

УДК 541.64:631.952

ПОЛИМЕРНЫЕ ФУНГИЦИДЫ

© 1999 г. М. И. Штильман*, М. Tzatzarakis**, М. М. Лоттер*, А. М. Tsatsakis**

*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева
125047 Москва, Миусская пл., 9

**University of Crete
Greece 71110 Iraklion

Поступила в редакцию 22.12.98 г.
Принята в печать 01.02.99 г.

Рассмотрены синтез, гидролиз и биологическая активность полимеров, обладающих фунгицидной активностью, в том числе макромолекулярных систем с контролируемым выделением активного вещества и полимеров с собственной биологической активностью.

Фунгициды, являющиеся одной из групп биоцидов и поражающие грибы (в широком смысле), чаще всего рассматривают как средство борьбы с отдельной их группой – патогенными микроскопическими грибами, относящимися к классу микроорганизмов. Часто в группу фунгицидов включают и фунгистатики, препятствующие росту и развитию грибов. Микроскопические грибы паразитируют и развиваются в различных средах и на различных объектах (тканях живых организмов, почве, пище, фураже, текстильных и древесных материалах и т.п.).

В качестве фунгицидов используют низкомолекулярные вещества различных классов, причем во многих случаях конкретный препарат обладает активностью не только против грибов, но и против целого ряда других биологических объектов (бактерий, а также насекомых, растений, моллюсков и т.д.).

Несмотря на широкое использование, в первую очередь в медицине, сельском хозяйстве, пищевой промышленности, фунгициды обладают недостатками, типичными для других классов биологически активных веществ – ограниченным временем действия при оптимальных дозах, возможностью проявления побочной биологической активности и токсичности, необходимостью введения завышенных доз из-за биодеструкции, испарения и вымывания, неоптимальной растворимостью.

Как известно, роль таких недостатков биологически активных веществ и биоцидов может быть уменьшена или устранена при использовании их в виде полимерных форм, проявляющих

активность в результате постепенного (контролируемого) выделения действующего вещества, реализуемого при разрушении (чаще всего при гидролизе) связи этого вещества с полимерным носителем.

Помимо полимерных систем с контролируемым выделением низкомолекулярных фунгицидов известны полимеры, проявляющие фунгицидную активность за счет своей макромолекулярной природы. Для некоторых полимерных систем механизм действия не ясен [1–4].

Возможность создания полимерных биоцидов различного действия отражена в целом ряде обзоров (например, работы [5–9]). В то же время в отличие от полимерных антибактериальных препаратов, подробно рассмотренных во многих публикациях и монографии [10], для фунгицидов этот вопрос систематически не проанализирован.

Несмотря на то, что сформулирован ряд общих требований к полимерным фунгицидам (нетоксичность для человека и теплокровных, отсутствие побочного расходования, оптимальная растворимость), они в зависимости от назначения и типов поражаемых объектов должны обладать различными свойствами. Так, препараты, предназначенные для введения в покрытия и краски, не должны растворяться в воде и не должны образовывать гетерофазные агломераты в высущенных пленках [11]. Для использования в медицине и в сельском хозяйстве более предпочтительны водорастворимые препараты, хорошо распределляемые в биологической среде. Для фунгицидов, применяемых при обработке текстильных материалов или при получении специальных

тканей, требуется связывание препарата с волокнами [8, 12, 13].

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ФУНГИЦИДОВ

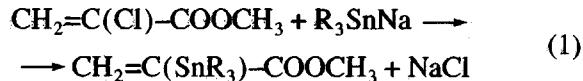
Отличие в требованиях к полимерным фунгицидам различного назначения определило разнообразие путей их получения, причем наибольшее внимание было уделено полимеризации и сополимеризации ненасыщенных производных фунгицидов, а также взаимодействию низкомолекулярных фунгицидов с соответствующими полимерными носителями.

Металлосодержащие полимеры

Неорганические препараты фунгицидного действия, в частности соли переходных металлов, являются одной из наиболее старых групп препаратов данного типа. Поэтому неудивительно, что при поиске новых типов фунгицидов заметное внимание было уделено полимерам, содержащим соли металлов или металлоорганические группировки. Главным образом это относится к оловосодержащим полимерам, обладающим низкой токсичностью для человеческого организма [14].

Полимеризация и сополимеризация. Наиболее часто для синтеза ненасыщенных оловосодержащих мономеров были использованы реакции ненасыщенных карбоновых кислот с триалкил- и триарилстанолами или гексаалкил- и гексаарилстаноксанами [14]. В этих процессах были использованы также малеиновая [15] и *n*-винилбензойная [16] кислоты.

Способные к полимеризации оловоорганические мономеры были получены также взаимодействием метилового эфира α -хлоракриловой кислоты с триалкилстанилнатрием [17, 18]



Ненасыщенные оловосодержащие мономеры легко полимеризуются и вступают в сополимеризацию с различными сомономерами (эфирами акриловых кислот, этиленом, стиролом, циклопентадиеном и т.д.) по радикальному механизму, причем введение в полимер звеньев сомономеров позволяет изменить растворимость и другие характеристики образующихся оловоорганических

полимеров. Кроме обычных статистических сополимеров оловосодержащих (мет)акрилатов были получены их радиационно привитые сополимеры с ПЭВД и ПЭТФ [19].

Аналогично были синтезированы полимерные производные триалкил(триарил)плюмболов [15] и феноксиарсолов [20].

Реакции с полимерными носителями. Другой широко используемый метод получения полимерных производных биоцидных металлов – модификация различных полимерных носителей.

В конце 50-х годов были синтезированы полимерные соли металлов – кобальта [21] и меди [22] и карбоксилсодержащих полимерных ионитов, предназначенные для борьбы с дерматологическими грибковыми инфекциями.

Значительное внимание было уделено созданию волокнистых материалов, устойчивых к гниению и обладающих лекарственной биоцидной активностью. При этом большая часть исследований была связана с волокнистыми материалами на основе целлюлозы.

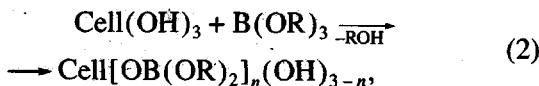
Так, полимерные соли серебра и меди получали обработкой сульфатами, нитратами и соляно-кислыми солями этих металлов привитых сополимеров целлюлозы и полиакриловой кислоты [8, 23].

Полимеры с ионно-координационным связыванием металла синтезированы пропиткой 8-оксихинолятом меди волокон шерсти [24] и солями ртути привитых сополимеров целлюлозы и 2-метил-5-винилпиридиния и акриламида [25].

Введению металлосодержащих групп в целлюлозу и другие волокнообразующие полимеры за счет ковалентного связывания был посвящен целый ряд работ. Так, микробицидные волокна получали реакцией привитого сополимера целлюлозы и полиакриловой кислоты с оксидами бис-триалкилолова [26, 27], обработкой карбоксил- и меркаптопроизводных целлюлозы триалкилстанолами [28], взаимодействием натрийэтинилдеоксицеллюлозы с трифенилбромом [29] и окисленной целлюлозы, содержащей боковые аминогруппы, с хлорорганостаннанами [30].

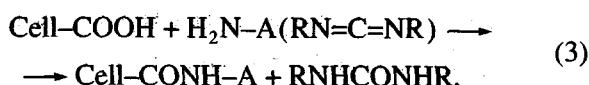
С целью получения волокнообразующих полимеров с противогрибковой активностью были синтезированы борные эфиры целлюлозы. Реакцию проводили взаимодействием целлюлозы с триалкилборанами, при этом были получены

производные с различными степенями замещения [31, 32]



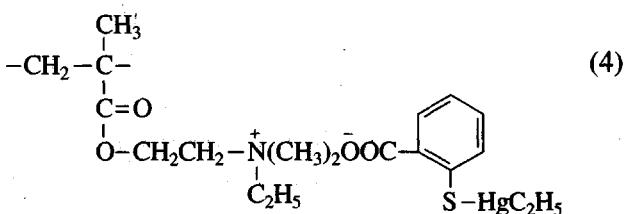
где $\text{R} = -\text{CH}_3, -\text{C}_2\text{H}_5, -\text{C}_3\text{H}_7; n = 1-3$.

Ртутьсодержащие соединения целлюлозы образовывались при присоединении в присутствии карбодиимида моноацетата *n*-аминофенилртути к карбоксилсодержащей целлюлозе, полученной окислением N_2O_4 [33]



где $\text{A} = \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{HgOAc}$, R – циклогексил.

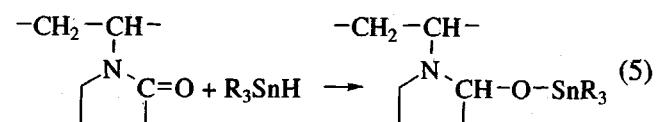
В качестве полимерных носителей при иммобилизации металлов использовали и синтетические полимеры. Так, полимерные комплексы были получены при обработке ацетатом меди полиамида-аминов [34], а водорастворимые полимерные соли образовывались при взаимодействии известного фунгицида мертиолата с полимерами и сополимерами диметиламиноэтилметакрилата [35]



Полимеры, содержащие олово и свинец, в которых металлоконтентный остаток был связан с полимерной цепью ковалентной связью, получали реакцией сополимеров малеинового ангидрида со стиролом, винилацетатом, винилхлоридом, *n*-бутилметакрилатом с триалкил- и триарилстанолами или гексаалкил- и гексаарилстаноксанами [16, 36].

Синтез оловоорганических полимеров был осуществлен реакцией продукта аминирования хлорметилированного полистирола хлорорганостаннанами [30].

Рассматривая возможность введения олова в полимеризационные высокомолекулярные соединения, следует отметить реакцию гидрида триалкилолова с поли-*N*-винилпирролидоном, широко используемым в медицинских целях [37]



Полимерные комплексы йода

Йод является известным дезинфектантом широкого профиля. Он поражает различные виды микроорганизмов, в том числе и микроскопические грибы. Его комплексы с рядом полимеров удобны в применении и обладают широкой биоцидной, в том числе фунгицидной активностью.

Механизм связывания йода с полимерами достаточно сложен и включает в себя образование как комплексов с переносом заряда, так и комплексов, основанных на включении йода в полимерные структуры, например спиральные. Полимерные комплексы йода постепенно и обратимо диссоциируют в водных средах, что и определяет их биоцидную активность при более низкой токсичности для человека, чем в случае чистого йода.

Йод образует комплексы со многими водорастворимыми полимерами, в частности с полисахаридами [38], поли-*N*-винилпирролидоном [39], поливиниловым спиртом [10]. Комплексы йода и поли-*N*-винилпирролидона выпускаются промышленностью под различными марками “йодвин”, “йодпирон”, “повидон-йод” [40].

Наиболее широко полимерные комплексы йода используют в медицине и смежных областях в борьбе с различными типами бактерий [10]. Однако имеются данные и о их фунгицидной активности.

В частности, такая активность показана для комплексов йода и поли-*N*-винилпирролидона [41–49] и привитого сополимера поли-*N*-винилпирролидона и целлюлозы [7, 49]. Фунгицидная активность найдена у комплексов йода с другими полимерами – поливиниловым спиртом [13], олигомером глюкозы с $M = 1.5 \times 10^3$ [50], поли-2-метил-5-винилпирролидоном, привитым к целлюлозе [7, 49], ионообменными смолами [51, 52]. Сорбция йода на различных волокнистых полимерных системах, в

частности трикотажных волокнах, придает им биоцидные свойства [13].

Полимерные производные синтетических органических и элементоорганических фунгицидов

Полимеры фенолов. Фенолы являются одной из распространенных групп биоцидов, обладающих помимо фунгицидной, также бактерицидной и гербицидной активностью. Особенно это относится к галоидсодержащим фенолам, полимерные производные которых получали различными методами. Это определяется как простотой проведения реакций указанных веществ, так и их достаточно высокой активностью.

Фенолы легко ацилируются хлорангидридами акриловых кислот, образуя сложные эфиры, вступающие в реакции полимеризации и сополимеризации.

В этих процессах использовали как фенолы, галогенированные в ароматическом ядре – 2-метил-4-хлорфенол, 2,4,5-трихлорфенол, пентахлорфенол [5, 11, 53–57], так и другие фенолы – 2-гидроксиdifенил [54, 58], 1-гидрокси-2-(α -гидроксигексафтор)изопропил-4-метилбензол [56].

В качестве сомономеров при сополимеризации (мет)акриловых эфиров таких фенолов использовали N-винилпирролидон [56, 59], стирол,

метилметакрилат, метил- и этилакрилаты [54], 2-гидроксиэтилметакрилат [59].

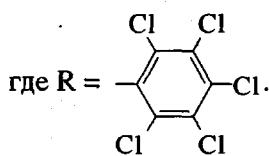
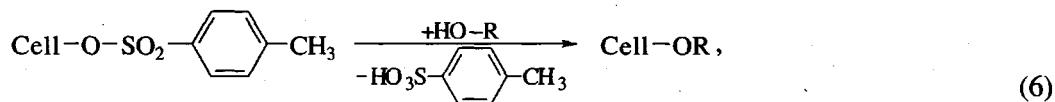
Полимерные производные галоидсодержащих фенолов синтезировали также путем взаимодействия с полимерными носителями. Так, в реакции с полиэфираминами получены высокомолекулярные системы, в которых фенол связан с полимерной цепью ионной связью [60].

Полимерные соли хлорфенолов, обладающие фунгицидной активностью, образовывались также при использовании в качестве носителя привитого сополимера целлюлозы и 2-метил-5-винилпиридина [35, 61]. Хлорфенолы могут быть связаны с целлюлозой, предварительно обработанной хлористым магнием [62].

Пентахлорфенол ковалентно связывали с лигноцеллюлозными волокнами через спейсер 1,3,5-триазина с предварительным синтезом продукта реакции пентахлорфенола и 1,3,5-триазина [63]. Методы синтеза низкомолекулярных фунгицидов, активированных цианурхлоридом, рассмотрены в работе [64].

В качестве спейсеров при присоединении пентахлорфенола к целлюлозе наряду с цианурхлоридом использовали дихлорангидриды алифатических дикарбоновых кислот [65].

Пентахлорфенол может быть введен в целлюлозу также при взаимодействии с ее тозилатом [65, 66].



Хлорсодержащие фенолы (пентахлорфенол и 2,4,5-трихлорфенол) реагировали с привитыми сополимерами малеинового ангидрида и винилацетата или винил-N-пирролидона на целлюлозе, образуя полимерные эфиры [67].

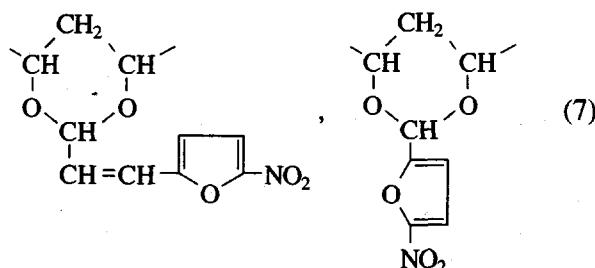
Фенолы, обладающие фунгицидной активностью, образовывали полимерные комплексы с поли-N-винилпирролидоном, полиакриламидом, полиэтиленгликолем, полиметакриловой кислотой и поли-N,N-диметилдiallyламмонийхлоридом. Связь между биоцидом и полимерным носителем в этих полимерных комплексах осуществлялась

за счет сил межмолекулярного взаимодействия и водородных связей, а в случае последнего полимера – с возможным участием ионной связи, что определяло различный уровень устойчивости комплексов [68].

Полимеры гетероциклических соединений. Фунгициды, содержащие гетероциклические структуры, по ассортименту занимают ведущее место среди органических пестицидов.

Практическое применение нашли полимерные ацетали, полученные на основе поливинилового

спирта и 2-(5-нитро-2-фурил)-акролеина. Волокно на основе этого полимера (марка "Летилаль") используют в медицине. Фунгицидные свойства придавала поливинилспиртовому волокну также его обработка 5-нитрофурфуролом [13]

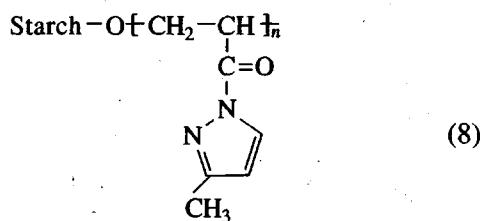


2-(5-Нитро-2-фурил)акролеин взаимодействовал также с частично омыленным триацетатом целлюлозы [69].

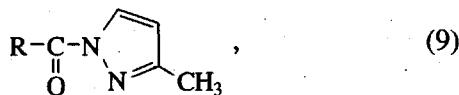
Присоединение этого альдегида к шерстяным, шелковым, поликапронамидным волокнам предохраняло их от микробной атаки. Вероятно, в данных случаях имеет место реакция альдегидных групп фунгицида с аминогруппами полимеров [24, 70].

Ряд работ посвящен синтезу полимеров, содержащих остатки обладающего микробицидной активностью 5-метилпиразола и некоторых его производных.

Так, 1-(N-акрилоил)-5-метилпиразол был привит на крахмал в присутствии ионов марганца. При этом в зависимости от степени замещения гидроксильных групп образовывались продукты с различной гидрофильностью [71, 72]



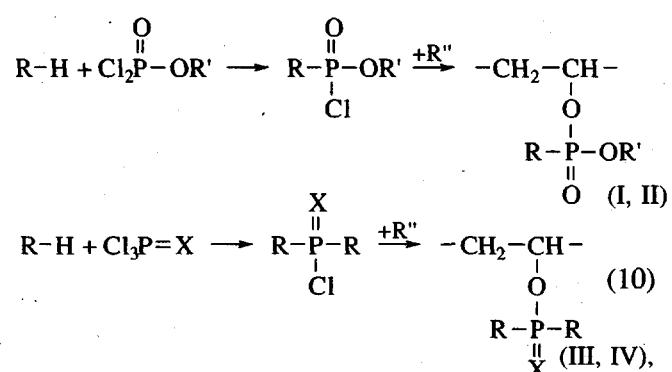
Был синтезирован целый ряд ненасыщенных производных 5-метилпиразола, которые обладали фунгицидной активностью, и описан синтез их полимеров радикальной полимеризацией в присутствии азодизобутиронитрила [73, 74]



где $R = \text{CH}_2=\text{CH}-$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-$, $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$, $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_8-$, $4-(\text{CH}_2=\text{CH})\text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_5-$, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{NH}-$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{COO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}[(\text{CH}_3)_2]-\text{CH}_2-$

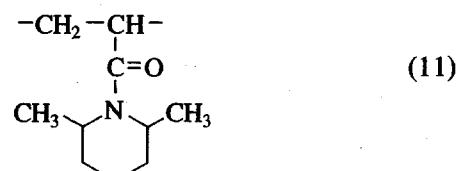
Cl^-

Фунгицидные полимеры на основе поливинилового спирта и фосфорсодержащего 5-метилпиразола получены реакцией с участием его хлорсодержащих производных [75]



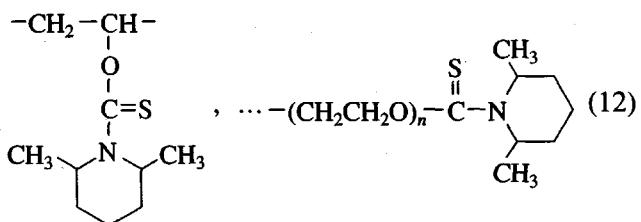
где $\text{R} = \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $\text{R}' = -\text{C}_6\text{H}_5$ (I), $-[\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2]_2$ (II),
 $\text{R}'' = -\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-$; $\text{X} = \text{O}$ (III), S (IV).

Полимеры с потенциальной фунгицидной активностью синтезировали на основе 2,6-диметилморфолина с использованием в качестве полимерных носителей полиакриловой кислоты, поливинилового спирта и полиэтиленгликоля [76]. При этом производное полиакриловой кислоты:



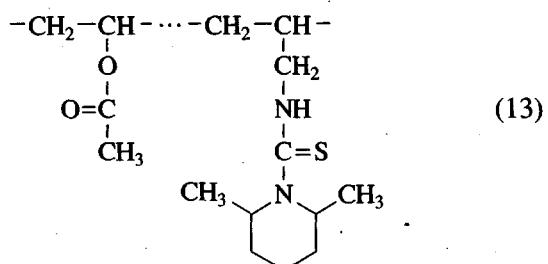
получали взаимодействием 2,6-диметилморфолина со смешанным ангидридом полиакриловой и этилмуравьиной кислот. Производные поливинилового

спирта и полиэтиленгликоля были получены также реакцией этих полимеров с N-хлортиокарбамоил-2,6-диметилморфолином

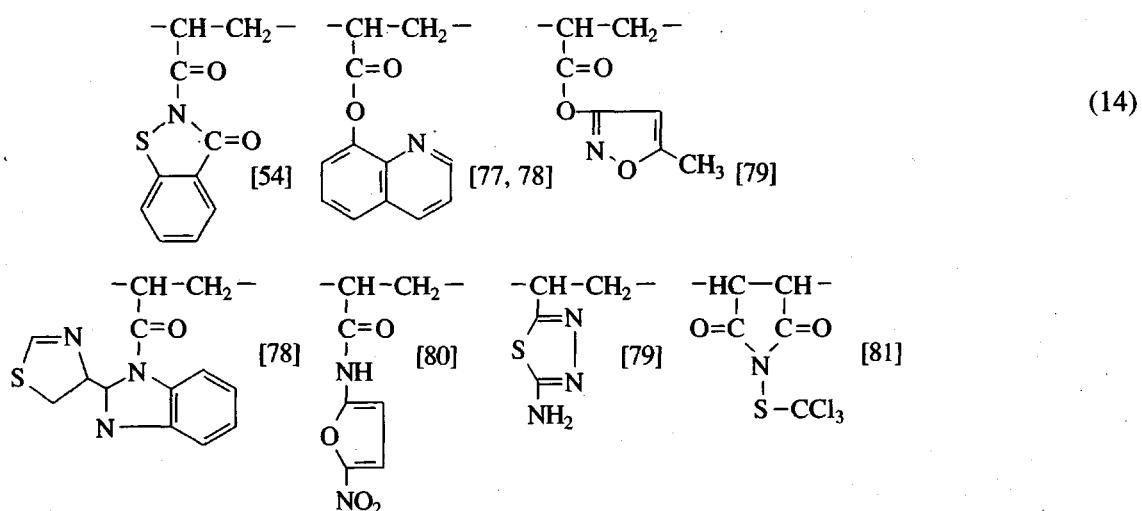


В работе [76] был также синтезирован сополимер винилацетата и продукта реакции аллилизо-

тиоцианата с 2,6-диметилморфолином



В литературе описан также ряд ненасыщенных производных главным образом акрилоильных, некоторых гетероциклических фунгицидов и их полимеров и сополимеров, содержащих звенья

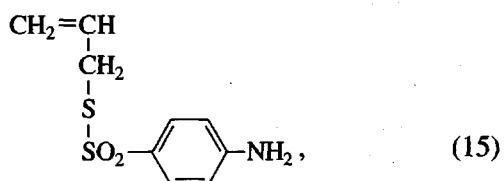


Присоединение к целлюлозным и шерстяным волокнам азокрасителей, содержащих нафтиловые и триазиновые фрагменты, защищало их от антибиотической атаки [82].

Полимерные соли гетероциклических аминосодержащих фунгицидов 8-гидроксихинолина, 1,3-диаминоакридина, сульфадиазина синтезировали взаимодействием этих соединений с сополимером этилена и акриловой кислоты [83].

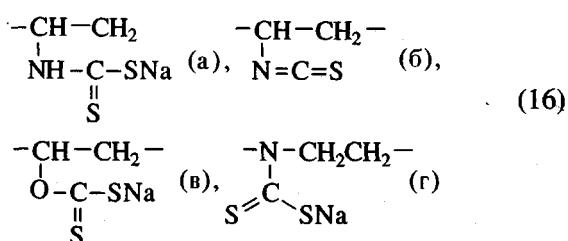
Полимерные производные других синтетических фунгицидов. Кроме рассмотренных в предыдущем разделе полимеров гетероциклических серосодержащих соединений описан ряд других полимеров, обладающих фунгицидной активностью, в

которые входит сера, в частности олигомеры и сополимеры со стиролом аллильного мономера формулы [84]



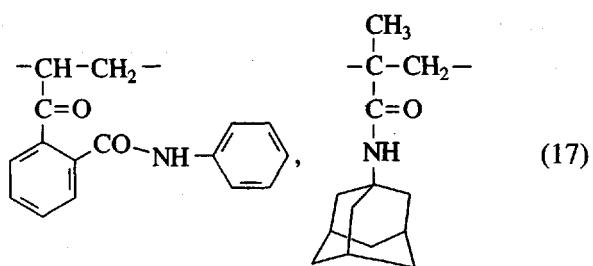
полиэтиленимин-S-алкилдитиокарбаматы, поли-S-виниламиддитиокарбаматы, а также гомополимеры и сополимеры, содержащие этилендитиокарбаматные (а), винилизоцианатные (б),

винилксантатные (в), этилениминидтиокарбаматные (г) звенья [79, 85]



К серосодержащим полимерам должны быть отнесены и обладающие фунгицидной активностью серосодержащие производные полиолиговинилбутилового эфира [86].

Среди полимеров с фунгицидной активностью следует отметить поли(мет)акрилоильные производные, содержащие остатки фениламида салициловой кислоты [87] и 1-аминоадамантана [9]



Алифатические монокарбоновые кислоты находят широкое применение в качестве нетоксичных для человека фунгицидов. Для создания препаратов с контролируемым выделением активного вещества было предложено получать их полимерные производные. Так, сополимер аллиламида 1-аминоундекановой кислоты с N-винилпирролидоном был синтезирован радикальной сополимеризацией [88], а поливиниловые эфиры сорбиновой (2,4-гексадиеновой) кислоты с различным содержанием активного вещества – ацилированием поливинилового спирта хлорангидридом кислоты в среде ДМАА [89].

Фунгицидную активность проявляли полимеры на основе бромацетоксиалкиловых эфиров метакриловой кислоты [90].

Эффективными антимикробными препаратами являются полимерные производные низкомолекулярных аминов и аммонийных соединений, на-

пример комплексы поливинилпирролидона и поливинилового спирта сmonoэтаноламином [91].

Антибактериальное и фунгицидное действие проявляют полимерные соли сополимеров акриловой кислоты с этиленом и стиролом или метакриловой кислоты с этиленом и ряда низкомолекулярных четвертичных аммонийных оснований [83].

В этой же работе описаны соли сополимера акриловой кислоты и этилена с аминосодержащими веществами, обладающими фунгицидной активностью – красителями малахитовым зеленым и кристаллическим фиолетовым, а также 4,4'-диаминосульфоном и 2,4-дихлор-4-нитроанилином.

Полимерные производные антибиотиков

В настоящее время известно значительное число полимерных производных антибиотиков различного строения [3, 10]. Связывание антибиотиков с полимерами не только позволяет контролировать их поступление к поражаемой клетке, но и защищает их от действия инактивирующих ферментов.

Большинство этих систем использовано в качестве бактерицидных препаратов. Непосредственно фунгицидное действие таких полимеров рассматривали лишь в ограниченном числе работ, касающихся антигрибковых антибиотиков полиеновой группы.

Так, полимерные комплексы поли-N-винилпирролидона и нистатина были более активны, чем низкомолекулярный антибиотик при защите фуража от гниения [92]. Подобные комплексы этого полимера и антигрибкового антибиотика также полиеновой группы – амфотерицина В – обладали лучшей растворимостью в воде по сравнению с исходным фунгицидом [93].

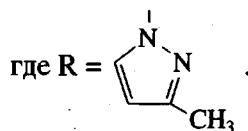
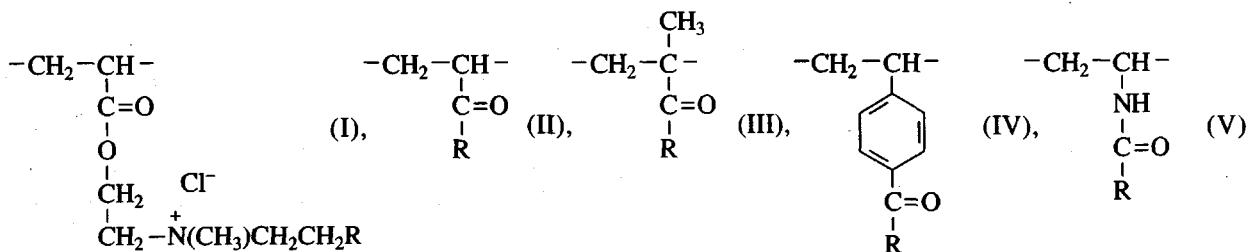
ГИДРОЛИЗ ПОЛИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ФУНГИЦИДОВ

Способность к гидролизу важна для полимерных производных низкомолекулярных пестицидов, проявляющих активность после гидролитического распада связи между активным веществом и полимерным носителем. Так, полимеры, в которых фунгицид связан с макромолекулярной цепью негидролизуемой или слабо гидролизуемой группой, биологической активностью не обладали [68, 70, 79].

Несмотря на достаточно широкий круг исследований по синтезу полимерных фунгицидов

(рассмотренных в предыдущем разделе), изучение их гидролиза развивалось явно недостаточно, и только в отдельных работах была показана возможность регулирования скорости гидролиза изменением строения полимерного носителя.

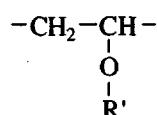
В работе [73] методом УФ-спектроскопии в бидистиллированной воде и методом ПМР в смеси дейтерированного нитрофурана и D₂O был исследован гидролиз ряда полимерных производных 5-метилпиразола



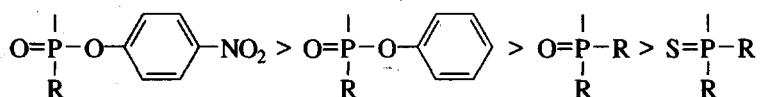
Авторы считают, что сравнение склонности полимеров к гидролизу было недостаточно точным, так как полимеры плохо растворялись в использованных растворителях. Тем не менее, во всех случаях наиболее высокая скорость гидролиза наблюдалась у аммонийной соли, а самый медленный гидролиз был у метакрилоильного производного. Остальные полимеры занимали промежуточное положение.

При этом скорость гидролиза полимеров была существенно ниже, чем скорость гидролиза низкомолекулярных соединений, моделирующих гидролизуемое звено полимеров.

В исследовании этим же коллективом авторов гидролиза поливиниловых эфиров ряда фосфорилированных производных 5-метилпиразола



было найдено, что кинетические кривые выделения низкомолекулярного соединения имеют S-образный характер. По-видимому, данное явление связано с повышением гидрофильности полимерной системы в ходе гидролитического отщепления гидрофобных групп низкомолекулярного фунгицида. При этом скорость гидролиза понижалась в ряду R' [75]



(R – как выше в соединениях I–V).

Исследование склонности к гидролизу гомополимера 2,4,5-трихлорфенилметакрилата и водорастворимого сополимера этого мономера с N-винилпирролидоном показало, что низкомолекулярный фунгицид выделяется только в щелочных средах при повышенной температуре. В нейтральной и кислой среде даже при кипении выделения свободного фенола не наблюдалось.

В то же время авторы обнаружили повышенную способность к выделению галоидфенолов из их полимерных комплексов с водорастворимыми полимерами – полиэтиленгликолем, поликариловой кислотой, поли-N-винилпирролидоном, поли-N,N-диметилдиаллиламмонийхлоридом, причем устойчивость полимерных комплексов повышалась в приведенном ряду [68].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИМЕРНЫХ ФУНГИЦИДОВ

Несмотря на достаточно широкий круг синтезированных полимеров с потенциальной фунгицидной активностью, систематические исследования их биологического действия отсутствуют. Как правило, литературные данные ограничены описанием факта синтеза полимеров и выяснением принципиального наличия активности по отношению к той или иной культуре грибов или не скольким культурам.

Во многом это определяется разнообразием объектов, которые требуется защищать от поражения грибами и разнообразием паразитирующих на этих объектах микроорганизмов. Наибольшее число работ посвящено исследованию потенциальных препаратов против грибов, объектами атаки которых являются текстильные материалы, изделия из древесины, лакокрасочные покрытия, растения, организмы человека и животных.

В большинстве случаев фунгицидное и фунгистатическое действие полимерных фунгицидов исследовано в модельных условиях с использованием стандартного биотеста, когда посев культуры проводили на агаровых дисках, приготовленных с использованием среды, содержащей эти полимеры, а уровень активности определяли по размеру зоны развития гриба. В некоторых работах исследовали развитие культуры на поверхности реального объекта.

Полимерные производные низкомолекулярных фунгицидов

В ряде работ изучали полимерные фунгициды, как потенциальные средства борьбы против биопоражений различных материалов. В частности, было показано, что оловоорганические полимеры противостоят действию плесневых дереворазрушающих грибков [94, 95], а их токсичность по сравнению с низкомолекулярными фунгицидами была заметно понижена [12].

Более высокую активность, чем у низкомолекулярных фунгицидов, наблюдали у оловоорганических полимеров, полученных введением остатков трибутилолова в сopolимеры малеинового ангидрида и ряда эфиров акриловой и метакриловой кислот и стирола [96, 97].

С целью создания биоцидных покрытий в работе [11] была исследована возможность введения в пленочный слой краски на основе поливинилацетата полипентахлорфенилакрилата. Такая пленка не поражалась культурами *A. pullulans* и

Alternaria sp. Аналогично действовали сopolимеры акрилатных производных 2-(4-тиазолил)бензимидазола и 8-гидроксихинолина с этилакрилатом и винилацетатом [77].

Для разработки практически важных полимерных фунгицидных систем медицинского назначения были предприняты попытки как получить антифунгальные фармацевтические препараты, так и создать материалы с повышенной гигиеничностью.

При разработке самообеззараживающихся покрытий медицинских изделий исследовали активность солей на основе сopolимера этилена и акриловой кислоты и ряда аминов – красителей малахитового зеленого и кристаллического фиолетового, а также 4,4'-диаминодифенилсульфона, 2,4-дихлор-4-нитроанилина, 8-гидроксихинолина и 1,3-диаминоакридина [83].

Все эти полимерные соли показали наличие фунгицидной активности в стандартном биотесте на грибы (ASTM-D-1924). Более подробно была исследована полимерная соль с 8-гидроксихинолином, которая в агаровом биотесте ингибировала рост грибов *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium funiculosum*, *Chaetomium globosum*, *Aureobacidium pullulans*, *Cladosporium herbarum*, *Paecilomyces variotti*, *Stemphylium dendriticum*. Однако в реальных условиях при введении этих полимеров в лакокрасочные покрытия и при обработке ими тканей положительный эффект достигался не всегда.

Одним из первых полимеров, который привлек внимание как микробицид широкого профиля, в частности, оказывающий фунгицидное действие и пригодный для использования в медицине как препарат наружного действия, явился продукт поликонденсации мочевины и формальдегида, выпущенный под маркой "Anaflex". Его биоцидная активность, вероятно, проявлялась в результате гидролитического разложения с выделением формальдегида [98].

В дальнейшем фунгицидная активность была обнаружена у других соконденсатов формальдегида, например, продуктов его реакции с трополоном и 5-аминотрополоном (по отношению к культурам *Candida albicans*, *T. granulosum*, *M. gypseum*) [9, 99].

Из-за высокой скорости гидролиза не было обнаружено отличия в активности по сравнению с низкомолекулярным пиперазином его продуктов поликонденсации с глутаровой и пимелиновой кислотами [9].

Полимерные соли металлов и карбоксилсо-держащих полимерных ионитов, содержащие ионы кобальта [21] и меди [22], были запатентованы как средства, обладающие фунгицидной активностью при местном применении в борьбе с дерматологическими инфекциями.

В патенте [91] комплексы моноэтаноламина с поливиниловым спиртом и поли-N-винилпирролидоном были рекомендованы как медицинские средства для наружного применения против микробных поражений, в том числе грибковых заболеваний.

Ряд работ был посвящен изучению фунгицидного действия волокнистых и текстильных материалов, предназначенных для использования в лечебных целях. Были исследованы гигиенические свойства борсодержащей целлюлозы, образовавшейся при погружении готовых изделий из целлюлозного волокна в растворы эфиров борной кислоты с последующей сушкой на воздухе [31]. Полученная борсодержащая целлюлоза обладала противомикробным, противогрибковым и гемостатическим действием.

Против ряда грибков (*Trichophyton faviformae*, *Trichophyton gypseum*, *Trichophyton rubrum*) ее активность была достаточно высокой, причем при повышении содержания бора и фунгицидная активность усиливалась. С другой стороны, на некоторые микроорганизмы борсодержащая целлюлоза не действовала или оказывала слабое действие.

Пентахлорфенол, химически связанный с лигно-целлюлозными волокнами, сохранял биоцидную активность против грибов *Lenzites trabea* в течение 49 дней [63].

Фунгицидной активностью против *Trichophyton gypseum* обладали волокна поливинилового спирта, обработанные иодом и содержащим звенья 5-нитрофурилацетала. Материалы на основе этих волокон рассматривали как средство борьбы с дерматозом [13].

В работе [30] было исследовано действие на ряд микроорганизмов производных целлюлозы, в которые были введены различные функциональные группы (альдегидные, фенольные, олово- и ртутьсодержащие радикалы). Такие полимеры рекомендованы как исходные материалы для создания текстильных изделий с собственным стерилизующим эффектом. Наряду с действием этих полимеров на грам(+) и грам(−) бактерии была

исследована их активность по отношению к грибу *Aspergillus niger*. При этом наибольшая активность наблюдалась при использовании металло-содержащих образцов.

Изучение фунгицидной активности различных серосодержащих полимеров с использованием биотестов на агаровых и бумажных дисках показало, что активность этих полимеров по отношению к различным культурам грибов заметно отличалась [79].

В данном случае наиболее восприимчивой из исследованных микроорганизмов к действию данных полимерных фунгицидов была культура *Aspergillus niger*, в частности по отношению к полимеру, содержащему звенья винилдитиокарбамата натрия и винилизоцианата (взятый для сравнения полиэтиленимин, из которого был получен этот полимер, имел одинаковый уровень активности по отношению ко всем культурам). С другой стороны, для одного из исследованных полимеров – поли(5-метил-оксазол-3-ил-акрилата) наибольшая задержка роста наблюдалась для культуры *P. debaryanum*. Авторы не объясняют наблюдаемые различия в активности полимеров. В этих опытах отсутствовала активность у поли(5-винил-2-амино-1,3,5-тиадиазола), что, по-видимому, связано с отсутствием гидролизующейся группы между полимерной цепью и остатком низкомолекулярного фунгицида.

Фунгициды являются одной из важнейших групп пестицидных препаратов, предназначенных для использования в растениеводстве. С целью разработки средств против поражения растений антра-кинозом исследовали действие поликариловой кислоты (наряду с салициловой и ацетилсалициловой кислотами) на культуру гриба *Colletotrichum lagenarium*, нанесенную на семядоли или листья огурца. При этом наблюдалось повышение устойчивости растений к патогену. Рассматривая возможные механизмы действия полимера, авторы отмечают, что индукция устойчивости не связана с образованием в растении новых растворимых белков [100].

При исследовании действия различных полимерных форм хлорсодержащих фенолов – 2,4,5-трихлорфенола и 1-гидрокси-2-гидроксигексафторизопропил-4-бензола на гриб *Rizoctonia solani* (исследована также бактерия *Xantomonas malvacearum*) было установлено, что полимеры, в которых

низкомолекулярные фунгициды соединены с полимерной цепью ковалентной связью (в данном случае – сложной эфирной группой), оказались не активными [68].

Так, не обладал активностью не растворимый в воде поли-2,4,5-трихлорфенилметакрилат. Не повышалась фунгицидная активность и при использовании водорастворимого сополимера 2,4,5-трихлорфенилакрилата с N-винилпирролидоном. Авторы относят этот факт к низкой скорости гидролиза полимеров, когда в окружающей среде не накапливается достаточное количество биоцида.

С другой стороны, высокая активность наблюдалась, когда были использованы комплексы этих фенолов с водорастворимыми полимерами – поли-N-винилпирролидоном (ПВП), полиакриламидом (ПАА), полиэтиленгликолем (ПЭГ), поли-N,N-диметил-N,N-диаллиламмонийхлоридом (ПДАХ), полиметакриловой кислотой (ПМК). Сравнение найденных констант устойчивости комплексов и их биоцидной активности показало, что уровень активности увеличивается с уменьшением устойчивости комплексов. Исключение составили комплексы на основе ПДАХ, которые имели высокую константу устойчивости, но обладали высокой активностью, что, по-видимому, обусловлено наличием у полимера собственной биоцидной активности и суммарным характером наблюдавшегося эффекта. Активность уменьшалась в ряду ПДАХ > ПЭГ < ПАА > ПМК > ПВП [68].

К сожалению, в большинстве исследований по биологической активности полимеров, обладающих фунгицидной активностью, не уделяли достаточного внимания взаимосвязи химического строения полимеров и их активности. Причем во многих случаях строение полимеров, для которых была принципиально обнаружена фунгицидная активность, в достаточной мере исследовано не было.

Между тем, как это было показано на примере других биологически активных полимеров с контролируемым выделением активного вещества, уровень активности может меняться в самых широких пределах при изменении параметров строения системы – молекулярной массы, количества связанного лиганда, молекулярного окружения звена с остатком активной функции, степени лиофильности и т.п.

Остается неясным, почему в некоторых случаях, когда низкомолекулярный фунгицид был активен для широкого спектра культур, его полимерное производное поражало отдельные культуры. Так, на некоторые культуры угнетающие действовали даже не растворимые в воде полиме-

ры (например, полиакрилаты низкомолекулярных пестицидов галоидфенольного типа [11]), а в других случаях неактивными были их растворимые сополимеры, обладающие значительно большей скоростью гидролиза [68]. Возможно, в этом случае необходимым условием было наличие у конкретной культуры специфических ферментов, способных разрушить связь полимер–биоцид.

Полимеры с собственной биологической активностью

Ряд полимеров обладает фунгицидной активностью, определяемой их высокомолекулярной природой, без выделения каких-либо биологически активных низкомолекулярных веществ. Механизмы действия таких полимеров различны и связаны с взаимодействием с клеточными мембранами, агглютинацией клеток, их лизисом и т.п. В литературе рассмотрено значительное число полимеров с собственной биологической активностью, оказывающих биоцидное действие по отношению к бактериям [10]. С другой стороны, исследований, посвященных действию таких полимеров на микроскопические грибки, значительно меньше.

Так, было показано, что фунгицидная активность характерна для полимерных катионов и анионов. Она отмечена у ряда полиаминов, например поливиниламина и полиэтиленимина [5], полиаминов, полученных взаимодействием аминов и амиака с эпихлоргидрином [101], полимерных четвертичных аммонийных солей ионенового типа, синтезированных из 1,4-диамино-2-бутина и 1,4-бис-(диметиламино)-2-бутина и 1,4-дихлорбутина [102]. Полиакриловая кислота повышала устойчивость растений к грибковым заболеваниям [100].

Из других полимеров с собственной фунгицидной активностью отмечаютmono- и дibenзиловые эфиры низкомолекулярного полиэтиленгликоля, в которых бензильные группы были связаны с концевыми группами макромолекулы негидролизуемой простой эфирной группой [103].

Проявление фунгицидной активности было обнаружено у продукта частичной дегидратации поливинилового спирта в кислых условиях, причем авторы связывают это явление некоторой близостью строения полученного полимера к строению полиеновых антибиотиков [9]. К сожалению, и в этом случае не выявлено влияния химического строения полимеров, в первую очередь молекулярной массы и количества различных

структурных элементов, на их фунгицидную активность.

Полимеры с неясным механизмом действия

В ряде случаев фунгицидной активностью обладали полимеры, не содержащие остатков низкомолекулярных пестицидов, и которые, вероятно, нельзя отнести к полимерам с собственной биологической активностью. Возможно, для некоторых систем пестицидное действие обусловлено наличием в этих полимерах неких низкомолекулярных примесей, как например, в кумаронониденовых смолах [104], обработанных серой олигомера бутилвинилового эфира (бальзама Шостаковского), предложенного как средство борьбы против заражения людей и животных *Trichophyton gypseum* [86].

В других случаях можно предположить реализацию иного механизма действия. Так, предполагают, что повышение устойчивости растений винограда к поражению Мильдью при обработке полимерными эфирами некоторых карбоксилсодержащих регуляторов роста растений, определяется иммунизацией растений [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в литературе описано значительное число полимеров с потенциальной фунгицидной активностью, что указывает на значительный интерес к биологически активным системам этого типа, имеющим существенные преимущества перед низкомолекулярными фунгицидами.

Для некоторых из них наличие активности было показано на уровне биологических тестов. Ряд полимерных материалов с фунгицидной активностью, в первую очередь волокнистых и некоторых медицинских препаратов наружного использования, нашли реальное применение.

В то же время более широкое применение полимерных фунгицидов ограничивается недостаточным знанием связи их химического строения и биологической активности. К сожалению не проведены и систематические исследования специфичности действия тех или иных полимерных фунгицидов как по отношению к отдельным микроорганизмам, так и группам грибов.

Очевидно, что только детальные исследования в этой области позволят разработать препараты с оптимальными характеристиками. При этом серьезное внимание должно быть уделено, как выяснению корреляции структура-гидролиз-актив-

ность, так и механизма действия полимерной системы, как за счет выделяющегося из полимера низкомолекулярного биоцида, так и для полимеров с собственной биологической активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Controlled Release Technology: Methods, Theory, Application / Ed. by Kydonius A.F. Boca Raton: CRC, 1980. V. 1,2.
2. Cardarelli N. Controlled Release Pesticide Formulations. Clewland: CRC Press, Inc., 1975.
3. Shtilman M.I. Immobilization on Polymers. Utrecht; Tokyo: VSP, 1993.
4. Bioactive Polymer Systems / Ed. by Gebelein C.G., Carraher C.E. New York; London: Plenum Press, 1985.
5. Штильман М.И. // Итоги науки и техники ВИНИТИ. М.: ВИНИТИ АН СССР, 1985. Т. 20. С. 252.
6. Harris F.W. // Bioactive Polymer Systems / Ed. by Gebelein C.G., Carraher C.E. New York; London: Plenum Press, 1985. P. 63.
7. Cardarelli N.F., Cardarelli B.M. // Bioactive Polymer Systems / Ed. by Gebelein C.G., Carraher C.E. New York; London: Plenum Press, 1985. P. 31.
8. Вирник А.Д. // Успехи химии. 1973. Т. 42. № 3. С. 547.
9. Donaruma L.G., Brierley J.A., Hatch M. et al. Proc. Symp. "Biomed. Polymers"/Ed. by Goldberg E.P., Nakajima A. New York: Acad. Press, 1980. P. 401.
10. Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф. Антимикробные полимеры. Санкт-Петербург: Гиппократ, 1993.
11. Stahl G.A., Pittman C.U. // J. Coat. Technol. 1978. V. 50. № 639. P. 62.
12. Вирник А.Д., Мальцева Е.А. Придание волокнистым материалам антимикробных и антигрибковых свойств. М.: ЦНИИЛегпром, 1966.
13. Вольф Л.А., Меос А.И. Волокна специального назначения. М.: Химия, 1971.
14. Мищенко В.Д., Рзаев З.М., Зубов В.А. Биостойкие оловоорганические полимеры. М.: Химия, 1995.
15. Кочкин Д.А. // Проблемы биологических повреждений и обрастваний материалов, изделий и сооружений. М.: Наука, 1972.
16. Lubrick J.R. Пат. 3167473 США. 1965.
17. Котон М.М., Киселева Т.М., Парибок В.А. // Докл. АН СССР. 1959. Т. 125. № 6. С. 1263.
18. Кочкин Д.А., Новиценко Ю.П., Кузнецова Г.И., Лейко Л.В. А. с. 133224 СССР // Б. И. 1960. № 21.
19. Кабанов В.Я., Воронков Н.А., Кочкин Д.А., Спинчин В.И. // Докл. АН СССР. 1971. Т. 200. № 3. С. 628.
20. Wang C.-S., Sheetz D.P. Pat. 3660353 USA. 1972 // Chem. Abstrs. 1972. V. 77. 75732 p.
21. Thurman F.M. Pat. 2883324 USA. 1959.

22. Thurman F.M. Pat. 2764518 USA. 1956.
23. Полесская С.Ф., Роговин З.А., Кошкин А.А. // Текстил. пром-сть. 1971. № 9. С. 33.
24. Ермилова И.А., Быкова Е.А., Хохлова В.А., Вольф Л.А. // Изв. вузов. Технология текстил. пром-сти. 1976. № 1. С. 92.
25. Вирник А.Д., Роговин З.А. // Изв. вузов. Технология текстил. пром-сти. 1966. № 5. С. 160.
26. Вирник А.Д., Горчакова В.А., Будзан Б.И., Плоткина Н.С. // Высокомолек. соед. А. 1984. Т. 26. № 6. С. 1264.
27. Kiese H.J., Thust U., Berger G., Hoffman G., Kochman W., Taschach A. Pat. 207740 Ger. (East). 1984 // Chem. Abstrs. 1984. V. 101. 132420a.
28. Артемова Ю.В., Вирник А.Д., Землянская Н.Н. // Высокомолек. соед. Б. 1967. Т. 9. № 11. С. 797.
29. Sherer P.S., Soul G.A. // Rayon Text. Monthly. 1947. V. 28. P. 537.
30. Huettinger K.J. // Chem.-Ztg. 1982. B. 106. № 12. S. 415.
31. Герцев В.В., Нестеренко Л.Я., Романов Ю.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1990. Т. 24. № 6. С. 36.
32. Герцев В.В., Нестеренко Л.Я., Романов Ю.А. // Высокомолек. соед. Б. 1967. Т. 9. № 6. С. 470.
33. Maurer K., Reiff G. // Makromol. Chem. 1943. B. 1. S. 27.
34. Kleemann S.G., Claus G. Pat. 3522000 FRG. 1986 // Chem. Abstrs. 1986. V. 105. 37477y.
35. Panarin E.F., Solovsky M.V., Zaikina N.A., Afinogenov G.E. // J. Macromol. Chem. Suppl. 1984. V. 9. P. 25.
36. Мищенко В.Ф. // Высокомолек. соед. Б. 1989. Т. 31. № 11. С. 806.
37. Мирсков Р.Г., Ищенко О.С., Скоробогатова В.И., Коромаева И.М. А. с. 340668 СССР. 1972 // Chem. Abstrs. 1973. V. 78. 30556 р.
38. Мохнач В.О. Теоретические основы биологического действия галоидных соединений. Л.: Наука, 1968.
39. Kirsh Yu.E. // Progr. Polym. Sci. 1993. № 18. P. 519.
40. Digenis G.A., Wells D.A., Ansell I.M., Blecher I. // Food Chem. Toxicol. 1987. V. 25. P. 241.
41. Van Garsse A. // Rev. Med. Liege. 1976. V. 31. № 12. P. 394.
42. Jones F.E., De Cosse J.J., Condon R.E. // Surg. Clin. North. Am. 1975. V. 55. № 6. P. 1343.
43. Pat. 418, 908 Span. 1976 // Chem. Abstrs. 1976. V. 85. P130534t.
44. Langmaack H.J. // Krankenhaus-Apotheke. 1976. V. 26. № 2. P. 14. (Chem. Abstrs. 1976. V. 85. R130388y).
45. Bhagwat D., Oshlack B. Пат. 5126127 США. 1992 // РЖХим. 1993. 18 О 145.
46. Login R.B., Merianoes J.J. Пат. 4939272 США. 1990 // РЖХим. 1991. 16 О 96.
47. Barnes C.E. Пат. 5051256 США. 1991 // РЖХим. 1992. 22 О 202.
48. Chazan R., Tischer E.Z. Заявка 2539462 ФРГ. 1976.
49. Мальцева Т.А., Вирник А.Д., Пестерева Г.Ф., Роговин З.А. // Изв. вузов. Технология текстил. пром-сти. 1966. № 4. С. 92.
50. Denick J. Пат. 4719106 США. 1988 // РЖХим. 1989. 18 О 241.
51. Pat. 6001108 [85 01108] Jpn. 1985 // Chem. Abstrs. 1985. V. 102. 199591w.
52. Ikari K., Tabata Y. Pat. 60243003 [85 243003] Jpn. 1985 // Chem. Abstrs. 1986. V. 104. 104466 p.
53. Potin C., Salles G., Pleurdeau A., Bruneau C.M. // 17th Congr. FATIPEC. 1984. № 3. P. 213 // Chem. Abstrs. 1985. V. 102. 104466 p.
54. Potin C., Pleurdeau A., Bruneau C.M. // Chimie des peintures. 1985. V. 32. № 351-352. P. 33 // Chem. Abstrs. 1985. V. 103. 178684j.
55. Будзан Б.И., Горчакова В.А. // Вестн. Львовского политехн. ин-та. 1982. № 163. С. 110 // РЖХим. 1982. 15Ж135.
56. Абдулаев О.Г., Цой О.Г., Календарева Т.И., Рашидова С.Ш., Штильман М.И. // Высокомолек. соед. Б. 1989. Т. 31. № 4. С. 271.
57. Абдулаев О.Г., Календарева Т.И., Рашидова С.Ш. // Узб. хим. журн. 1987. № 4. С. 87.
58. Ishikawa T., Asai S. // Bull. Chem. Jpn. 1983. V. 56. № 7. P. 2177.
59. Ready B.S.R., Arshady R., Georg M.N. // Eur. Polym. J. 1985. V. 21. № 6. P. 511.
60. Jazl J.J. Pat. 2957850 USA. 1960.
61. Мальцева Т.А., Вирник А.Д., Роговин З.А., Щеглов Г.В. // Текстил. пром-сть. 1965. № 4. С. 15.
62. Пененжик М.А., Вирник А.Д., Воробьева И.Н., Плоткин Н.С. // Текстил. пром-сть. 1978. № 12. С. 63.
63. Allan G.G., Halabiski D.D. // J. Appl. Chem. Biotechnol. 1971. V. 21. № 7. P. 190.
64. Paulis W., Pauli O. // Textil Veredlung. 1970. V. 5. № 4. P. 247.
65. Bahadir M., Pfister G. // Chem. of Plant Protect / Ed. by Bower W.S., Ebing W., Martin D., Wegler R. Berlin: Springer, 1990. V. 6. P. 1.
66. Mair P., Bahadir M., Kotre F. // J. Appl. Polym. Sci. 1986. V. 32. P. 5273.
67. Вирник А.Д., Горчакова В.А., Будзан Б.И., Плоткин Н.С. // Высокомолек. соед. А. 1984. Т. 26. № 6. С. 1264.
68. Абдулаев О.Г., Артыкова З.Б., Календарева Т.И. М. 1988. 23 с. – Деп. в ВИНТИ. 02.08.88, № 6174 // РЖХим. 1988. 22 О 368.
69. Полищук Б.О., Котецкий В.В., Шапиро Е.И., Вольф Л.А., Гиллер С.А. // Хим. волокна. 1970. № 4. С. 447.
70. Вирник А.Д. // ЖВХО. 1985. Т. 30. № 4. С. 447.
71. Carlssohn H., Hartmann M. // Acta Polymerica. 1982. B. 33. S. 640.

72. Klemm D., Geschwend G., Hartmann M. // Wiss. Z. Friedrich-Shiller-Univ. Jena. 1984. B. 33. № 1/2. S. 163.
73. Carlsohn H., Hippler U.-Ch., Breuer A., Shutz A., Shutz H., Hartmann M. // Pharmazie. 1983. B. 38. № 12. S. 823.
74. Carlson H., Hippler U.-Ch., Breuer A., Hartmann M., Shutz H. // Z. Chem. 1981. B. 21. S. 283.
75. Hartmann M., Bauer H.-J., Wermann K. // Polym. Bull. 1986. V. 15. № 2. P. 93.
76. Hartmann M. // Z. Chem. 1988. B. 28. № 2. S. 61.
77. Pittman C.U., Stahl G.A., Winters H. // J. Coat. Technol. 1978. V. 50. № 636. P. 49.
78. Stahl G.A., Pittman C.U. // Am. Chem. Soc., Div. Org. Coat. Plast. Chem. Pap. 1977. V. 37. № 1. P. 355.
79. Naruse H., Maekawa K. // J. Fac. Agric. 1977. V. 21. № 4. P. 153 // Chem. Abstrs. 1977. V. 87. 178833h.
80. Ida T., Takahashi S., Hashimoto T. Pat. 797 Jpn. 1967 // Chem. Abstrs. 1967. V. 67. 54619k.
81. Pat. 3963682 USA. 1967.
82. Горбачева И.Н., Козинда З.Ю., Суворова Е.Г. А. с. 910703 СССР. 1982 // РЖХим. 1983. 6 Н 249.
83. Ackart W.B., Camp R.L., Wheelwright W.L. // J. Biomed. Mater. Res. 1975. V. 9. № 1. P. 55.
84. Чуйко Л.С., Волошинец В.А., Яриши М.Е., Солонин В.Н., Кондрина Т.П. // Укр. респ. конф. по химии высокомолекулярных соединений. Киев, 1988. С. 53.
85. Nauruse H., Maekawa K. // J. Fac. Agric. 1977. V. 21. № 2/3. P. 107.
86. Титов В.В. Химия ацетилена. Казань: Казанский ветеринарный ин-т. 1968. С. 438.
87. Todorov N.G., Georgieva M.P., Kabaivanov V. // Dokl. Bulg. Akad. Nauk. 1975. V. 28. № 3. P. 343.
88. Olsten A.D. Пат. 5142010 США. 1992 // РЖХим. 1993. 1C439.
89. Коршак В.В., Штильман М.И., Ярошенко И.В. // Высокомолек. соед. Б. 1977. Т. 19. № 3. С. 234.
90. Заявка 56 156237 Япония // РЖХим. 1983. 3 О 396П.
91. Kubis A., Witer R., Krutul H., Zaba A. Pat. 125375 Poland. 1985 // Chem. Abstrs. 1985. V. 103. 183578g.
92. Popovici I., Gafitanu E., Vasilescu M. et al. // Farmacia (Romania). 1981. V. 29. № 1. P. 19.
93. Вайнштейн В.А., Наумчик Г.Н. // Антибиотики. 1974. Т. 19. № 4. С. 303.
94. Заботин К.П., Ческодова И.Н., Малышева Л.В., Новоспасский Н.Ю. // Тр. по химии и хим. технологии. 1975. Вып. 3. С. 67.
95. Pat. 3167473 USA. 1965.
96. Мищенко В.Ф., Зубов В.А., Еременко Р.Т. // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 198. № 5. С. 89.
97. Мищенко В.Ф., Зубов В.А., Еременко Ю.Г., Садовская И.А. // Пластмассы. 1985. № 4. С. 17.
98. Haler D., Aebi A. // Nature. 1961. V. 190. P. 734.
99. Donaruma L.G. Pat. 3424841 USA. 1969.
100. Mills P.R., Wood R.K.S. // Phytopatol. J. 1984. V. 111. № 3/4. P. 209.
101. Legator M. Pat. 3567420 USA. 1971.
102. Pat. 3923937 USA. 1975.
103. Pat. 59230081 [84 230081] Jpn. 1984 // Chem. Abstrs. 1985. V. 102. 186304.
104. Lane E.W. Pat. 2806019 USA. 1957.
105. Якушина Н.А., Чичинадзе Ж.А., Штильман М.И., Шашкова И.М., Давлеткулова Н.В. Пат. 1814515 Россия // Б. И. 1993. № 17.

Polymeric Fungicides: A Review

M. I. Shtil'man*, M. Tzatzarakis**, M. M. Lotter*, and A. M. Tsatsakis**

*Mendeleev University of Chemical Engineering,
Miusskaya pl. 9, Moscow, 125047 Russia

**University of Crete,
Greece, 71110 Iraklion

Abstract—Data on the synthesis, hydrolysis, and biological activity of polymers possessing fungicidal activity are reviewed, including the properties of macromolecular systems with controlled release of the active substance and polymers possessing intrinsic biological activity.

Сдано в набор 26.04.99 г.

Офсетная печать

Усл. печ. л. 18.0

Подписано к печати 01.07.99 г.

Усл. кр.-отт. 5.6 тыс.

Тираж 303 экз.

Формат бумаги 60 × 88^{1/8}

Бум. л. 9.0

Уч.-изд. л. 18.1

Зак. 2767