Так, например, изомер **23c** является слабым фунгицидом. В гетероциклических аналогах эфира **23b** высокий уровень фунгицидной активности часто сочетается со способностью к передвижению по растению. Однако в зависимости от количества и положения гетероатомов в циклах непредсказуемо изменяются биологические свойства соединений: иногда активность резко снижается, сужается спектр действия или усиливается фитотоксичность.⁵⁴ Среди производных гетероциклического ряда наиболее удачным оказался метил-Е-2-[2-[6-(2-цианофенокси)пиримидин-4-илокси]фенил]-3-метоксикарилат (**13**) (ICI-A5504). Это соединение является экспериментальным фунгицидом с системным и трансламинарным действием против аско-, базидио-, дейтеро- и оомицетов.^{80,81}



R = H (a), 3-PhO (b), 4-PhO (c).



В ряду соединений **24**, у которых токсифорная группа присоединена к арильному или гетероциклическому остатку не непосредственно, а через атомы O, S или группы NR, CR₂, наибольшей активностью обладают производные с *мета*-заместителями в ароматическом кольце (табл. 3).

В настоящее время известно большое количество синтетических аналогов стробилурина различного строения. Так, изучена биологическая активность многочисленных соединений общей формулы **15**, где Q — самые различные замещенные карбо- и гетероциклы, например, производные индола,⁸³ пиразола,^{84–86} пиррола^{87–89} (метоксикарилатам — производным пиррола посвящен обзор⁵⁵), триазина,⁹⁰ дибензо[*b,e*]-1,4-диоксина,⁹¹ тиазола,^{92–94} изоксазола,⁹² пиридина,^{95–98} пиримидина⁹⁹ и др. Для соединений этой группы соотношения структура — активность остаются примерно теми же, что и для α -фенилакрилатов. Так, активность

Таблица 3. Активность акрилатов **24a–i**.⁸²

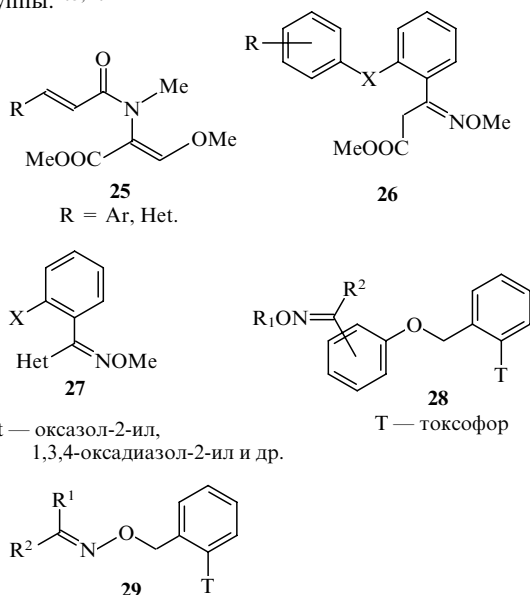
Соединение	X	Y	Объект испытания ^a					
			<i>P.r.</i>	<i>E.g.</i>	<i>V.i.</i>	<i>P.o.</i>	<i>C.a.</i>	<i>P.v.</i>
24a	2-Ph	CH ₂	1	0	3	0	0	0
24b	3-Ph	CH ₂	4	3	4	0	3	4
24c	4-Ph	CH ₂	0	0	0	2	0	0
24d	H	NMe	0	4	4	4	1	4
24e	3-Ph	NMe	4	4	1	3	4	4
24f	H	O	0	0	2	0	0	0
24g	3-Ph	O	4	0	4	3	3	4
24h	H	S	0	0	0	3	0	3
24i	3-Ph	S	4	4	4	2	4	4

Примечание. Пораженные растения опрыскивали эмульсиями с концентрацией д.в. 100 млн^{–1}.

^a Условные обозначения см. в табл. 2.

моноциклических соединений увеличивается при введении некоторых заместителей в соседнее с токсифорной группой положение. Как и в случае α -фенилакрилатов, β -стирильный фрагмент и радикалы, сходные с ним по объему и форме, способствуют повышению активности.

Фунгицидными свойствами обладают метилметоксиакрилаты, производные амидов ароматических и гетероароматических кислот **25**.^{100, 101} Эфиры **26** в ряде случаев оказались активнее соответствующих производных глиоксиловой кислоты.¹⁰² Фунгицидная активность обнаружена также у соединений **27** с необычным строением токсифорной группы.^{103, 104}



Некоторые оксими **28**^{105, 106} и **29**^{107–119} обладают повышенной фунгицидной активностью по сравнению с их аналогами, не содержащими оксимный фрагмент в составе остова. Решающее значение для активности подобных соединений может иметь пространственная изомерия C=N-связи.¹²⁰

Среди синтетических аналогов природных МОА-ингибиторов наиболее изучены экспериментальные фунгициды ICI-A5504 (**13**) и BAS-490F (**14**). Они, как и природные соединения, связываются с Q_o -центром цитохрома *b* и активно ингибируют клеточное дыхание.^{66, 80, 81, 121, 122} Для крыс оба препарата малотоксичны ($LD_{50} > 5000 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Причины такой селективности действия заключаются не столько в избирательном сродстве к молекулярной мишени, сколько в особенностях биокинетических свойств этих веществ. Так, были определены константы ингибирования комплекса III, полученного из разных видов живых организмов, различными метоксиакрилатами и их аналогами.¹²¹ В табл. 4 приведены для примера значения pI_{50} МОА-стильбена (**18**), BAS-490F (**14**) и миксотиазола (**2**). Наименее чувствительной ко всем изученным ингибиторам оказалась оксидаза злаков. Для ферментов, принадлежащих представителям других групп организмов, разность значений pI_{50} менее значительна. При этом изменения в структуре соединений, приводящие к повышению активности для грибов, вызывали аналогичные изменения активности и для других видов.

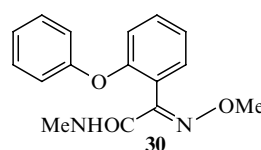
Исследование биокинетических свойств в серии соединений показало, что для их избирательной токсичности оказываются более важными процессы поглощения, транспорта и метаболизма. К примеру, высокая активность соединения **14** против поверхностной мучнистой росы связана с его распространением через газовую фазу и низкой степенью поглощения листьями, в которых он быстро метаболизируется. Напротив, аналог этого препарата, в котором сложнэфир-

Таблица 4. Значения pI_{50} ингибиторов по отношению к комплексу III различных организмов.¹²¹

Соединение	Дрожжи	Ботритис	Муха	Крыса	Злак
МОА-стильбен (18)	7.3	7.4	7.8	7.6	6.3
BAS-490F (17)	7.9	7.8	6.9	6.3	6.0
Миксотиазол (2)	8.0	7.9	8.3	7.8	6.5

ная группа заменена метиламидной, имеет предпосылки для высокой активности против эндопаразитических грибов.¹²³

Недавно появилось сообщение о новом препарате этой группы, обладающем широким спектром фунгицидной активности, который находится сейчас на стадии изучения. Это — *N*-метиламид *E*-метоксиимино-(2-феноксифенил)уксусной кислоты (фирменный шифр SSF-126)¹²⁴ (**30**). Предполагается, что основной областью его применения станет борьба с болезнями риса-падди.¹²⁵

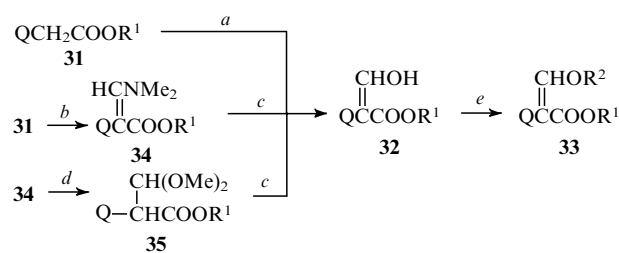


Некоторые аналоги стробилурина способны также связываться с b_6f -комплексом хлоропластов в Q_o - или Q_i -центре. Например, соединения **18**, **23a,b** связываются с Q_i -центром, а соединения **24b,e,g** — с Q_o -центром. Для соединений **20** ($X = \text{Ph}$) и **25** ($\text{Ar} = 2\text{- или } 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) связывания не обнаружено.¹²⁶

V. Синтез аналогов стробилурина

Для синтеза β -алкоксиакрилатов обычно используются эфиры замещенной уксусной кислоты **31**. Конденсация их с формиамидами в присутствии основания дает альдегидоэфиры **32**.^{31, 54, 56, 81} Реакция с диметилацеталем диметилформамида приводит к соединениям **34**, которые после гидролиза или алкоголиза также образуют альдегидоэфиры **32**.¹²⁷ Алкилирование енолятов соединений **32** дает β -алкоксиакрилаты **33** (схема 1).

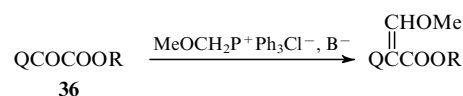
Схема 1



a) HCOOR , NaH ; b) $\text{Me}_2\text{NCH(OMe)}_2$, $\text{Py} \cdot \text{TsOH}$;
 c) H_2O , H^+ ; d) MeOH , H^+ ; e) B , R^2X ($\text{X} = \text{Hal}$, SO_3OR^2);
 $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}$; $\text{Q} = \text{Ar, Het, ArX-}, \text{HetX-}$ и др.

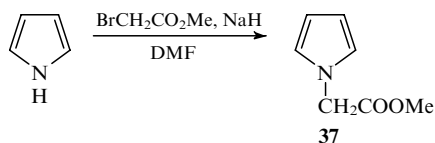
β -Метоксиакрилаты часто синтезируют по реакции Виттига^{31, 56} исходя из эфиров глиоксиловых кислот **36** (схема 2).

Схема 2

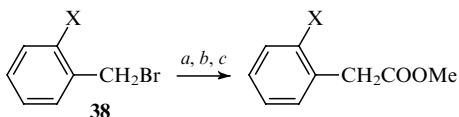


Получение соответствующих производных уксусной (**31**) или глиоксиловой (**36**) кислот осуществляют обычными для этих соединений способами.

Алкилирование азотсодержащих гетероциклов метилбромацетатом в присутствии оснований было использовано, например, при синтезе производных пиррола **37**.^{55, 58}



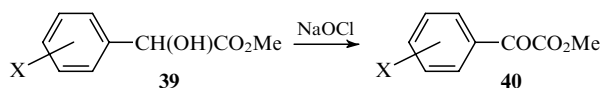
Реакция бензилгалогенидов и их *орто*-замещенных производных **38** с цианидом натрия приводит к фенилацетонитрилам. Их последующий гидролиз и этерификация дают эфиры соответствующих фенилуксусных кислот.¹²⁸



X = H, Hal, OAr;

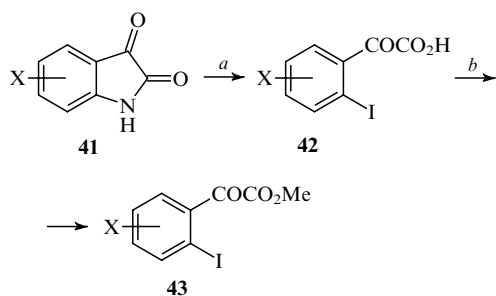
a) NaCN, EtOH, H₂O; b) HCl; c) MeOH.

Эфиры глиоксиловых кислот **40** были получены окислением гипохлоритом натрия эфиров миндальных кислот **39**.¹²⁹



X = Alk, Ar, Het.

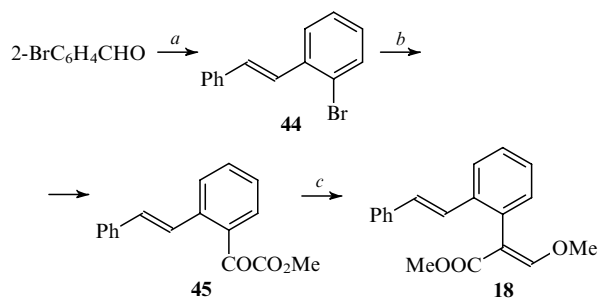
По другому способу их получают из изатиннов **41**.¹³⁰ Для этого замещенные изатины гидролизуют раствором NaOH при нагревании, затем аминогруппу заменяют на иод действием иодида калия и медной бронзы на соответствующее диазосоединение. Полученные замещенные *о*-иодфенилглиоксиловых кислоты **42** этерифицируют действием метилхлорформиата в присутствии триэтиламина. В соединениях **43** иод можно обменять на другие заместители, получая широкий набор замещенных глиоксиловых кислот.



a) 1. aq. NaOH; 2. NaNO₂, H₂SO₄, H₂O; 3. KI, Cu;

b) ClCO₂Me, Et₃N, CH₂Cl₂, 10°C;
X = H, Alk, AlkO, Hal, O₂N, NC.

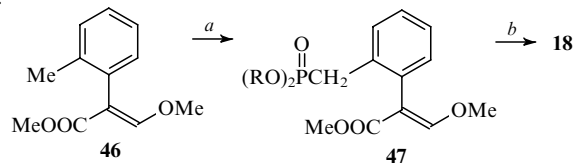
Для получения соединений типа **31** и **36** использовались также и другие способы.^{65, 74, 131–133} Так, МОА-стильбен **18** синтезировали исходя из *о*-бромбензальдегида. Для этого последний конденсировали с бензилмагнийбромидом. Полученный спирт дегидратировали в присутствии кислоты и получали 2-бромстильбен (**44**). Приготовленный из него реактив Гриньяра медленно добавляли к избытку диметилосалата. Образовавшийся эфир арилглиоксиловой кислоты **45** вводили в реакцию Виттига с (метоксиметил)трифенилфосфораном. Целевой продукт **18** получался при этом с небольшой примесью *Z,E*-изомера.⁵⁷



a) 1. PhCH₂MgCl; 2. aq. HCl; 3. H₃PO₄, Δ;

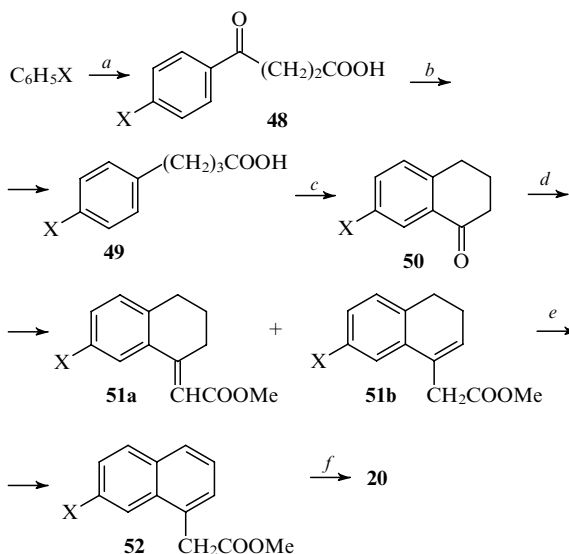
b) 1. Mg; 2. (CO₂Me)₂; c) MeOCH₂P⁺Ph₃Cl[−], NaH.

Другой способ получения соединения **18** заключается в bromировании *E*-2-(2-метилфенил)-β-метоксиакрилата (**46**) *N*-бромсукцинимидом. Взаимодействие полученного бромметильного производного с триалкилфосфитом и последующая конденсация метоксиакрилата **47** с бензальдегидом по реакции Виттига – Хорнера – Эммонса приводит к стильбену **18**.⁷⁰



a) 1. NBS; 2. (RO)₃P; b) NaH, PhCHO.

Перспективные в качестве фунгицидов 7-замещенные 1-нафтилакрилаты **20** получают в несколько стадий исходя из замещенных бензолов.^{131, 134–136}



a) AlCl₃, ; b) 1. EtOH; 2. CF₃CO₂H, Et₃SiH;

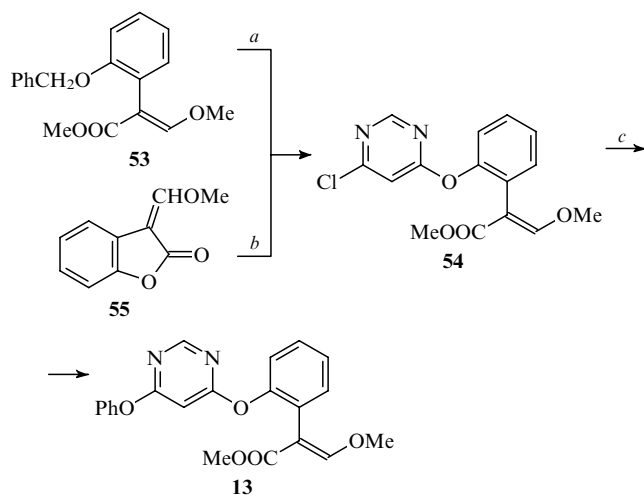
3. KOH, aq. EtOH; 4. HCl; c) 1. SOCl₂; 2. CF₃SO₃H;

d) BrCH₂CO₂Me, Zn, THF; e) S, 220°C; f) 1. HCO₂Et, NaH; 2. Me₂SO₄;
X = H, Ph, Hal, Alk.

Вначале производное бензола конденсируют с янтарным ангидридом в условиях реакции Фриделя – Крафта. Полученную 4'-замещенную 4-оксо-4-фенилмасляную кислоту **48** этерифицируют и восстанавливают кетогруппу. После гидролиза эфира 4-фенилмасляную кислоту **49** превращают

в хлорангидрид, который циклизуют в 7-замещенный α -тетралон **50**. Его конденсация с метилбромацетатом в присутствии цинка дает смесь изомерных метиловых эфиров **51a,b**, которую дегидрируют серой при нагревании, получая 7-замещенные метиловые эфиры нафтилуксусных кислот **52**. Последние превращают в целевые соединения **20** конденсацией с этилформиатом и последующим метилированием диметилсульфатом.

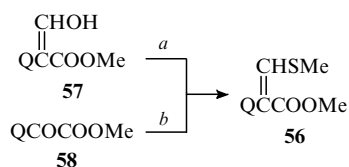
Соединение **13** предложено получать из метил- α -(*o*-бензилоксифенил)- β -метоксиакрилата **53**,¹³⁷ который вначале гидрируют, удаляя бензильную защиту. Полученный фенол вводят в реакцию с 4,6-дихлорпиримидином в присутствии поташа, получая соединение **54**. Другой способ получения соединения **54** заключается в том, что 3-метоксиметиленбензо-2(3*H*)-фуранон (**55**)¹³² вводят в реакцию с 4,6-дихлорпиримидином в присутствии метилата натрия. В синтезированном тем или иным способом производном пиримидина **54** замещают атом хлора нагреванием с 2-цианофенолом в ДМФА в присутствии поташа и получают соединение **13**.



a) 1. H_2 , Pd/C; 2. 4,6-дихлорпиримидин, K_2CO_3 , DMF;
b) NaOMe, 4,6-дихлорпиримидин; c) 2-NCC₆H₄OH, K_2CO_3 , DMF.

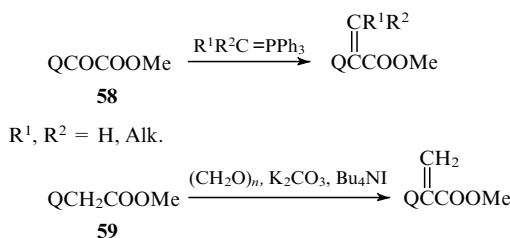
Поскольку при синтезе β -метоксиакрилатов по схемам 1 и 2 обычно образуется смесь *E*- и *Z*-изомеров, для получения *E*- β -метоксиакрилатов, обладающих более высокой биологической активностью, предложены способы изомеризации двойной связи действием газообразного HCl, Hg(OAc)₂,¹³⁸ некоторых радикальных реагентов (галогенов, *N*-галогенсукцинимидов),¹³⁹ различных *O*-, *S*-, *C*-, Hal- или *N*-нуклеофилов.¹⁴⁰

Метилтиоакрилаты **56** могут быть получены из соответствующих β -гидроксиакрилатов **57**, например, через тозилные производные, которые вводят в реакцию с NaSMe.¹⁴¹ Предложено также синтезировать метилтиоакрилаты **56** аналогично метоксиакрилатам по реакции Виттига из эфиров глиоксальных кислот **58**.¹³³



a) 1. TsCl; 2. NaSMe; b) MeSCH₂P⁺Ph₃Cl⁻, Bu^tOK.

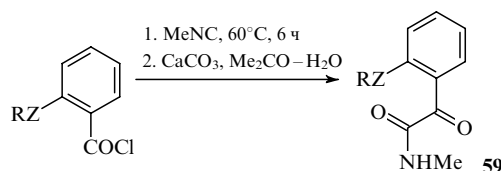
Эфиры акриловых, кротоновых кислот и их гомологов получают аналогично из эфиров глиоксальных кислот **58** по реакции Виттига^{60, 61, 142, 143} или конденсацией эфиров уксусных кислот **59** с параформальдегидом.^{60, 143, 144}



Эфиры и амиды метоксииминоуксусных кислот образуются при взаимодействии *O*-метилгидроксиламина с соответствующими эфирами или амидами глиоксильной кислоты.^{62, 63, 145} В присутствии кислот из смеси изомерных эфиров получается нужный *E*-изомер.¹⁴⁶

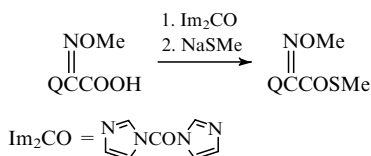
Аналогично из алкилгидразинов синтезируют алкилгидразоны эфиров глиоксильных кислот.⁶⁵

Амиды глиоксильных и метоксииминоуксусных кислот предложено получать аминлизом соответствующих хлорангидридов,^{147–149} эфиров^{97, 150–153} или нитрилов (с последующим дезаминированием образовавшихся амидинов азотистой кислотой).¹⁵⁴ Запатентован способ получения метиламидов замещенных фенилглиоксильных кислот **59**.¹⁵⁵ Последние служат полупродуктами для синтеза метиламидов метоксииминоуксусных кислот. Метод заключается во взаимодействии замещенных бензоилхлоридов с метилизоцианидом с последующим гидролизом продукта реакции.



R = H, Alk, Hal, Ar, Het; Z = CH₂, O, S, CHOH, CO, CH₂CH₂, CH=CH.

Некоторые *S*-метил(метоксиимино)тиоацетаты, которые в тестах иногда более активны, чем соединение **14**, можно получить гидролизом эфиров метоксииминоуксусных кислот с последующим взаимодействием свободных кислот с метантиолатом натрия¹⁵⁶ в присутствии карбонилидиимид-азола.



O-Метиловые эфиры и амиды метоксииминоотиоуксусных кислот образуются при взаимодействии эфиров и амидов метоксииминоуксусных кислот с реагентом Лоуссона.^{157–159}

VI. Заключение

Современный подход к синтезу пестицидов, когда природные соединения дают возможность выявить биологические мишени и служат моделями для получения новых биологически активных веществ, хорошо известен и неоднократно применялся, например, при разработке пиретроидных инсектицидов, аналогов нерестиноксина, ювеноидов, неоникотиноидов, производных 4-гидроксикумарина и др. Аналоги стробилурина также являются ярким примером использования биоизостеризма для целенаправленного улучшения свойств природных соединений. Несмотря на высокую биологическую и, прежде всего фунгицидную, активность антибиотиков-метоксиакрилатов их использование для защиты растений затруднительно в связи с высокой чувствительностью к свету. Тем не менее именно на основе природных метоксиакрилатов были созданы синтетические агрохими-

ческие препараты, обладающие принципиально новым механизмом действия.

Перед другими системными фунгицидами, применяющимися в настоящее время, аналоги природных МОА-ингибиторов обладают явным преимуществом, так как пока еще отсутствуют резистентные к ним штаммы микроорганизмов. Например, препарат ICI-A5504 (соединение 13) успешно подавляет грибы, устойчивые к ингибиторам C-14-демети-лазы, фениламидам, дикарбоксимидам и бензимидазолам.⁸⁰

Стробилируины и их аналоги — весьма обширная группа соединений, которая по разнообразию структур едва ли уступит триазольным фунгицидам. Они являются новым классом средств защиты растений, удовлетворяющим современным требованиям, предъявляемым к пестицидам. Интенсивные работы по поиску среди них новых биологически активных соединений проводятся многими производителями пестицидов. Однако, из-за непродолжительности исследований (с начала 1980-х годов) к настоящему времени известно о создании только трех фунгицидов фирмами ICI, BASF и Shionogi. В ближайшее время, по-видимому, предложат собственные продукты фирмы Bayer и Roussel UCLAF.

Интерес к этой группе соединений с каждым годом растет, о чем свидетельствует количество ежегодно публикуемых патентных заявок. Какое место займут аналоги стробилируинов на мировом рынке пестицидов — покажет время.

Литература

1. J.M.Clough. *Nat. Prod. Rep.*, **10**, 565 (1993)
2. M.D.Esposti, M.Crimi, A.Ghelli. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 209 (1993)
3. B.M.Geier, U.Haase, G.von Jagow. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 203 (1993)
4. R.Haensel, D.Weiss, B.Schmidt. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **301**, 369 (1968)
5. Н.М.Гольшин. *Фунгициды*. Колос, Москва, 1993
6. Пат. 1505738 Франция; *Chem. Abstr.*, **70**, 18900 (1969)
7. Мед. пат. 6638 Франция; *Chem. Abstr.*, **74**, 123689 (1971)
8. Пат. 136495 СССР; *Chem. Abstr.*, **75**, 4029 (1971)
9. T.Anke, F.Oberwinkler, W.Steglich, G.Schramm. *J. Antibiot.*, **30**, 806 (1977)
10. P.Sedmera, V.Musilek, F.Nerud, M.Vondráček. *J. Antibiot.*, **34**, 1069 (1981)
11. G.von Jagow, G.W.Gribble, B.L.Trumpewer. *Biochemistry*, **25**, 775 (1986)
12. T.Anke, G.Schramm, B.Schwalge. *Liebigs Ann. Chem.*, **9**, 1616 (1984)
13. K.Beautement, J.M.Clough. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 475 (1987)
14. W.Trowitzsch, G.Reifenstahl, V.Wray, K.Gerth. *J. Antibiot.*, **33**, 1480 (1980)
15. A.Tredenhaden, A.Kuhn, H.H.Peter, V.Cuomo, U.Giuliano. *J. Antibiot.*, **43**, 655 (1990)
16. T.Anke, H.Besl, U.Mocek, W.Steglich. *J. Antibiot.*, **36**, 661 (1983)
17. F.Nerud, P.Sedmera, Z.Zouchova, V.Musilek, M.Vondráček. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **47**, 1020, (1982)
18. M.Vondráčková, P.Sedmera, V.Musilek. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **48**, 1508 (1983)
19. S.Backens, W.Steglich, J.Bäuerle, T.Anke. *Liebigs Ann. Chem.*, **5**, 405 (1988)
20. W.Weber, T.Anke, B.Steffan, W.Steglich. *J. Antibiot.*, **43**, 207 (1990)
21. W.Weber, T.Anke, M.Bross, W.Steglich. *Planta Med.*, **56**, 446 (1990)
22. A.Tredenhaden, P.Hug, H.H.Peter. *J. Antibiot.*, **43**, 661 (1990)
23. S.Zapf, A.Werle, T.Anke, D.Klostermeyer, B.Steffen, W.Steglich. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 196 (1995)
24. T.Anke, H.J.Hecht, G.Schramm, W.Steglich. *J. Antibiot.*, **32**, 1112 (1979)
25. T.Anke, A.Werle, M.Bross, W.Steglich. *J. Antibiot.*, **43**, 1010 (1990)
26. W.Trowitzsch, G.Höfle, W.S.Sheldrick. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3829 (1981)
27. K.Gerth, H.Irschik, H.Reichenbach, W. Trowitzsch. *J. Antibiot.*, **33**, 1474 (1980)
28. G.Tierbach, H.Reichenbach. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **19**, 504 (1981)
29. G.Tierbach, H.Reichenbach. *Biochim. Biophys. Acta*, **638**, 282 (1981)
30. B.J.Martin, J.M.Clough, G.Pattenden, I.R.Waldron. *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5151 (1993)
31. K.Beautement, J.M.Clough, P.J.de Fraine, Ch.R.A.Godfrey. *Pestic. Sci.*, **31**, 499 (1991)
32. G.von Jagow, W.F.Becker. *Bull. Mol. Biol. Med.*, **7**, 1 (1982)
33. W.F. Becker, G.von Jagow, T.Anke, W.Steglich. *FEBS Lett.*, **132**, 329 (1981)
34. J.Subic, V.Covacova, G.Takacsova. *Eur. J. Biochem.*, **73**, 275 (1977)
35. T.Ohnishi, V.D.Sled, N.I.Rudnitsky, S.V.Meinhardt, T.Yagi, Y.Hatefi, T.Link, G.von Jagow, A.S.Saribas, F.Daldal. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 191 (1993)
36. T.A.Link, H.Wallmeier, G.von Jagow. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 197 (1993)
37. I.Kucera, R.Hedbavny, V.Dadak. *Biochem. J.*, **252**, 905 (1988)
38. G.von Jagow, W.D.Engel. *FEBS Lett.*, **136**, 19 (1981)
39. Yu.Kamenskii, A.A.Konstantinov, V.S.Kunts, S.Surkov. *FEBS Lett.*, **181**, 95 (1985)
40. Ю.А.Каменский, А.А.Константинов, В.С.Кунц, С.А.Сурков. *Биол. мембраны*, **2**, 56 (1985)
41. О.В.Олескин, В.Д.Самуилов. *Биохимия*, **53**, 1803 (1988)
42. G.von Jagow. *Instrum. Forsch.*, **9**, 26 (1982)
43. U.Brandt, H.Schraegger, G.von Jagow. *Eur. J. Biochem.*, **173**, 499 (1988)
44. J.P.Di Rago, J.Y.Coppee, A.M.Colson. *J. Biol. Chem.*, **264**, 14543 (1989)
45. G.von Jagow, P.O.Ljungdahl, P.Graf, T.Ohnishi, B.L.Trumpewer. *J. Biol. Chem.*, **259**, 6318 (1984)
46. G.Thierbach, B.Kunze, H.Reichenbach, G.Höfle. *Biochim. Biophys. Acta*, **765**, 227 (1984)
47. T.E.Wiggins. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 221 (1993)
48. J.Kejda. *Pract. Lek.*, **60**, 26 (1980)
49. Пат. 3815484 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **113**, 189792 (1990)
50. P.Conradt, K.E.J.Dittmar, H.Schliephacke, W.Trowitzsch-Kienast. *J. Antibiot.*, **42**, 1158 (1989)
51. Sh.Itoh, M.Iwaki. *FEBS Lett.*, **250**, 441 (1989)
52. Sh.Itoh, M.Iwaki. In *Current Research on Photosynthesis. (Proceedings of the 8th International Conference on Photosynthesis)*. Vol. 2. Kluwer, Dordrecht, 1990. P.651; *Chem. Abstr.*, **115**, 68677 (1991)
53. W.Pfefferle, H.Anke, M.Bross, W.Steglich. *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 1381 (1990)
54. J.M.Clough, D.A.Evans, P.J.de Fraine, T.E.M.Fraser, Ch.R.A.Godfrey, D.Youle. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **551**, 37 (1994)
55. K.Beautement, J.M.Clough, P.J.de Fraine, Ch.R.A.Godfrey. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **584**, 326 (1995)
56. J.M.Clough, P.J.de Fraine, T.E.M.Fraser, Ch.R.A.Godfrey. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **504**, 372 (1992)
57. Заявка 178826 Европа; *Chem. Abstr.*, **105**, 78670 (1986)
58. Заявка 206523 Европа; *Chem. Abstr.*, **106**, 98100 (1987)
59. Заявка 310594 Европа; *Chem. Abstr.*, **113**, 5946 (1989)
60. Заявка 348766 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 92323 (1990)
61. Заявка 3705389 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **109**, 230562 (1988)
62. Заявка 254426 Европа; *Chem. Abstr.*, **109**, 37610 (1988)
63. Заявка 3623921 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **108**, 182217 (1988)
64. Заявка 336211 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 216453 (1990)
65. Заявка 331061 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 118461 (1990)
66. E.Ammernann, G.Lorentz, K.Schelberger, B.Wenderoth, H.Sauter, C.Rentzea. *Brighton Crop. Prot. Conf. — Pests Dis.*, (1), 403 (1992)
67. Заявка 474042 Европа; *Chem. Abstr.*, **117**, 69578 (1992)
68. Заявка 3519280 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 101890 (1987)
69. Заявка 4029192 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **116**, 230226 (1992)
70. Заявка 203606 Европа; *Chem. Abstr.*, **106**, 101890 (1987)
71. Заявка 3905911 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **114**, 81853 (1991)
72. Заявка 3545318 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **107**, 193008 (1987)

73. Заявка 3620860 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **109**, 6228 (1988)
74. Заявка 278595 Европа; *Chem. Abstr.*, **109**, 210725 (1988)
75. Заявка 3519282 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **106**, 80390 (1987)
76. Заявка 335519 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 231326 (1990)
77. Заявка 307103 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 114869 (1989)
78. Заявка 307101 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 114868 (1989)
79. T.E.Wiggins, B.J.Jager, J.D.Scholes. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 69S (1993)
80. J.R.Godwin, V.M.Anthony, J.M.Clough, Ch.R.A.Godfrey. *Brighton Crop. Prot. Conf. — Pests Dis.*, (1), 435 (1992)
81. J.A.Frank, P.L.Sanders. *Brighton Crop. Prot. Conf. — Pests Dis.*, (2), 871 (1994)
82. Заявка 212859 Европа; *Chem. Abstr.*, **107**, 6939 (1987)
83. Заявка 274825 Европа; *Chem. Abstr.*, **110**, 57507 (1989)
84. Заявка 05201980 Япония; *Chem. Abstr.*, **120**, 134461 (1994)
85. Заявка 571326 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 164166 (1994)
86. Заявка 483851 Европа; *Chem. Abstr.*, **117**, 90275 (1992)
87. Заявка 273572 Европа; *Chem. Abstr.*, **109**, 190240 (1988)
88. Заявка 2198726 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **109**, 170228 (1988)
89. Заявка 532126 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 49381 (1993)
90. Заявка 503436 Европа; *Chem. Abstr.*, **118**, 22256 (1993)
91. Заявка 270252 Европа; *Chem. Abstr.*, **110**, 39009 (1989)
92. Заявка 4223357 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 323576 (1994)
93. Заявка 508901 Европа; *Chem. Abstr.*, **118**, 147552 (1993)
94. Заявка 509857 Европа; *Chem. Abstr.*, **118**, 124528 (1993)
95. Заявка 312243 Европа; *Chem. Abstr.*, **111**, 232578 (1989)
96. Заявка 312221 Европа; *Chem. Abstr.*, **112**, 7376 (1990)
97. Заявка 4328385 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **122**, 239551 (1995)
98. Заявка 02121970 Япония; *Chem. Abstr.*, **113**, 191173 (1990)
99. Заявка 634405 Европа; *Chem. Abstr.*, **122**, 265393 (1995)
100. Заявка 178808 Европа; *Chem. Abstr.*, **105**, 37476 (1986)
101. Заявка 402246 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 164213 (1991)
102. Заявка 407891 Европа; *Chem. Abstr.*, **115**, 8319 (1991)
103. WO 94-22884 PCT; *Chem. Abstr.*, **122**, 31529 (1995)
104. WO 96-25406 PCT; *Chem. Abstr.*, **125**, 221882 (1996)
105. Заявка 386561 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 228542 (1991)
106. Заявка 579124 Европа; *Chem. Abstr.*, **122**, 55720 (1995)
107. Заявка 463488 Европа; *Chem. Abstr.*, **116**, 151325 (1992)
108. Заявка 472300 Европа; *Chem. Abstr.*, **116**, 255332 (1992)
109. WO 92-18487 PCT; *Chem. Abstr.*, **118**, 124558 (1993)
110. WO 92-18494 PCT; *Chem. Abstr.*, **118**, 124548 (1993)
111. WO 92-13830 PCT; *Chem. Abstr.*, **118**, 6744 (1993)
112. Заявка 05201946 Япония; *Chem. Abstr.*, **119**, 264648 (1993)
113. Заявка 05294948 Япония; *Chem. Abstr.*, **120**, 270454 (1994)
114. WO 94-08968 PCT; *Chem. Abstr.*, **121**, 108822 (1994)
115. WO 94-08948 PCT; *Chem. Abstr.*, **121**, 157307 (1994)
116. WO 94-14322 PCT; *Chem. Abstr.*, **121**, 127881 (1994)
117. WO 94-14761 PCT; *Chem. Abstr.*, **121**, 133714 (1994)
118. Заявка 370629 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 23556 (1991)
119. WO 90-07493 PCT; *Chem. Abstr.*, **114**, 6032 (1991)
120. M.Watanabe, T.Tanaka, Sh.Yokoyama, H.Kobayashi. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 67S (1993)
121. F.Roehl, H.Sauter. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 63S (1993)
122. T.E.Wiggins, B.J.Jager. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 68S (1993)
123. H.Kohle, R.E.Gold, E.Ammernann. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 65S (1993)
124. Заявка 398692 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 246946 (1991)
125. H.Hayase, T.Kataoka, M.Masuko, M.Niikawa, M.Ichinari, H.Takenaka, T.Takahashi, Y.Hayashi, R.Takeda. *Am. Chem. Soc. Symp. Ser.*, **584**, 343 (1995)
126. P.R.Rich, S.A.Madgwick, T.E.Wiggins. *Biochem. Soc. Trans.*, **22**, 217 (1993)
127. WO 91-07385 PCT; *Chem. Abstr.*, **115**, 135691 (1991)
128. Заявка 260832 Европа; *Chem. Abstr.*, **109**, 88201 (1988)
129. Заявка 422597 Европа; *Chem. Abstr.*, **115**, 158721 (1991)
130. Заявка 2273499 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **121**, 204959 (1994)
131. Заявка 267734 Европа; *Chem. Abstr.*, **109**, 88207 (1988)
132. WO 92-08703 PCT; *Chem. Abstr.*, **117**, 131219 (1992)
133. Заявка 244077 Европа; *Chem. Abstr.*, **109**, 37611 (1988)
134. Заявка 538097 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 116984 (1993)
135. Заявка 566455 Европа; *Chem. Abstr.*, **120**, 163737 (1994)
136. WO 94-23576 PCT; *Chem. Abstr.*, **122**, 25866 (1995)
137. Заявка 382375 Европа; *Chem. Abstr.*, **114**, 81870 (1991)
138. Заявка 2248613 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **117**, 111148 (1992)
139. Заявка 2248614 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **117**, 111149 (1992)
140. Заявка 2248615 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **117**, 111150 (1992)
141. Заявка 3732093 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **111**, 214234 (1989)
142. Заявка 3816577 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **113**, 5943 (1990)
143. Заявка 2225011 Великобритания; *Chem. Abstr.*, **113**, 190939 (1990)
144. Заявка 3821503 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **113**, 5946 (1990)
145. Заявка 3827361 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **113**, 131748 (1990)
146. Заявка 4042272 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **117**, 170986 (1992)
147. Заявка 4030038 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **116**, 255338 (1992)
148. Заявка 535928 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 159886 (1993)
149. Заявка 617011 Европа; *Chem. Abstr.*, **122**, 9681 (1995)
150. Заявка 468775 Европа; *Chem. Abstr.*, **116**, 173786 (1992)
151. Заявка 596254 Европа; *Chem. Abstr.*, **121**, 230489 (1994)
152. Заявка 4318917 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **122**, 80889 (1995)
153. Заявка 04182461 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 59429 (1993)
154. Заявка 644183 Европа; *Chem. Abstr.*, **122**, 265042 (1995)
155. Заявка 547825 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 159900 (1993)
156. Заявка 3938054 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **115**, 158731 (1991)
157. WO 94-26700 PCT; *Chem. Abstr.*, **122**, 160286 (1995)
158. Заявка 432503 Европа; *Chem. Abstr.*, **116**, 58972 (1992)
159. Заявка 528681 Европа; *Chem. Abstr.*, **119**, 8509 (1993)

NATURAL COMPOUNDS OF THE STROBILURIN SERIES AND THEIR SYNTHETIC ANALOGUES AS CELL RESPIRATION INHIBITORS

V.V.Zakharychev, L.V.Kovalenko

D.I.Mendeleev University of Chemical Technology of Russia

9, Miusskaya pl., 125047 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)200-4204

A group of fungicidal antibiotics, β -methoxyacrylic acid derivatives (strobilurins, oudemansins, and myxothiazols) their producers, and mechanism of action are considered. The fungicidal activity of these compounds is based on the suppression of cell respiration of fungi in the bc_1 complex of cytochromes. They also manifest other biological activities that are not always coupled with inhibition of respiration. Studies of the structure of the natural methoxyacrylates has made it possible to create a novel class of synthetic agricultural fungicides with enhanced stability, high activity, and a broad spectrum of action. The main regularities of the structure-activity relationships and methods of synthesis of these compounds are discussed.

Bibliography — 159 references.

Received 10th October 1997