

Zygmunt Eckstein* i Tadeusz Urbąński**

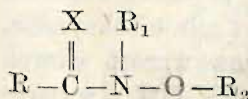
CZYNNE BIOLOGICZNIE NATURALNE I SYNTETYCZNE POCHODNE KWASU HYDROKSAMOWEGO

THE BIOLOGICAL ACTIVE NATURALLY OCCURRING AND SYNTHETIC HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES

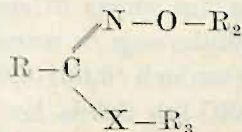
A review of the selected literature data concerning the natural hydroxamic and hydroximic acids and their synthetic derivatives is given. The possibility of application both the classes of compounds as chemotherapeutics and pesticides are presented.

Odkryte przeszło 100 lat temu kwasy hydroksamowe [1] stały się, po poznaniu ich istotnych przemian chemicznych [2], przedmiotem zainteresowania wpraw chemików [3-9], a następnie biochemików i biologów [10-16]. Tylko w stosunkowo nielicznych pracach referatowych [10-16] przedstawiono fragmentarycznie możliwości ich wykorzystania jako chemoterapeutyków lub związków pestycydalnie czynnych. Na uwagę zasługuje najnowsza publikacja z materiałami przedstawionymi na Pierwszym Międzynarodowym Sympozjum o Kwasach Hydroksamowych w Dayton, Ohio w 1981 r. [365].

W obecnym przeglądzie, uzupełniającym istniejącą lukę, termin „kwas hydroksamowy” ma sens ogólny zarówno w przypadku związków o strukturze linearnej, jak też cyklicznej. Dotyczy on związków z ugrupowaniem karbohydroksamowym (I; $X=O$) lub karbotiohydroksamowym (II; $X=S$), które są zdolne tworzyć struktury tautometryczne [17] odróżniane też nazwą chemiczną:



I

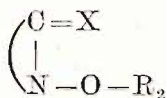


linearne

II

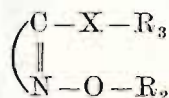
* Prof. dr hab. Politechniki Warszawskiej.

** em. Prof. dr habil. Politechniki Warszawskiej, Członek Rzecz. PAN.



III

kwasy hydroksamowe



IV

kwasy hydroksymowe

cykliczne

Wymienione związki tworzą połączenia chelatowe z metalami wówczas, gdy mają wolną grupę hydroksylową ($\text{R}_2=\text{H}$). Pochodne O-acylowane lub O-alkilowane nie tworzą barwnych chelatów, np. z Fe^{3+} , lecz ich powstawaniu nie przeszkadza substytucja na azocie ($\text{R}_1=\text{alkil, acyl, etc.}$). Barwne chelaty z żelazem tworzą też kwasy mono-, bis- i trishydroksamowe pochodzenia naturalnego [10, 13].

Wolne kwasy hydroksamowe, ich kompleksy lub chelaty mają niekiedy interesującą aktywność biologiczną jako regulatory wzrostu mikroorganizmów roślinnych i zwierzęcych, działają też na rośliny i zwierzęta wyższe. Szereg połączeń tego rodzaju ma znaczenie praktyczne jako środki lecznicze lub jako pestycydy i są wytwarzane na skalę przemysłową.

W artykule, na tle kwasów hydroksamowych pochodzenia naturalnego, przedstawiono aktualny zakres wiedzy o czynności biologicznej tej grupy związków. Należy zaznaczyć, że opracowanie nie ma charakteru monografii z uwagi na konieczność ograniczenia się do najcenniejszych pozycji literatury.

NATURALNE POCHODNE KWASU HYDROKSAMOWEGO

Proste i złożone pod względem budowy chemicznej naturalne kwasy hydroksamowe tworzą się w reakcjach odpowiednich substratów z hydroksylaminą lub są konsekwencją transamidowania lub biologicznego N-hydroksylowania ugrupowań amidowych. Reakcje te zachodzą przy udziale specyficznych enzymów, lecz szczegóły i przyczyny tworzenia się tych związków lub ich chelatów np. z Fe^{3+} są niejasne. Substratami w tych przemianach są wolne kwasy karboksylowe, ich estry lub amidy.

Należy zaznaczyć, że tworząca się w naturalnym środowisku hydroksyloamina, np. przez utlenianie amoniaku [18] lub w procesie wiązania azotu molekularnego w warunkach aerobowych [19], jest silnie toksyczna. Już w stężeniach 0,001-0,0001 molarnych hamuje ona wzrost siewek pszenicy [20] lub działa herbicydalnie [21]. Związanie NH_2OH z wytworzeniem kwasów hydroksamowych [22] lub ketoksymów, obok innych reakcji, można więc uważać za proces detoksykacji.

Istnienie enzymów katalizujących powstanie kwasów hydroksamowych stwierdzono w mikroorganizmach: *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*

[23], *M. lactylyticus* [24], *Mycobacterium avium* [25] i w drożdżowcach *Saccharomyces cerevisiae* [26] lub *Torulopsis* sp. [27].

Biosyntezę kwasów hydroksamowych w roślinach wyższych wykazano za pomocą enzymów z nasion grochu [28, 29], łubinu [30], kielków pszenicy [31] lub działaniem NH_2OH na materiał uzyskany z liści buraków [32].

Enzymy tego rodzaju wykryto też w organizmach zwierząt. Biosyntezę linearnych kwasów hydroksamowych przeprowadzono za pomocą homogenizatów z wątroby myszy [33], szczurów [34], gołębi [35], psa [36], z mózgu owiec [28, 29, 40], z gruczołów laktacyjnych szczurów [37, 38] oraz ze śluzówki świń [39]. Ich aktywność wymaga obecności ryboadenozyno-5'-trifosforanu (ATP), koenzymu A oraz jonów Mg^{2+} , Co^{2+} lub Mn^{2+} .

Tworzenie kwasów hydroksamowych katalizują też wydzielone enzymy, np. transferaza O-acetylo-choliny [41], pepsyna, tripsyna i papaina [42] oraz katepsyna przy pH 6,5-7 [43]. Ta ostatnia jest zdolna powodować transamidowanie: $-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{COHNOH}$ określonych amidów wobec hydroksyloaminy.

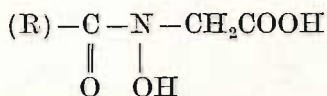
Pod wpływem oksydaz o małej swoistości amidy oraz wiązania peptydowe ulegają N-hydroksylowaniu. Prowadzi to do powstania pochodnych kwasu hydroksamowego, co jest uważane za metaboliczne aktywowanie karcinogenności amidów [44-47].

Otrzymane tymi metodami linearne biosyntetyczne kwasy hydroksamowe zestawiono w tabeli 1.

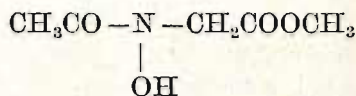
Tabela 1. Biosyntetyczne linearne kwasy hydroksamowe o ogólnej budowie: $\text{R}-\text{COHNOH}$

Rodzaj kwasu hydroksamowego	Piśmiennictwo cytowane
aceto	[35, 37, 38, 41]
α -aminoaceto	[36]
butyro	[25, 38]
walero	[25]
mirystyno	[38]
palmityno	[38]
stearyno	[38]
metionino	[34]
sukcyno	[24]
α - i β -asparto	[26]
aspargino	[31]
glutamino	[23, 26, 28-30, 40]
α -aminoadypino	[29]

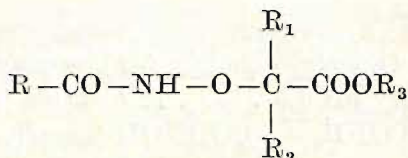
W grupie naturalnych tlenowych pochodnych linearnych kwasu hydroksamowego dominują O- lub N-podstawione związki o budowie ogólnej I. Tego typu pochodną okazał się antybiotyk hadacydyna wytwarzany przez *Penicillium frequentans* [48] i inne szczepy [49]. Ta pochodna kwasu formylhydroksamowego jest czynna przeciwnowotworowo [50], lecz ma stosunkowo słabą aktywność biologiczną [14].



hadacydyna (R=H)



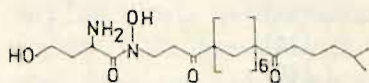
V



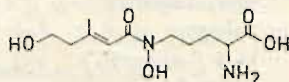
VI

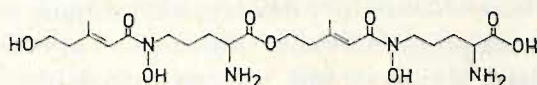
Stwierdzenie, że hadacydyna hamuje w roślinach tworzenie się chloroplastów [51, 52], wskazywało na możliwość jej użycia jako herbicydu. Próby wprowadzenia tego antybiotyku jako retardantu wzrostu traw [53] były niepomyślne. Hadacydyna, działając w roślinach na syntezę adenylo-5'-fosforanu (AMP) [54], okazała się też substancją teratogenną, co uniemożliwia jej zastosowanie w rolnictwie [55]. Również naturalna, fitotoksyczna [56] pochodna kwasu aceto- hydroksamowego V oraz jej syntetyczne analogi VI [57], mimo czynności w testach korzeni i koleoptylu pszenicy, nie są stosowane.

Bardziej złożony, pod względem budowy, grzybotoksyczny antybiotyk lipoksamycynę wyizolowano z hodowli *Streptomyces virginia* [58]. Natomiast wykrycie *cis*-fuzaryny, którą tworzy *Fusarium roseum* [59] obok *trans*-izomeru [12], dało początek poznaniu grupy syderamin tworzących relatywnie stabilne kompleksy z Fe^{3+} . W fuzaryninach A, B i C [60] dwie lub trzy cząsteczki *cis*-fuzaryny są ze sobą związane estrowo; ilustrują to wzory deferropochodnych:

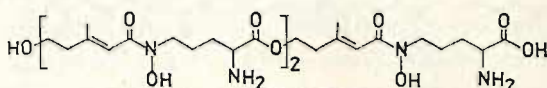


lipoksamycyna

*trans*,*cis*-fuzarynina

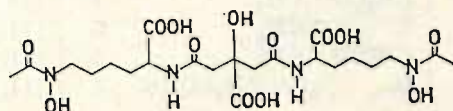


fuzarynina A

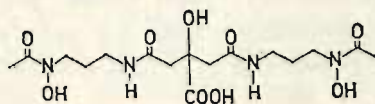


(deferro) fuzarynina B

Aerobaktyna tworzona przez *Aerobacter aerogeus* [61] oraz schizokina wydzielana z hodowli *Arthrobacter pasceus* i *Bacillus megaterium* [62] są również linearnymi naturalnymi kwasami bishydroksamowymi:



aerobaktyna

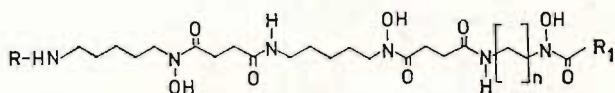


schizokina

Związki te odgrywają rolę sideroforów, tj. tworzą chelaty z Fe^{3+} ułatwiające przenikanie metalu z otoczenia do komórek drobnoustrojów i jego wykorzystanie w ważnych procesach życiowych [13]. Zagadnienia te przesledzono na przykładzie *B. megaterium*, którego szczep ATCC 19213 tworzy schizokinę [63, 65], a SK-11 jest pozbawiony tej właściwości [65]. Stosując związki znaczone ^3H i $^{59}\text{Fe}^{3+}$, wykazano [64, 65], że chelaty schizokiny przenikają przez błonę komórkową dzięki ich rozpuszczalności w lipidach. Natomiast aerobaktyna działa hamująco na wzrost mutantu SK-11, gdyż jej nierozpuszczalny w lipidach chelat z Fe^{3+} nie wnika do komórek.

Stosunkowo dobrze poznane są naturalne kwasy trishydroksamowe nazywane siderochromami z uwagi na tworzenie barwnych, stabilnych chelatów z Fe^{3+} . Linearne pochodne tego typu, zwane ferrioksaminy, są tworzone przez liczne szczepy *Nocardia* i *Streptomyces* sp. [66]. Chelaty

te, podobnie jak inne sideraminy, działają aktywnie na wzrost drobnoustrojów, a zwłaszcza promieniowców tworzących antybiotyki [14]. Poznane linearne (deferro)ferrioksaminy można przedstawić ogólnym wzorem VII:



VII

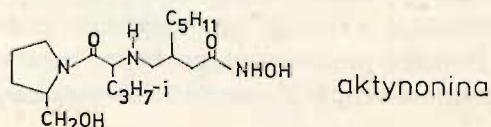
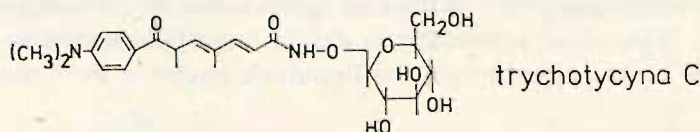
Symbol (deferro)- ferrioksa- miny VII	R	R ₁	n	Piśmiennictwo cytowane
A ₁	H	CH ₃	4	[12, 14]
A ₂	CH ₃ CO	CH ₃	4	[14]
B	H	CH ₃	5	[11, 12, 14]
D ₁	CH ₃ CO	CH ₃	5	[11, 12]
G	H	CH ₂ CH ₂ COOH	5	[11, 12]

Naturalne ferrioksaminy można przeprowadzić w deferro VII działaniem 8-hydroksychinoliny [10, 11].

Związkom deferro poświęcono wiele uwagi [67], gdyż są one proponowane [68] lub stosowane [69] jako środki lecznicze. Metanosulfonian związku VII-B jest wprowadzony jako lek przy zatruciach solami żelaza, w hemosyderozach, β -talassemii (anemia Cooley'a) etc., pod nazwą me-sylat deferroksaminy.

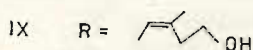
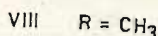
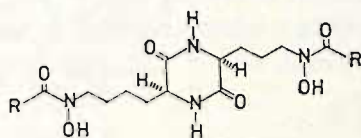
Stosując ferrioksaminy B znaczącą radioaktywnym żelazem oraz deferropochodną, zbadano kinetykę jej przemiany w kwaśnym środowisku [70] oraz mechanizm ich działania na bakterie [71].

W grupie naturalnych kwasów monohydroksamowych o budowie linearnej wykryto też pochodne z resztą aralkilową i heterocykliczną. Pochodną aralkilową jest trychotycyna A, B i C tworzona przez *Streptomyces* sp. szczep Y-50 [72], a resztę heterocykliczną ma aktynonina wytwarzana przez *Streptomyces* sp. NCIB 8845 (ATCC 14903) [73].



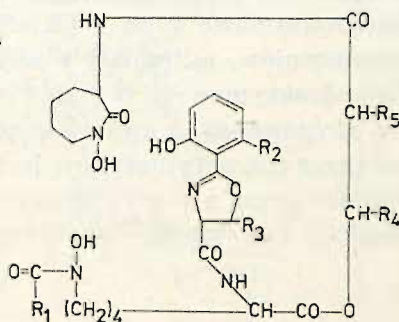
Trychotycyna A jest wolnym kwasem hydroksamowym, B jego solą żelazową, a C unikalnym naturalnym hydroksamianem glukopyranozylowym [74]. Antybiotyki te działają w niskim stężeniu na drożdżowce i patogenne dla zwierząt lub roślin grzyby. Natomiast aktynonina, o podanej budowie [76] jest antybiotykiem czynnym przeciw Gram-dodatnim i Gram-ujemnym mikroorganizmom [75].

Z pożywek hodowli *Rhodotorula pilimanae* wyizolowano [77] związek VIII tworzący kompleks z Al^{3+} i Fe^{3+} , który okazał się kwasem bishydroksamowym. Podobną strukturę części heterocyklicznej ma kwas dimerowy IX tworzony przez *Fusarium dimerum* [78]:



Przeprowadzone badania [79] z zastosowaniem ^{18}O wykazały, że kwas rodotorulowy VIII jest produktem biologicznego N-hydroksylowania z udziałem tlenu molekularnego. Związek VIII tworzy optycznie czynny, dimeryczny [80] chelat z Fe^{3+} . Jest on obecnie w ograniczonym zakresie badany klinicznie w USA jako lek chelatujący żelazo w terapii ludzi [81].

Bardziej złożoną budowę chemiczną mają kwasy bishydroksamowe tworzone przez szczepy *Mycobacterium phlei* z uwagi na ich linearno-cykliczną strukturę [12, 82]. Związki deferro odpowiadają ogólnemu wzorowi X:

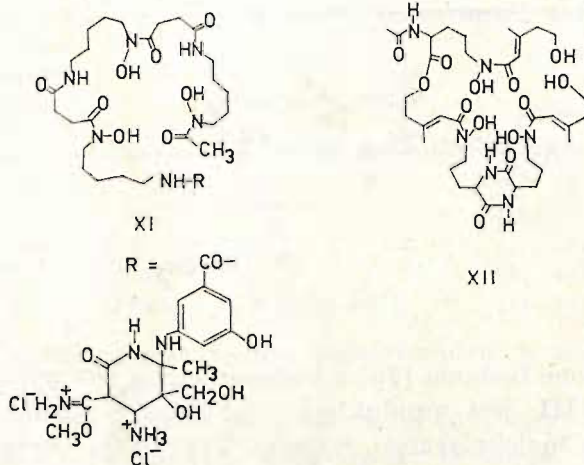


X

Poszczególne mykobaktyny różnią się rodzajem podstawników R_1 – R_5 i np. mykobaktyna T ma: $\text{R}_1 = \text{CH}=\text{CH}(\text{OH})_{14}\text{CH}_3$; $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_5 = \text{H}$ a $\text{R}_4 = \text{CH}_3$. Związki te jako syderaminy tworzą z Fe^{3+} stabilne chelaty

w stosunku 1 : 1. Stymulują wzrost prątków kwasoodpornych [14] i tym samym antagonizują działanie np. cykloseryny jako antybiotyku przeciwgruźliczego.

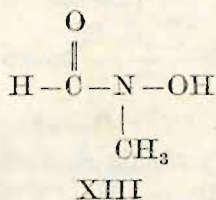
Do grupy linearnych kwasów trishydroksamowych należy zaliczyć ferrymycyny — antybiotyki wytwarzane przez *Streptomyces griseoflavus* — z centralnie związanym atomem Fe^{3+} . Podstawą struktury dokładnie zbadanej, np. ferrymycyny A_1 , jest otwarty układ ferrioksaminy B, w której podstawnikiem R jest skomplikowana pochodna kwasu 3-amino-5-hydroksybenzoesowego o budowie XI:

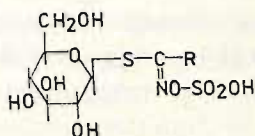


Ferrymycyny mają około 10-50 razy wyższą aktywność w stosunku do Gram-dodatnich mikroorganizmów niż penicylina.

Metabolitem licznych szczepów z rodzaju *Penicillium* jest wykryty kwas trishydroksamowy z centralnym atomem żelaza o budowie XII. Związek ten — koprogen i jego desacetylopochodna — koprogen B, działają jako czynniki wzrostowe dla *Pilobolus kleinii* [14].

Linearne kwasy tiohydroksamowe typu I ($\text{X}=\text{S}$) wykryto jako produkt metabolizmu drobnoustrojów, natomiast z roślin wyższych wydzielono pochodne kwasu tiohydroksymowego o budowie II ($\text{X}=\text{S}$). Pierwsze z nich są tworzone przez *Streptomyces*, a zwłaszcza przez *Pseudomonas* sp. Podstawą wytwarzanych przez nie antybiotyków jest tioformina. Wydzielona [83] przez ekstrakcję acetonem z masy komórkowej *Pseudomonas* ma strukturę kwasu tioformylo-N-metylohydroksamowego o wzorze XIII:





XIV

Chelaty tioforminy z Cu^{2+} lub Fe^{3+} , tzw. fluopsyny C i F, mają silne działanie baktericydalne oraz hamują rozwój tkanek rakowych u zwierząt doświadczalnych [14].

Kwasy tiohydroksymowe XIV są elementem budowy glukozynolatów występujących we wszystkich częściach roślin należących do rodziny krzyżowych. Dotychczas zidentyfikowano około 80 różnych glukozynolatów [84], a różnorodność struktur R dla niektórych związków przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Rodzaj glukozynolatów roślin krzyżowych o budowie odpowiadającej wzorowi XIV, według [89]

Nazwa	R	Zawartość (mmole/g) w nasio- nach rzepaku	Piśmiennictwo cytowane
glukokapparyna	CH_3-		[89]
sinigryna	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$		[88, 89]
glukonapina	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	1,05	[86-88, 89]
glukobrasikanapina	$\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3-$	0,91	[89]
progoitryna	$\text{CH}_2=\text{CHCH}(\text{OH})\text{CH}_2-$	1,53	[86, 89]
napoleiferyna	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$	0,32	[89]
glukorafamina	$\text{CH}_3\text{SOCH}_2(\text{CH}_2)_3-$		[89]
glukoalizyna	$\text{CH}_3\text{SOCH}_2(\text{CH}_2)_4-$		[89]
glukotropeolina	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$		[88, 89]
glukonasturyna	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2-$	0,12	[88, 89]
sinalbina	$4-\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$	0,04	[89]
glukobrazycyna	3-indolilo-CH_2-		[85, 89]
neoglukobrazycyna	$1\text{-CH}_3\text{O}-3\text{-indolilo-CH}_2-$		[85, 87]
o-(z-L-ramnopyranosy- loksi)benzylglukozy- nolat			[89]

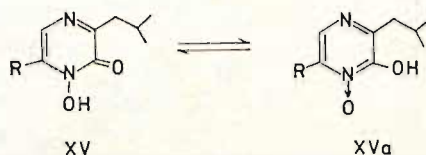
Występujące w chrzanie, różnych odmianach rzepaku [85], kapuście zwykłej i chińskiej [87], w *Forsetia aegyptia* i *F. ramosissima* [88] etc. związki są nietrwałe i ulegają przemianom enzymatycznym i chemicznym, które pozwalają je usuwać z produktów spożywczych. Niektóre glukozyno-

laty mają określoną czynność biologiczną jak np. glukobrazycyna. Jest ona stymulatorem wzrostu elongacyjnego koleoptilu pszenicy, a swoje działanie zawdzięcza przemianie w auksynę lub (3-indolilo)acetonitryl, tj. prekursor auksyny [90].

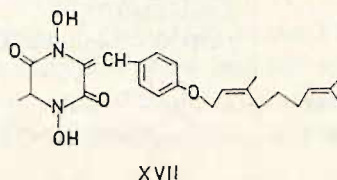
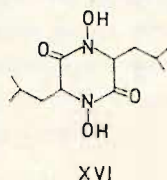
Do grupy naturalnych cyklicznych kwasów hydroksamowych należy zaliczyć cykloserynę, tj. 4-amino-3-izoksazolidon, antybiotyk tworzony przez *Streptomyces* sp. [14]. Ten związek o unikalnej strukturze działa na Gram-dodatnie i Gram-ujemne drobnoustroje. Jako mało toksyczny (DI_{50} p.o. 5290 mg/kg dla myszy) jest obecnie wytwarzany syntetycznie i stosowany [69] jako lek o silnym działaniu tuberkulostatycznym.

Liczną grupę cyklicznych kwasów hydroksamowych tworzą pochodne tlenowe ($X=O$) o strukturach przedstawionych ogólnymi wzorami III i IV.

Dobrze poznane tego typu pochodne pirazonu XV są tworzone przez *Aspergillus flavus*, *A. sclerotium* i *A. oryzae*. Natomiast pochodnymi 3,6-dioksopiperazyny są kwas pulcheryminowy XVI i mycelianamid XVII wytwarzany przez *Candida pulcherrima* i *Penicillium griseofulvum* [12]:



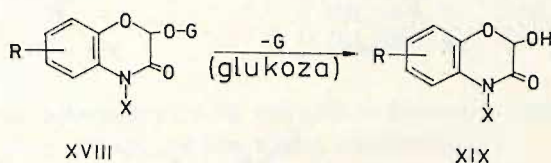
Nazwa kwasu XV	R
aspergilowy	$CH_2CH(CH_3)C_2H_5$
neoaspergilowy	$CH_2CH(CH_3)_2$
hydroksyaspergilowy	$CH_2C(OH)(CH_3)C_2H_5$
neohydroksyaspergilowy	$CH_2CH(OH)CH(CH_3)_2$
mutaaspergilowy	$C(OH)(CH_3)_2$



Wszystkie kwasy XV dają barwne reakcje z Fe^{3+} , lecz chelatowanie obniża ich czynność biologiczną. Wykazują one, w zależności od rodzaju podstawnika R, działanie przeciw *Streptococcus* i *Micrococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumonia*, *Mycobacterium* BCG, *Escherichia coli* i hamują

wzrost niektórych grzybów [14]. Natomiast mycelianamid XVII jest antybiotykiem czynnym przeciw bakteriom Gram-dodatnim.

Grupą interesujących cyklicznych kwasów hydroksamowych są pochodne 2,4-dioksy-1,4-benzoksazyn-3-onu występujące w roślinach [12, 91, 92] jako β -D-glukopiranozydy w nieuszkodzonych tkankach: kukurydzy [93, 94, 96-103, 106], żyta [94, 95, 99, 100], pszenicy [94, 100, 101], *Coix lacryma-Jobi* [100, 101] i *Imperata cylindrica* [106]. Glukozydy XVIII przy uszkodzeniu lub zmiażdżeniu tkanek roślin ulegają enzymatycznej przemianie do aglukonów typu XIX wskutek odszczepienia glukozy:



Dotychczas poznano glukozydy i aglukony:

Kod literowy XVIII i XIX	X	R	Piśmiennictwo cytowane
(G) DIBOA	OH	H	[94, 95, 100]
(G) DIMBOA	OH	7-CH ₃ O	[93, 96, 99, 103]
(G) DIM ₂ BOA	OH	6,7-(CH ₃ O) ₂	[102]
—	OCH ₃	7-CH ₃ O	[101]

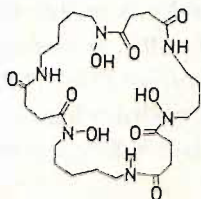
Badania biogenezy DIMBOA za pomocą siewek kukurydzy substratami znaczoneymi ¹⁴C (ryboza, metionina etc.) wykazały [104, 105], że tworzony jest on z kwasu szikimowego, rybozy i metioniny.

Obecność glukozydów XVIII w tkankach roślin, a zwłaszcza w określonych odmianach kukurydzy, ochrania te rośliny przed destrukcyjnym działaniem herbicydu symazyny [106-110] oraz chroni je przed niszczeniem przez omacnicę prosowiankę (*Pyrausta nubilalis*) [111-115].

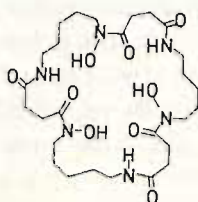
Związki XIX oraz produkty ich transformacji wykazują aktywność przeciw patogennym drobnoustrojom [116, 117] i fitopatogennym grzybom [118-120].

Wszystkie cykliczne pochodne kwasów trishydroksamowych mają budowę makrolidów z centralnym atomem Fe³⁺, który pominięto we wzorach XX-XXIII dla przejrzystości. Metal w tych chelatach może być łatwo usunięty działaniem kwasów mineralnych lub oksyny. Niektóre związki, jak nokardamina XX, ferrioksamina D₂ XXI oraz fuzygan XXII są aktywne biologicznie, np. XX działa hamująco wyłącz-

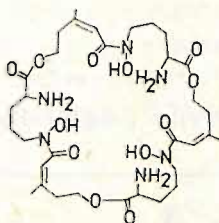
nie na rozwój kwasoodpornych [14] prątków, natomiast XXII jest aktywatorem wzrostu.



XX

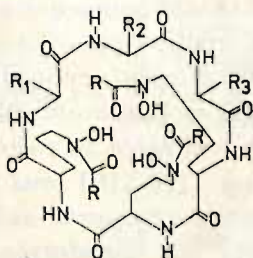


XXI



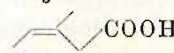
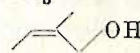
XXII

Grupę antybiotyków i ich związków antagonistycznych przedstawia ogólny wzór XXIII w postaci deferropochodnych.



XXIII

Syderomyceyny są wytwarzane głównie przez niektóre szczepy *Streptomyces* oraz przez *Actinomyces subtropicus*. Czynność antagonistyczną i blokującą antybiotyczne działanie mają: ferriehryzyna, ferrikrocyna, ferrirodyna oraz ferrirubina. W przypadku ferriehryzyny i jej deferrozwiązku wykazano, że mogą one być stosowane [121] jako stymulatory wzrostu

XXIII. Nazwa	R	R ₁	R ₂	R ₃
Ferrichrom	CH ₃	H	H	H
Ferrichrom A		CH ₂ OH	CH ₂ OH	H
Ferrikrocyna	CH ₃	CH ₂ OH	H	H
Ferrichryzyna	CH ₃	CH ₂ OH	CH ₂ OH	H
Ferrirubina		CH ₂ OH	CH ₂ OH	H
Ferrirodyna		CH ₂ OH	CH ₂ OH	H
Albomycyna δ ₂	CH ₃	CH ₂ OSO ₂ -Z	CH ₂ OH	CH ₂ OH
Albomycyna δ ₁	CH ₃	CH ₂ OSO ₂ -Z ₁	CH ₂ OH	CH ₂ OH
Albomycyna ε	CH ₃	CH ₂ OSO ₂ -Z ₂	CH ₂ OH	CH ₂ OH

roślin. Natomiast albomycyny są czynne w leczeniu zapalenia płuc u dorosłych i osesków z uwagi na ich niską toksyczność.

Oprócz pochodnych kwasu hydroksamowego cechy charakterystyczne tej grupy połączeń ma również szereg związków o nie ustalonej budowie chemicznej. Ich nazwy lub kody literaturowe zebrano w tabeli 3.

Tabela 3. Pochodne naturalnych kwasów hydroksamowych o bliżej nieokreślonej strukturze [11, 12, 14]

Nazwa lub kod	Pochodzenie	Zakres działania
Antybiotyk 22765	<i>Streptomyces</i> sp.	antybio- tyk
22931		
A-1787		
ASK-753	<i>Streptomyces</i> AS-K753	
LA 5352		
LA 5937		
NRCS-15	<i>Streptomyces</i> NRCS-15	
danomycyna	<i>Streptomyces albaduneus</i>	
glukonimycyna	<i>Streptomyces</i> AS-9	
gryzeina A, B, C, D	<i>Streptomyces griocus</i> G-25	
sukcynimycyna	<i>Streptomyces olivochromogens</i>	
wirydomycyny A, B, C	<i>Streptomyces viridaris</i>	
związek XFe	<i>Neurospora crassa</i>	

TERAPEUTYCZNIE CZYNNIE POCHODNE KWASU HYDROKSAMOWEGO

Nasilenie badań w grupie syntetycznych kwasów hydroksamowych jako potencjalnych środków leczniczych wiąże się z wykryciem w 1943 r. czynności biologicznej kwasu aspergilowego [122] oraz łatwo dostępnych jego heterocyklicznych analogów [123, 124]. W tym samym czasie Urban-

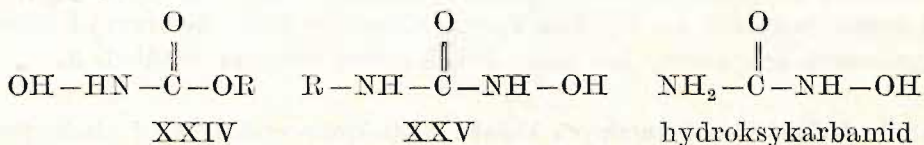
ski [125] zaproponował wykorzystanie kwasu salicylohydroksamowego jako środka zastępczego i mniej uciążliwego niż PAS.

Różne syntetyczne niskocząsteczkowe związki pochodne linearne kwasu hydroksamowego wykazują czynność biologiczną.

Kwas acetohydroksamowy może być stosowany doustnie jako inhibitor ureazy [126] w przypadku zatruc amoniakiem. Należy zaznaczyć, że podobnie jak kwas propionohydroksamowy nie reaguje on z żadnym składnikiem kwasu rybonukleinowego (RNA) przy pH 10, lecz oba powodują znaczną degradację łańcucha polinukleotydu [127].

Natomiast N-hydroksykarbaminiany XXIV wpływają, indukując, na aberrację chromosomów u zwierząt [129] i roślin [130], powielanie wirusów [128], oraz hamują inkorporację tymidyny.

Badanie czynności N-hydroksymoczników XXV wykazało [131], że działając na syntezę DNA hamują one rozwój komórek raka Ehrlicha [132, 133].



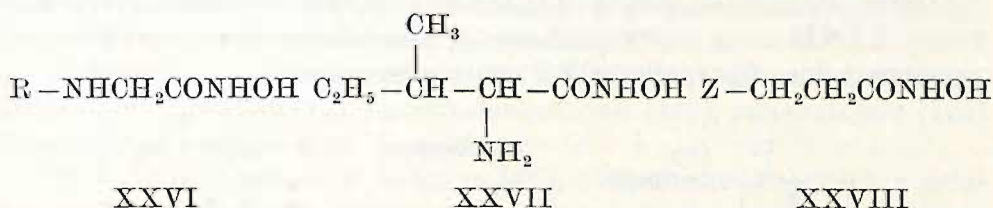
Dobry efekt działania przeciwrakowego ma hydroksykarbamid (Hydrea etc.) [135]. Związek ten jest wytwarzany i stosowany klinicznie jako środek cytostatyczny [69]. Działa on też inaktywująco na ureazę w sposób nieodwracalny i jest przez ten enzym hydrolizowany do NH_2OH , CO_2 i NH_3 [136].

Związki XXV mają również działanie bakterio-fungicydalne w stosunku do patogennych drobnoustrojów [134]. Wzrost liczby atomów węgla w łańcuchu kwasów alkanokarbohydroksamowych potęguje działanie inhibitujące ureazę, a maksymalny efekt osiąga się w przypadku kwasu heptanokarbohydroksamowego [137]. Kwasy o dłuższych łańcuchach mają szerokie spektrum działania fungicydalnego [138, 139] oraz są bez objawów toksycznych dobrze resorbowane przez skórę [140] i chronią przed *Trichophyton interdigitale*.

Podstawienie tlenu lub azotu w grupie hydroksyamidowej kwasów hydroksamowych, wprowadzenie do łańcucha wolnej grupy aminowej lub alkilo- lub acyloaminowej znacznie zmienia lub rozszerza zakres ich czynności biologicznej. Podobny efekt daje też druga grupa karboksylowa wolna lub zmodyfikowana.

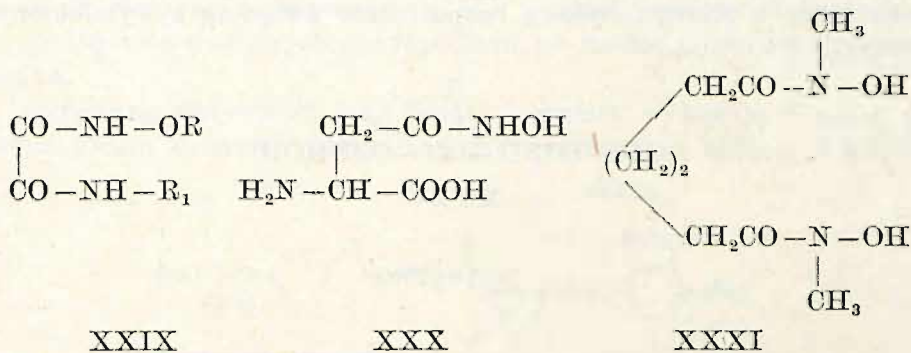
W przypadku O-podstawienia kwasów XXIV przez reszty aralkilowe [141-143] lub aryloksyalkilowe [144] związki te wykazują działanie obniżające poziom cholesterolu we krwi. Natomiast kwas glicylohydroksamowy XXVI oraz jego N-acylopochodne, tj. gdy: $\text{R}=\text{H}$ lub alkil- C_4-

—C₁₁—CO, wykazuje czynność przeciw *Mycobacterium smegmatis* i *M. phlei* [145] i działanie lecznicze w kamicy nerkowej [146-148].



Własności antymetabolitu izoleucyny wykazuje kwas izoleucynohydroksamowy hamujący wzrost *Serratia marcescans* [149].

Macierzysty kwas β-alanylohydroksamowy (XXVII; Z=NH₂) hamuje rozwój saprofitycznych drobnoustrojów [145], lecz po przekształceniu w N-tris-pochodną (Z=N(CH₂CH₂CONHOH)₂) daje produkt czynny jako terapeutyk chelatujący żelazo badany obecnie klinicznie [81]. Pochodne N-mono- i N,N-dialkilowe kwasu β-alanylohydroksamowego XXVIII tworzą grupę połączeń obniżających ciśnienie krwi [150, 151]. Czynność przeciwrakową ma kwas oksamylohydroksamowy i jego pochodne XXIX [152-154] oraz L-β-aspartohydroksamowy XXX [155].



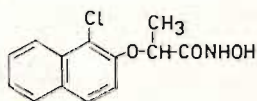
Na podstawie badań z substratami znaczonymi ³H i ¹⁴C ustalono, że czynność związków XXIX polega na hamowaniu syntezy DNA, RNA i protein w przypadku komórek raka Ehrlicha [154]. Związek XXXI jest jednym z kilku testowanych w USA [81] jako środek wiążący Fe³⁺ w leczeniu chorób krwi powodowanych nadmiarem tego metalu.

Wprowadzone do cząsteczki kwasów alkanokarbohydroksamowych jako podstawniki reszty: aryloksy, arylamido lub arylowa modyfikują korzystnie ich własności lecznicze lub rozszerzają w znacznym stopniu zakres ich biologicznego działania.

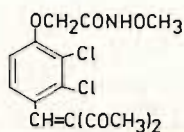
W przypadku pochodnych aryloksy przekształcenie np. klofibratu w kwas 2-(p-chlorofenoksy)-2-metylopropionohydroksamowy [156] daje

związek o korzystniejszych cechach terapeutycznych niż powszechnie stosowany ester.

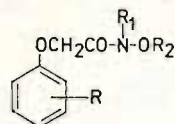
Optycznie czynne kwasy 2-(1-chloro-2-naftyloksy)propionohydroksamowe XXXII mają [157] działanie: przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, fibrynolityczne i przeciwczerwieniowe.



XXXII



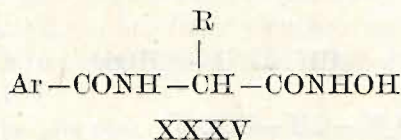
XXXIII



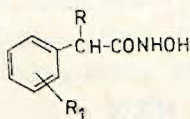
XXXIV

W syntezie diuretyków jest wykorzystywana O-metylopochodna [158] XXXIII, a O,N-dialkilowe związki ($R_1 \neq R_2 = \text{CH}_3$ lub C_2H_5) XXXIV, w zależności od rodzaju podstawników R w pierścieniu, mają własności krótko działających środków znieczulających [159, 160].

Wprowadzenie reszty kwasu aceto- ($R = \text{H}$) lub 2-metyloaceto- ($R = \text{CH}_3$) jako podstawnika przy azocie grupy karboamidowej pochodnych aromatycznych daje związki o budowie ogólnej XXXV. Natomiast szczególnie interesującą grupą połączeń XXXVI są kwasy hydroksamowe z resztą fenylową bezpośrednio związaną z wymienionymi kwasami.



XXXV



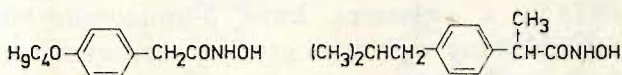
XXXVI

XXXVI R_1	R	Piśmiennictwo cytowane
3,4-O-CX ₂ -O	H	[164]
3,4,5-R ₃ , R ₄ , R ₅	H	[165]
2-(2',6'-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	[166]
4-C ₄ H ₉ O	H	[167]
2-Cl-4-R ₄ O	CH ₃	[168]
4-izo-C ₄ H ₉	CH ₃	[169]
H, 3-F, -Br, -Cl	H, RNOH	[170, 171]
3-Cl-4-ΔCH ₂ O	CH ₃	[172]

Związki typu XXXV są proponowane [161, 162] jako środki do leczenia infekcji dróg moczowych i kamicy nerek. Optimum działania mają pochodne kwasów benzoesowych podstawione grupami: CH_3O , NO_2 lub CH_3CONH w pozycjach 3 lub 4 pierścienia [163].

Połączenia o budowie ogólnej XXXVI działają głównie przeciwzapalnie [167, 168, 169, 172], przeciwgorączkowo [166], znieczulająco [165] i obniżająco ciśnienie krwi [170, 171].

W tej grupie związków wykryto [173, 174] niesteroidowy lek o działaniu przeciwzapalnym, przeciwświądowym i przeciwalergicznym. Wprowadzono go do lecznictwa w 1972 r. pod nazwą bufexamac [69]. Bufexamac cechuje niska toksyczność [175, 176] dla stałocięplnych (DL_{50} p.o. 8000 mg/kg dla myszy), a efektywnością działania przewyższa fenylobutazon i dorównuje indometacynie [177].



bufexamac

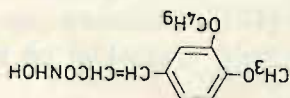
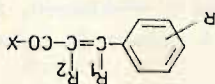
ibuproxan

Konsekwencją poznania połączeń grupy XXXVI było też wprowadzenie do stosowania ibuproxanu [178]. Związek ten powoli hydrolizuje w organizmie do macierzystego ibuprofenu, nie uszkadzając błon śluzowych żołądka.

Biologiczną aktywność jako środki lecznicze wykazują również pochodne kwasu cynamohydroksamowego o strukturze ogólnej XXXVII.

IIAXXX

IIIAXXX



XXXVII R	R_1	R_2	X	Piśmienictwo cytowane
H	H	H	NHOH	[179]
4- CH_3O (4- CH_3)	H	H	NHOH	[180]
3-Cl-4- CH_3O	H	H	NHOH	[181]
4- $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$	H	H	NHOH	[182]
3,4,5-(CH_3O) ₃	H	H	NHOH	[183]
3,4,5-(CH_3O) ₃	H	H	$\text{N}(\text{R}_4)\text{OR}_3$	[184]

dla $\text{R}_3 = \text{CH}_3$, C_2H_5 itp.

$\text{R}_4 = \text{CH}_3$, alkil itp.

Związki typu XXXVII mają działanie uspokajające [179], są czynne bakteriostatycznie [180], przeciwzapalnie [181], przeciwgorączkowo, spazmolitycznie, znieczulająco i obniżają poziom cholesterolu we krwi [181].

Z licznych syntetyzowanych i zbadanych 3,4-dipodstawionych [181] pochodnych, związek XXXVIII dorównywał czynnością preparatowi bufexamac, lecz był od niego bardziej toksyczny dla stałocielnych (DL_{50} p.o. 2450 mg/kg dla myszy).

Idea zastosowania kwasu salicylohydroksamowego (SHAM) jako środka przeciwgruźliczego zapoczątkowała [125] intensywne badania możliwości wykorzystania kwasów arylokarbohydroksamowych jako środków leczniczych. Poszukiwania nowych związków i zakresów ich stosowania trwają ze zmienną intensywnością do dnia dzisiejszego.

Związek SHAM, a zwłaszcza kwas 5-bromosalicylohydroksamowy (T-40) wywierał korzystny wpływ na gruźlicę eksperymentalną u zwierząt [185, 186]. Natomiast pozytywne wyniki osiągnęto za pomocą T-40 w leczeniu [187] zapalenia opon mózgowych na tle gruźliczym u ludzi.

Wyjaśniono też, że T-40 jest tylko środkiem pomocniczym. Dopiero w skojarzeniu ze streptomycyną, PAS-em lub izoniazydem hamuje on [188-190] tworzenie się szczepów prątków odpornych na te środki lecznicze. Brak bezpośredniego działania przeciwgruźliczego *in vivo* jest powodowany przemianą obu tych związków w odpowiednie karboamidy [191-193]. Korzystny efekt T-40 w leczeniu izoniazydem polega na blokowaniu koenzymu A, co uniemożliwia enzymatyczne N-acetylowanie izoniazydu [194].

Kwas 5-bromosalicylohydroksamowy (T-40) obniża poziom cholesterolu we krwi [195]. Zbadanie jego analogów wykazało, że własność ta jest zależna przede wszystkim od rodzaju i położenia halogenów w pierścieniu [196].

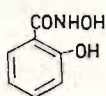
Związki SHAM i T-40 mają działanie fungicydalne, przeciw *Trichophyton* sp. [197, 198] i patogennym drożdżowcom z rodzaju *Candida* sp. [198] przy stosowaniu doustnym [199].

Poznana w przypadku SHAM zdolność zahamowania *in vitro* syntezy DNA w komórkach raka Ehrlicha [200] dała asumpt do zbadania licznych kwasów arylokarbohydroksamowych [201-203] jako środków przeciwrakowych. Szczególnie interesującym pod tym względem okazał się kwas 4-hydroksybenzhydroksamowy [201] w stosunku do raka Ehrlicha, a 2,3,4-trihydroksy pochodna [203] do leukemii L1210. Ten ostatni związek jest 140 razy silniejszym inhibitorem reduktazy rybonukleotydów niż hydroksykarbamid. Niestety, zbyt wysoka toksyczność ogranicza możliwość jego stosowania w leczeniu leukemii L1210.

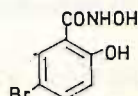
Ostatnio duże zainteresowanie wzbudziło stwierdzenie działania pier-

wotniakobójezkiego SHAM, w stosunku do *Trypanosoma vivax* i *T. brucei* [204, 205]. Zastosowany i.p. w glicerynie myszom zakażonym *T. vivax* chroni je na okres 2 miesiące [205].

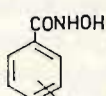
Strukturę pochodnych kwasu arylokarbohydroksamowego, biologicznie czynnych jako terapeutyki, ilustrują podane wzory:



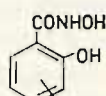
SHAM



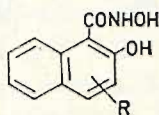
T-40



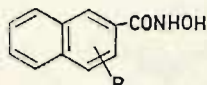
XXXIX



XL



XLI



XLII

Rodzaj i położenie podstawników dla wzorów ogólnych XXXIX-XLII zestawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Położenie i rodzaj podstawników aktywujących czynność biologiczną kwasów arylokarbohydroksamowych o budowie ogólnej XXXIV-XLII

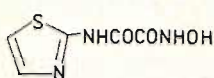
Typ związku	R	Piśmiennictwo cytowane
XXXIX	H, 2-F, 2,3-Cl, 3,4-OH, 2,3,4-NH ₂ , 2-NHR (CH ₃ , C ₂ H ₅ , C ₆ H ₅ etc.), 2-NH ₂ -3,4,5-(CH ₃ O) ₃ , 3,5-(NH ₂) ₂ , 2-CH ₃ COO, 4-CONHOH, 3-CH ₃ (CH ₂) ₅ O, 2,3-(CH ₃ O) ₂ , 2,3-(CH ₃ O) ₂ -5-Cl, 3,4,5-(CH ₃ O) ₃ , 4-CONHOCOC ₆ H ₅ , 2,3-(OH) ₂ , 2,6-(OH) ₂ , 3,4-(OH) ₂ , 2,3,4-(OH) ₃ , 3-NH ₂ SO ₂ -4-Cl	[201-203, 208-215]
XL	3,4,5-CH ₃ , 3,5-(CH ₃) ₂ , 3-CH ₃ O, 6-OH, 4,5-F, 5-Cl, 5-Br, 3,5-Cl ₂ , 3,5-Br ₂ , 3-Br-5-F, 3-Br-5-Cl, 3-I-5-Cl, 3,5-Br ₂ -4-F	[186, 187, 196, 202, 206, 207]
XLI	H	[202]
XLII	1-OH, 3-OH, 3-OH-4-Br	[202, 206, 207, 208]

Niektóre pochodne O,N-dipodstawionego kwasu benzenohydroksamowego wykazują czynność jako inhibitory monoaminooksydazy (MAO) oraz dekarboksylazy 5-hydroksytryptofanu. Niektóre pochodne, dorów-

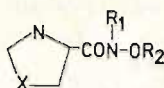
nujące czynnością pargylinie [69], mają jako podstawniki grupy: 2-propenylową, benzylową bądź metylową w odpowiedniej kombinacji [216].

Wykrycie aktywności tuberkulostatycznej cykloseryny, a następnie pokrewnego jej terizidonu [69] oraz poznanie pochodnych 3,6-dioksopiperazyiny [12, 14] wzbudziło zainteresowanie heterocyklicznymi kwasami hydroksamowymi, a w dalszej konsekwencji związkami o strukturze linearnej związanej z tego rodzaju układami.

Linearne kwasy hydroksamowe są najczęściej związane atomem węgla z różnymi pierścieniami heterocyklicznymi lub z odpowiednimi heteroatomami. Przykładem pięcio- i sześcioczłonowych związków są pochodne o budowie XLIII, XLIV i XLV.



XLIII



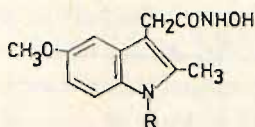
XLIV



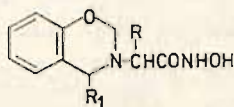
XLV

Kwas N-(2-tiazolilo)oksamylhydroksamowy XLIII jest mało toksycznym (DL_{50} p.o. 2060 mg/kg dla szczurów) środkiem hipoglikemizującym [217] w porównaniu z tolbutamidem [69]. Natomiast związki XLIV, pochodne kwasu pirolidyno- ($X=CH_2$) oraz tiazolidynokarbohydroksamowego ($X=S$), działają obniżająco na ciśnienie krwi [218] przez hamowanie konwertaz angiotenzynowych.

W grupie pochodnych pirydyny XLV na uwagę zasługuje kwas 3-(3-pirydino)akrylohydroksamowy ($R=CH=CHCONHOH$) [219] działający cucąco i rozszerzająco naczynia krwionośne. Pochodne kwasu pirydyno-3-karbohydroksamowego ($R=CONHOH$) oraz jego sól żelazowa są proponowane [220, 221] jako środki lecznicze. Natomiast jodometylat tego związku jest reaktywatorem esteraży acetylocholinowej [222]. Ta kwaternizowana pochodna jest zalecana jako antidotum przy zatruciu ludzi związkami fosforoorganicznymi. Większe zainteresowanie wzbudzają pochodne kwasu 5-metoksy-2-metylo-3-indoliloacetohydroksamowego XLVI z wolnym azotem ($R=H$) [223, 224] lub posiadającym odpowiednie podstawniki (R =allil, $C_6H_5CH_2$, $4-ClC_6H_4CO$, etc.) [225-227].



XLVI

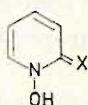
 $R=R_1=H, CH_3$

XLVII

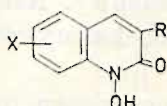
Jest to związane z faktem wprowadzenia do lecznictwa oxametacyny ($R=4-ClC_6H_4CO$) [178], której działanie przeciwwzapalne, przeciwbólowe

i przeciwgorączkowe jest korzystniejsze i bez ubocznych efektów macierzystej indometacyny. Pochodne podstawionej przy azocie 1,3-benzoksazyny XLVII są proponowane [228] jako środki przeciwdepresyjne.

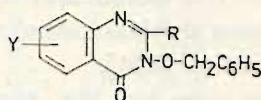
W grupie cyklicznych kwasów hydroksamowych i tiohydroksamowych czynność biologiczną mają pochodne pirydyny XLVIII ($X=O$ lub S), związki chinoliny XLIX (229, 230] oraz chinazoliny [231] o strukturze L.



XLVIII



XLIX



L

Związki XLVIII i XLIX ($R=X=H$) mają 3 do 800 razy silniejsze działanie przeciw *Micrococcus pyogenes* niż kwas aspergilowy [14]. Szczególnie wysoką czynność mikrobicydalną wykazują 3,4-dihdropochodne chinoliny. Działaniem swoim, 3-amino-6- lub -7-chloro- pochodne 1-hydroksy-3,4-dihydrochinolin-2-onu XLIX ($R=NH_2$, $X=6-Cl$ lub $7-Cl$), przewyższają znane antybiotyki chloramfenicol i kanamycynę [230] w stosunku do *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens* i *Klebsiella pneumoniae*. Natomiast O-alkilopochodne chinazolin-4-onu o budowie L ($R=CH_3$, $Y=halogeny$ etc.) mają stosunkowo słabą aktywność przeciw *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv.

PESTYCYDALNIE AKTYWNE POCHODNE KWASU HYDROKSAMOWEGO

Przedmiotem zainteresowania chemii i technologii pestycydów są tlenowe i siarkowe pochodne linearnych i cyklicznych kwasów hydroksamowych, przedstawione na wstępie wzorami ogólnymi I do IV.

Następstwem poznawania zakresu możliwości wykorzystania ich czynności biologicznej są okresy wzlotu i zastoje nasilenia się zainteresowania tą klasą związków organicznych. Na ten fakt rzutuje też dostępność surowców i łatwość wytwarzania określonych związków oraz ich bezpieczeństwo dla środowiska. Odkrycia nie spełniające tych wymagań pozostają w sferze nierealizowanych zastrzeżeń patentowych lub w lamusie pracowni badawczych. Lista dostępnych publikacji i zgłoszeń patentowych jest obszerna i trudna do wyczerpania w tak krótkim referacie. Z konieczności więc ograniczono się tylko do tych prac i patentów, które wytyczają kierunki badań w tej dziedzinie.

Liczne linearne kwasy alkan-, alkeno- lub cykloalkanokarbohydroksamowe mogą być wykorzystane jako środki agrochemiczne lub pestycydy.

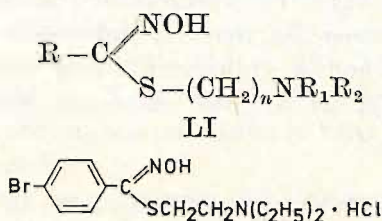
Kwas acetohydroksamowy jest proponowany jako środek do zwiększenia efektywności nawożenia azotowego przy użyciu mocznika. Efekt ten osiągnięto [232] dzięki jego działaniu hamującemu czynność ureaz

drobnoustrojów glebowych przekształcających mocznik w węglan amonowy.

Większość kwasów tego typu działa fungitoksycznie, hamując rozwój fitopatogennych grzybów np. *Colletotrichum lagenarium* [233] przez kwas walerohydroksamowy, *Piricularia oryzae* [234] przez heptanokarbohydroksamowy, zwalcza melanozy cytrusowych i antraknozy fasoli [235] przez kwas dimetylo-2-oksodekanohydroksamowy. Natomiast sole Na, Ca, Mn lub Zn kwasu cykloheksanokarbohydroksamowego są proponowane jako zaprawy nasion [236].

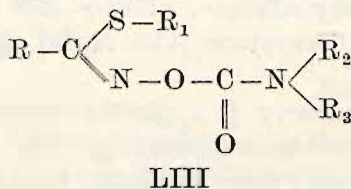
Również sole Ag, Mg, Hg, Ba itp. kwasu undecylohydroksamowego nadają się jako antyseptyki do ochrony materiałów tekstylnych [237]. Przekształcenie kwasu sorbowego w odpowiedni kwas hydroksamowy [240] daje produkt, o korzystniejszych własnościach fizycznych niż substancja macierzysta, który nadaje się do ochrony roślin, środków spożywczych i materiałów przemysłowych.

Grupę szczególnie interesujących związków tworzą pochodne kwasu tiohydroksymowego o budowie odpowiadającej wzorowi LI i LII.



Połączenia z wolną grupą hydroksyiminową mają zdolność reaktywowania czynności esterazy acetylocholinowej dezaktywowanej związkami fosforoorganicznymi [241-244]. Czynne są one wówczas, gdy R jest grupą alkilową, aralkilową lub aryłową [241-243] oraz aroilową [244]. Związek LII (diethyxim) jest stosowany jako środek profilaktyczny [243] chroniący np. szezury przed śmiertelnymi dawkami dichlorfosu.

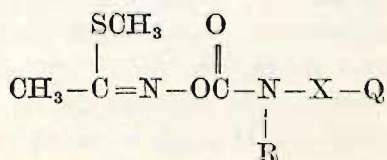
Karbamoilowanie grupy hydroksyiminowej kwasów tiohydroksymowych, które prowadzi do powstania związków typu LIII, daje zoocydalnie czynne pestycydy. Ich czynność biologiczna jest silnie zależna od rodzaju podstawników R, R₁, R₂ i R₃ wyszczególnionych w niżej podanym zestawieniu. Charakterystyczną cechą związków LIII jest ich duża lotność i toksyczność dla stałocieplnych.



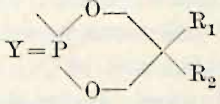
Nazwa lub kod	R	R ₁	R ₂	R ₃	Piśmiennictwo cytowane
metomyl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	[247-249]
tiokarboksym	CH ₃	CNCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	[250]
tioksamyl	(CH ₃) ₂ NCO	CH ₃	CH ₃	H	[251, 252]
Bay 78389	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	[246]
DP 1642	CH ₃	CH ₃	H	H	[246]
	H	CH ₃	H	H	[245]
	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	[245]
	H	CH ₃	CH ₃	H	[245]
	t-C ₄ H ₉	CH ₃	CH ₃	H	[249]

Związki te są stosowane lub badane jako układowe insektycydy i aficydy, mają one też działanie nematocydalne i moluskoocydalne [245-252].

Obie ujemne cechy związków LIII można wydatnie zmniejszyć, w przypadku pochodnych metylokarbamoilowych, obciążając cząsteczkę pestycydu odpowiednim podstawnikiem przy azocie karbamoilowym. Wykorzystując wysoką czynność pestycydalną metomyłu, dokonano szeregu modyfikacji jego struktury, wprowadzając za pośrednictwem atomu wiążącego (X) odpowiednie reszty organiczne (Q), uzyskując w ten sposób związki typu LIV.

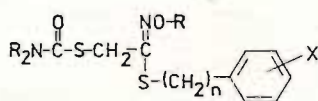


LIV

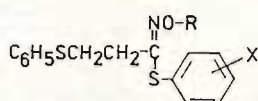
R	X	Q	Piśm. cytow.
CH ₃	S	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COON} =$ $= \text{C}(\text{SCH}_3)\text{CH}_3$	[253, 254]
CH ₃	S	$-\text{NR}_1\text{R}_2$	[255]
CH ₃	S	$\text{Y} = \text{P}(\text{OR})_2$	[256]
CH ₃	S		[257]
CH ₃		SiR ₃ R ₄ R ₅	[258]
C ₁ -C ₃ alkil		CH ₂ OH	[259]

Modyfikacje strukturalne kwasów tiohydroksymowych przeprowadzone na innych elementach ich budowy prowadzą do powstania związków herbi-fungicydalnych [260, 261] o budowie odpowiadającej wzorowi LV i LVI.

Związki typu LV ($R=CH_3$, C_2H_5 ; $X=H$, 4-Cl, $N=O$ etc.) nadają się do zwalczania pirikularozy upraw ryżu [260].

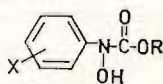


LV

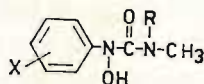


LVI

Przynależne pod względem formalnym do grupy kwasów hydroksamowych N-hydroksy-N-arylokarbaminiany LVII oraz pochodne 3-hydroksy-3-fenilo-1-metylomocznika LVIII są czynne pestycydalnie.



LVII



LVIII

Związki o strukturze LVII [262-266] różniące się rodzajem reszty alkilowej lub aryłowej R oraz podstawnikiem X pierścienia benzenowego są fungi-baktericydami hamującymi wzrost: *Fusicladium dendriticum*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium* sp., *Fusarium oxysporum* i *Xanthomonas malvecearum* [265]. W niektórych przypadkach [265] związki LVII działają stymulująco na wzrost roślin, lecz próby wykorzystania ich O-acylo-pochodnych [263] jako herbicydów zakończyły się niepowodzeniem.

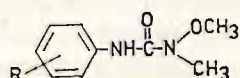
Przekształcone w ureidy LVIII mają wyraźną czynność herbicydalną [267, 268]. Wprowadzony w rolnictwie ZSRR meturin ($R=X, H$) stosuje się do odchwaszczania upraw bawełny [269], ziemniaków i grochu. Dimetylowa pochodna LVIII ($R=CH_3$), tzw. dimeturin okazał się silnym herbicydem, lecz niedostatecznie selektywnym dla celów rolnictwa [267].

Poznanie pochodnych 3-fenilo-1-metoksy-1-metylomocznika o budowie LIX, związków należących formalnie do klasy O,N-dimetylowanych kwasów hydroksamowych, ma duże znaczenie praktyczne dla rolnictwa z uwagi na ich specyficzne własności herbicydalne [270-276]. Tego rodzaju herbicydy mocznikowe są względnie szybko metabolizowane w glebie [273], a w zależności od rodzaju i położenia podstawników X w pierścieniu wykazują cenną wybiórczość działania [275].

Stosowane lub badane w rolnictwie związki tej grupy były opisane w literaturze [270] za okres do roku 1976, a zmienność podstawników X w związkach LIX ilustruje zestawienie.

Aktualne kierunki badań pochodnych LIX i związków pokrewnych, przeważnie zastrzeżone licznymi zgłoszeniami patentowymi, mają na celu uzyskanie większej selektywności działania herbicydalnego, skrócenie czasu

zalegania w glebie oraz zmiany zakresu działania pestycydalnego. Niektóre przykłady zmian struktury podstawnika X w związkach typu LIX ilustrują dane wymienione w zestawieniu.



LIX

Nazwa związku lub kod LIX	R	Piśmiennictwo cytowane
monolinuron	4-Cl	[270-272, 274, 275]
linuron	3,4-Cl ₂	[270, 274]
metobromuron	4-Br	[270, 271]
chlorobromuron	4-Br-3-Cl	[270, 275, 276]
H-94	H	[270]
BAS-4420	4-CH ₃ O-3-Cl	[270]
C-3095	3-CF ₃	[270]
HOE-2932	4-ClF ₂ C	[270]
HOE-2934	3-Cl-4-Cl ₂ CHCF ₂ O	[270]
HOE-2938	3-Cl ₂ CHCF ₂ O	[270]
HOE 2994	3-FCICH-CF ₂ O	[270]
aktualne	3-Z-C ₆ H ₄ CH ₂ O	[277, 278]
kierunki	3,4-Y, Z-C ₆ H ₃ (CH ₂) _n O	[279]
badani np.	3-Z-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ S	[280]
	3-(3-CF ₃ C ₆ H ₄ O)	[281]
	etc.	

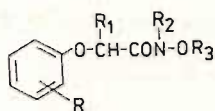
Związki z resztą benzyloksylową, podstawioną halogenami lub alkilami w różnych układach, mają selektywne działanie chwastobójcze w uprawach ryżu, soi, pszenicy, kukurydzy, bawełny i orzeszków ziemnych [277]. Wprowadzenie grupy NO₂, CN, 2-Cl-4-CH₃ etc. do reszty benzyloksylowej umożliwia zastosowanie tych pochodnych jako fungicydów przeciw rdzy, mączniakowi rzekomemu, fitoftoriozie pomidorów i pirikulariozie ryżu [278]. Podobne efekty są osiągane przy wprowadzeniu odpowiednio substytuowanej grupy 2-fenyletylotio [280] lub 2-fenyletoksylowej do związków LIX lub po ich przekształceniu w odpowiednie tiomoczniki [279].

Przemiana związków LIX w pochodne 3-fenilo-1-alkoksy-1-metylomoczniki daje związki biologicznie czynne. Proponowane są tu grupy: 1-(2-propenylowa) [282], etoksylova, butoksylova, dodecylowa, alilowa zamiast metylowej. Pochodna R=4-F z ugrupowaniem 1-karboksymetoksylovym była badana jako herbicyd BAS-374OH [270].

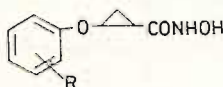
Kwasy alkano- i cykloalkanokarbohydroksamowe LX-LXIII podstawione grupą aryloksy-, arylio-, arylsulfo- lub arylaminową mają

szerokie spektrum działania biologicznego. Zakres czynności tych związków jest wybitnie zależny od rodzaju i położenia podstawników oraz od sposobu modyfikacji grupy karbohydroksamowej.

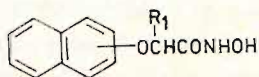
Na podstawie zbadania znacznej ilości kwasów aryloksyalkanokarbohydroksamowych stwierdzono, że połączenia o budowie LX mają działanie fungicydalne w stosunku do chorobotwórczych drobnoustrojów [283], a zwłaszcza do fitopatogennych grzybów. Typy testowanych *in vitro* kwasów hydroksamowych przedstawiają wzory:



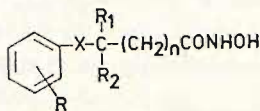
LX



LXI



LXII



LXIII

W przypadku wolnych kwasów LX ($R_2=R_3=H$) zbadano wpływ na aktywność fungicydalną podstawników R w przypadku ich rodzaju i miejsca substytucji dla: chloru [284], bromu [285], jodu [286], fluoru [287], grupami alkilowymi [289-291], alkoksylowymi i metylotio [292] oraz 3,4-disubstytucji różnymi grupami [288] lub halogenami. Istnienie takich zależności wykazano też w przypadku połączeń LXI [293].

Zagadnienie wpływu heteroatomu, przedzielającego grupę aryłową od alkanokarbohydroksamowej, było studiowane [294-302] dla związków XLIII i $X=O, S, SO_2$ i NH oraz dla 2,4-dichloropochodnych, $R_1=H, CH_3, R_2=H, CH_3, C_2H_5, n=0-11$ [294-296].

Częstkowe podsumowanie wyników badań fungitoksyczności związków typu LX do LXIII podano: *in vitro* w pracy [303], a *in vivo* w publikacjach [304, 305]. Jako bioindykatory czynności fungicydalnej *in vitro* stosowano: *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis* i *Rhizoctonia solani*. Natomiast biotesty *in vivo* wykonano metodą trójlistka wierzchołkowego liści pomidorów zakażonych *Phytophthora infestans* oraz w warunkach szklarniowych na roślinach zakażonych *P. infestans*, *Erysiphe cichoraceum* i *Septoria lycopersici* [304-306].

Spośród badanych związków wyselekcjonowano do testów polowych kwas 1-naftyloksy- LXII i 2,4,6-trichlorofenoksyacetohydroksamowy LX ($R=2,4,6\text{-Cl}_3$, $R_1=R_2=R_3=H$). Wyniki uzyskane [304, 305] w przypadku zwalczania zarazy ziemniaczanej były dla tych układowych fungicydów zachęcające, biorąc pod uwagę łatwość ich wytwarzania.

Wolne kwasy typu LX i LXII oraz ich pochodne metylowe w przypadku $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$ lub $R_3=CH_3$, $R_1=R_2=H$, gdy $R=2\text{-CH}_3\text{-4-Cl}$ mają zdolność regulowania wzrostu roślin i mogą być wykorzystane jako selektywne herbicydy [311, 312]. Związki tego rodzaju w warunkach biotestów laboratoryjnych i szklarniowych [307-309] mają własności herbicydalne. Wykazano [307], że hydroksyamidy powszechnie stosowanych herbicydów: MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T, 2,5-D i 3,4-D wykazują zróżnicowane działanie fitotoksyczne w porównaniu do słabo zróżnicowanej aktywności soli sodowych macierzystych kwasów.

Z grupy związków typu LXIII pochodne z ugrupowaniem $X=NH$ są czynne herbicydalnie, gdy mają dwie grupy nitrowe w pozycji 2,6. Preferowane są wolne kwasy 2,6-dinitrofenyloamino- α -propionohydroksamowe podstawione w pozycji 4 grupą metylową, trifluorometylową lub metylosulfonową [313, 314]. Substytucja azotu grupy hydroksyamidowej alkilem lub jej O-acylowanie lub O-sulfonylowanie daje [315] również herbicydy niszczące chwasty dwuliścienne w uprawach bawełny lub sorga.

Pochodne kwasów aralkanokarbohydroksamowych były testowane jako propestrydy tylko sporadycznie [316-317]. Spośród np. 25 zbadanych związków tylko kwas 3,4,5-trichlorofenyloacetohydroksamowy [316] i nieznaczne pochodne kwasu difenyloacetohydroksamowego [317] mają godne uwagi (w stęż. 0,05-0,01 %) działanie toksyczne w stosunku do fitopatogennych grzybów. Natomiast kwas 2-nitrofenyloacetohydroksamowy [318] jest proponowany jako herbicyd w uprawie owsa, sorga i kukurydzy.

Znacznie szerzej zbadane są kwasy arylokarbohydroksamowe oraz ich O-, N- lub O,N-alkilowe oraz acylowe pochodne. Wyjściowy np. kwas benzhydroksamowy jest zalecany [319] w postaci soli Zn do zaprawiania nasion owsa dla ochrony przed porażeniem przez *Ustilago avenae*. Sole metaliczne, w przeciwieństwie do wolnych kwasów, nie mają działania alergenowego. Poprzednio opisane kwasy salicylo- i 5-bromosalicylohydroksamowe działają też regulująco na wzrost roślin [320], a pierwszy z nich był badany jako herbicyd. Natomiast kwas 4-trifluorometylosalicylohydroksamowy jest fungicydem zwalczającym mączniaki oraz drobno-ustroje powodujące deteriorację materiałów tekstylnych.

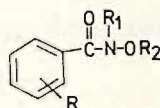
Zakres czynności pestycydalnej pochodnych kwasu arylokarbohydroksamowego jest szczególnie zależny od rodzaju i położenia podstawników

Tabela 5. Wpływ struktury i podstawników na zakres czynności biologicznej związków: LXIV, LXV, LXVI i LXVII

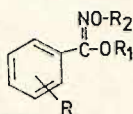
Typ związku	R	R ₁	R ₂	Zakres aktyw.	Piśm. cytowane
LXIV	H, (Cl) _n	H	H, C ₆ H ₅ CO, 4-ClC ₆ H ₄ CO	ZN	[323]
	H, Hal., Alk.	H	CH ₃ , C ₆ H ₅ CH ₂ , Ar	H	[324]
	H, 3-Cl	H	CH ₂ COOH	H	[325-327]
	H, CH ₃ O, Hal.	H	CH(R)CH ₂ COOH	H	[328]
	H, 2-Br	C ₃ H ₇ , C ₄ H ₉ CH≡CCH ₂ , alkil	C ₆ H ₅ CH ₂ , 4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	F	[329]
	H, 2,3-CH ₃ , 2-Cl, 4-NO ₂ , 2-CH ₃ O-5-Br	H	(CH ₃) ₂ N-C(S) (C ₂ H ₅) ₂ N-C(S)	B, F	[330]
	3-CH ₃ , 2-Cl, 2,4-Cl ₂ , 4-NO ₂ , 2-CH ₃ O-5-Br	H	CH ₃ NHCO	I, F, H	[331]
	NO ₂ , CN, Hal., Alk., alkoksyl	H	C ₆ H ₅ CH ₂ , Ar., Alk.	H	[332]
	2-COOH	H	H	B, F	[333]
	3,5-(NO ₂) ₂ - -2-CH ₃	H, CH ₃	H, CH ₃	F, I	[334]
	2,3,5,6-Cl ₄ - -4-COOR ₁	CH ₃	CH ₃	H	[335]
	3,5-Cl ₂ - -2-CH ₃ O(C ₂ H ₅ O)	H	CH ₃ , C ₂ H ₅ , C ₃ H ₇ , CH≡CCH ₂	A	[336, 337]
	3,5-Cl ₂ -2-CH ₃ O	CH ₃ , C ₂ H ₅	CH ₃ , C ₆ H ₅ , 4-ClC ₆ H ₄	A	[338]
	3,5-Cl ₂ -2-CH ₃ O	H	ArCO	A	[339]
	2,6-(CH ₃ O) ₂ - -3-Cl	C ₃ H ₇ CO	CH ₃ etc.	A	[340]
	2-CH ₃ S-4-NO ₂ etc.	H	H etc.	K	[341]
LXV	2,6-(CH ₃ O) ₂	C ₆ H ₅ CO	C ₂ H ₅	A	[344, 345]
	2,6-(CH ₃ O) ₂ - -3-Cl	C ₆ H ₅ CO	CH ₃ , C ₂ H ₅	A	[346]
LXVI	H, 1,2- lub 3-CH ₃ O, 2-i-C ₃ H ₇ O, 2-alkil-O	pozycja 1 lub 2 H	CH ₃ , C ₂ H ₅ , C ₄ H ₉ , alkil	A	[342, 343]
LXVII	H, CH ₃	CH ₃ , C ₂ H ₅	4-Z-C ₆ H ₄ CO	A	[347]
	C ₂ H ₅ , alkil	CH ₃ , i-C ₃ H ₇	alkil-CO-, alkil-CS-	A	[348]

A — akaricydy, B — baktericydy, F — fungicydy, H — herbicydy, I — insektycydy, K — kokcidiostatyki, ZN — zaprawy nasienne.

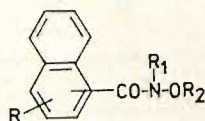
w pierścieniach aromatycznych. Takie zmiany powoduje też izomeryzacja grupy funkcyjnej do hydroksymowej oraz podstawienie wolnych protonów. Uzyskiwane efekty ilustrują, lecz nie wyczerpują przykłady podane w tabeli 5 dla związków o ogólnej strukturze LXIV, LXV, LXVI i LXVII.



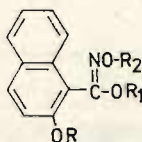
LXIV



LXV

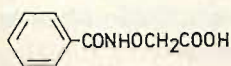


LXVI

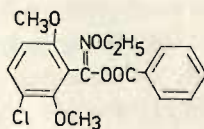


LXVII

Spośród związków wymienionych w tabeli 5 praktyczne znaczenie i zastosowanie w rolnictwie mają: kwas (benzamidoksy)octowy (benzadox) oraz benzoesan 3-chloro- α -etoksyimino-2,6-dimetoksybenzylu (benzoximate):



benzadox

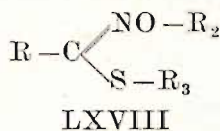


benzoximate

Benzadox selektywnie zwalcza w uprawach buraków cukrowych chwast — *Kochia scoparia* [275, 325, 326], który należy do tej samej rodziny (*Chenopodiaceae*) co burak. Natomiast benzoksymat jest nieukładowym akarycydem [344, 345, 349] czynnym przeciw szkodnikom drzew cytrusowych i jabłoni, niszczy bowiem *Panonychus citrici*, *P. ulmi* i *Tetranychus desortorum*.

Przynależne do grupy pochodnych arylowych linearne kwasy arylo- i hetarylotiohydroksymowe były tylko sporadycznie testowane na ich działanie biologiczne. Związki te o wzorze ogólnym LXVIII wykazują czynność fungitoksyczną *in vitro*, a tylko w przypadku pochodnych karbamoilowanych wykryto ich działanie aficydalne.

Nieco lepiej poznano aktywność pochodnych 1-hydroksy-1H-pirydyno-2-tionu tautomerycznego z 1-tlenkiem pirydyno-2-tionu typowego cyklicznego kwasu tiohydroksamowego LXIX [275].



LXIX

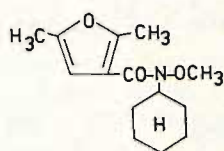
W grupie pochodnych LXVIII czynność przeciw fitopatogenom roślin: *F. culmorum*, *A. tenuis* i *R. solani* stwierdzono [350] dla stężeń 0,01 do 0,05 % u kwasu ($\text{R}_2=\text{H}$) 4-bromofenyl- i 5-nitro-2-furylowego S-podstawionego: fenylem, 2,4,5-trichloro- lub pentachlorofenylem. Natomiast działanie aficydalne przeciw *Macrosiphum rosae* i *M. euphorbiae* ma [352] O-karbamoilo ($\text{R}_2=\text{NH}_2\text{CO}$) pochodna kwasu 4-chlorofenyl-5-metylotiohydroksamowego.

Jeszcze w 1955 r. zgłoszeniem patentowym [352] zastrzeżono możliwość wykorzystania pochodnej 4-hydroksykarboamidowej ($\text{R}=\text{CONHOH}$) związku LXIX jako środka grzybobójczego. Późniejsze wykrycie miernej czynności układowej w związku macierzystym ($\text{R}=\text{H}$) [120] pozwoliło na wprowadzenie chelatów Zn, Mn, Cu i Fe 1-tlenku pirydyno-2-tionu do ochrony roślin. Związki te są wykorzystywane do zwalczania parcha jabłoniowego, kędzierzawości liści śliw i schorzeń bakteryjnych powodowanych przez *Erwinia amylovora* [353].

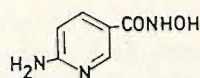
Spośród linearnych pochodnych hetarylowych znaczenie praktyczne ma N-cykloheksylo-N-metoksy-2,5-dimetylo-3-furoamid. Związek ten jest wytwarzany i stosowany, pod nazwą zwyczajową furmeecylox, do zwalczania schorzeń zbóż powodowanych przez *Ustilago* sp., *Tilletia tritici*, *Helminthosporium gramineum*, *Fusarium nivale* i *Rhizoctonia solani*.

Z grupy kwasów pirydynokarbohydroksamowych związek LXX oraz jego sole są proponowane [355] jako rodentyocydy.

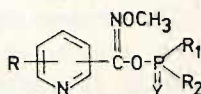
Natomiast kwasy pirydyno-2- lub -3-karbohydroksymowe są substratami do otrzymywania insektycydalnie czynnych związków fosforoorganicznych [356] o budowie ogólnej LXXI mających ww elementy struktury.



furmecyclox



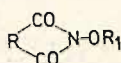
LXX



LXXI

R	Y	poz.	R ₁	R ₂
2-NO ₂	S	3	CH ₃ O	CH ₃ O
3-CH ₃	S	6	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O
3-CF ₃	O	6	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ O
3-CH ₃ COO	S	6	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O
3,5-Cl ₂	S	2	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O

Stosunkowo lepiej są poznane kwasy hydroksamowe heterocykliczne utworzone działaniem hydroksyloaminy na pochodne związków mono- i dikarboksylowych. Powstające wówczas struktury cyklicznych kwasów hydroksamowych mają wolne grupy hydroksylowe LXXII i LXXIII lub element grupy hydroksykarboamidowej jest wbudowany do pierścienia heterocyklicznego jak w związkach typu LXXIV i LXXV.



LXXII



LXXIII



LXXIV

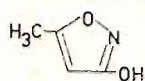


LXXV

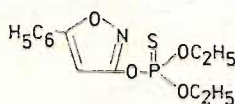
Hydroksyimidyl LXXII ($R_1 = H$) są związkami czynnymi grzybotoksycznie [357], a ich działanie fungicydalne potęguje perchlorometylosulfenylowanie [358] ($R_1 = Cl_3CS$), etylotiokarbonowanie ($R_1 = C_2H_5S - C(O)$) lub etyloditiokarbonowanie ($R = C_2H_5SC(S)$) [359]. Natomiast w wyniku podstawienia związków LXXII resztą kwasu dialkylfosforowego lub dialkilditiofosforowego etc. ($R_1 = (R_2O)_2P(O)$; $(R_2O)_2P(S)$ etc.) powstają silnie aktywne insektycydy [360, 361].

Do klasy cyklicznych kwasów hydroksamowych typu LXXIV i LXXV należy szereg pestycydów pochodnych izoksazolin-3-onu. Przykładem tego

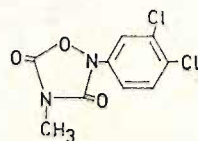
są niżej wymienione związki, wytwarzane pod nazwą:



hymexazol



isoxathion



methazole

Hymexazol jest stosowany jako fungicyd doglebowy zwalczający patogenne grzyby rodzaju *Fusarium*, *Aphanomyces*, *Pythium* oraz *Corticium* [362]; związek ten jest ponadto stymulatorem wzrostu roślin.

Natomiast metazol zwalcza skutecznie liczne chwasty w uprawach ziemniaków, kukurydzy, ryżu, sorga, bawełny i herbaty [275] i jest herbicydem szybko przemieszczającym się w roślinach akropetalnie, co potwierdzono [363], badając związek znaczony ^{14}C .

Własności insektycydalne mają isoxathion oraz tzw. E-357, który jest 2-dimetylokarbamilo-4-izoksazolin-3-onem. Oba te związki są używane jako środki działające kontaktowo na mszyce (*Aphis gossypii*, *Myzus persicae*) i inne szkodniki roślin uprawnych [349, 364].

Należy zaznaczyć, że przedstawione możliwości wykorzystania kwasów hydroksamowych jako pestycydów, szczególnie tych, które są przedmiotem zastrzeżeń patentowych, wymagają zawsze dodatkowych i starannych badań z uwzględnieniem zasad integrowanej ochrony roślin i środowiska.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] H. Lossen, Ann., 1869, **150**, 314.
- [2] W. Lossen, ibid., 1872, **161**, 347; 1875, **175**, 271, 313; 1877, **186**, 1; 1889, **252**, 170; 1894, **281**, 169.
- [3] L. H. Yale, Chem. Reviews, 1943, **33**, 209.
- [4] F. Mathis, Compt. rend., 1950, **231**, 357; Bull. Soc. chim. France, 1953, 0-9.
- [5] R. G. Arnold, J. A. Nelson i J. J. Verbane, Chem. Reviews, 1957, **57**, 47.
- [6] J. Fałęcki, Wiadomości Chem.
- [7] F. Mathis, R. Mathis-Noel, A. Chauveau i A. Munoz, Ann. Fac.-Science Univ.-Toulouse, 1963, 111.
- [8] R. T. Coutts, Can. J. Pharm. Sci., 1967, **1**, 27.
- [9] L. Bauer i O. Exner, Angew. Chem., 1974, **86**, 419; ibid., Int. Ed., 1974, **13**, 376.
- [10] O. Mikeš i J. Turkova, Chem. Listy, 1964, **58**, 65.
- [11] J. B. Neilands, Science, 1967, **156**, 1443; Inorganic Biochemistry, Ed. G. E. Horne, Elsevier N. Y., 1973, rozdz. 5.
- [12] H. Machr, Pure Appl. Chem., 1971, **28**, 603 i cytowana tamże literatura.
- [13] B. R. Byers i J. E. L. Arceneaux, *Microbial Transport and Utilization of Iron*, [w] *Microbial Iron Metabolism*, Ed. J. B. Neilands, Academic Press, New York 1974, str. 215.

- [14] T. Korzybski, Z. Kowszyk-Gindifer i W. Kuryłowicz, *Antybiotyki* t. I i II, PZWL, Warszawa 1978.
- [15] H. Maehr, *Antibiotics*, Amsterdam 1978, str. 521.
- [16] J. I. Willard i D. Penner, *Cyclic Hydroxamic Acid Formed in Plants*, [w] Residue Reviews Vol. 64, Springer Verlag, Berlin 1976 i cytowana tamże literatura.
- [17] A. I. Artemenko, E. K. Anufriev, I. V. Tikunova i O. Exner, *Žur. Prikl. Spektrosk.*, 1980, **33**, 131; *Chem. Abstr.*, 1981, **94**, 46316.
- [18] D. Burk i C. K. Horner, *Naturwissenschaften*, 1935, **23**, 259.
- [19] A. I. Virtanen i M. Hakala, *Acta Chem. Scand.*, 1949, **3**, 1044; T. Hofman, H. Lees, *Biochem. J.*, 1953, **54**, 579.
- [20] M. Frashëri, *Bul. Shtëtor Tiranes*, Ser. Shkencet Natyrore, 1963, **17**, 3; *Chem. Zentr.*, 1965, 46-1438.
- [21] C. Chabrolin, *Compt. rend.*, 1943, **216**, 79; *Chem. Abstr.*, 1944, **38**, 2693.
- [22] A. I. Virtanen, *Ann. Acad. Sci. Fennicae*, Ser. AII. Chem., 1952, 43.
- [23] B. A. Fry, *Biochem. J.*, 1955, **59**, 579; *Chem. Zentr.*, 1955, 10053.
- [24] H. R. Whiteley, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1953, **39**, 772; *Chem. Abstr.*, 1954, **48**, 4025.
- [25] T. Kimura, *J. Biochemistry (Tokyo)*, 1959, **46**, 1399; *Chem. Zentr.*, 1953, 8602.
- [26] A. I. Virtanen i A. M. Berg, *Acta Chem. Scand.*, 1951, **5**, 909; S. Black i N. M. Gray, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **75**, 2271.
- [27] A. I. Virtanen i N. A. Saris, *Suomen Kem.*, B, 1956, **29**, 106; T. J. Trust, N. F. Millis, *Enzymologie*, 1971, **40**, 163; *Chem. Abstr.*, 1971, **75**, 1647.
- [28] W. H. Elliott, *Nature*, 1948, **161**, 128; *ibid.* 1953, **201**, 661.
- [29] L. Levintow i A. Meister, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 3039.
- [30] G. Dénes, *Experientia*, 1953, **9**, 24; *Chem. Abstr.*, 1953, **47**, 3891.
- [31] G. C. Webster i J. E. Varner, *J. Biol. Chem.*, 1955, **215**, 91; *Chem. Zentr.*, 1956, 7839.
- [32] A. M. Kuzini R. Ja. Školnik, *Dokl. AN SSSR*, 1949, **65**, 527; *Chem. Abstr.*, 1950, **44**, 10817.
- [33] P. F. Hirsch i N. O. Kaplan, *J. Biol. Chem.*, 1961, **236**, 926; *Chem. Zentr.*, 1962, 162.
- [34] R. Rends, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 1957, **33**, 1694; *Chem. Zentr.*, 1959, 14133.
- [35] F. Lipmann i L. C. Tutkova, *J. Biol. Chem.*, 1945, **161**, 415; *Biochim. Biophys. Acta*, 1950, **4**, 301.
- [36] F. Bergmann i M. Wurzel, *Biochim. Biophys. Acta*, 1953, **12**, 412.
- [37] G. Popjak i A. Tietz, *Biochim. J.*, 1954, **57**, 14; *Chem. Zentr.*, 1955, 10773.
- [38] A. Tietz i G. Popjak, *Biochem. J.*, 1955, **60**, 155; *Chem. Zentr.*, 1956, 11204.
- [39] G. Ailhand, L. Sarda i P. Desmielle, *Biochim. Biophys. Acta*, 1962, **59**, 261; *Chem. Zentr.*, 1963, 15101.
- [40] E. Khedouri i A. Meister, *J. Biol. Chemistry*, 1965, **240**, 3357; *Chem. Zentr.*, 1966, 38-1357.
- [41] H. B. Collier, P. F. Solvonuk, *Biochim. Biophys. Acta*, 1955, **16**, 583; *Chem. Zentr.*, 1957, 2239.
- [42] K. Slavik, *Chem. Listy*, 1951, **45**, 275, 419.
- [43] R. B. Johnston, M. J. Mycekova i J. S. Fruton, *J. Biol. Chem.*, 1950, **185**, 629.

- [44] J. A. Miller, C. S. Wyatt, E. C. Miller i H. A. Hartman, *Cancer Res.*, 1961, **21**, 1465.
- [45] J. W. Cramer, J. A. Miller i E. C. Miller, *J. Biol. Chem.*, 1960, **235**, 885.
- [46] H. R. Gutmann, S. B. Galitski i W. A. Foley, *Cancer Res.*, 1967, **27**, 1443; *Chem. Zentr.*, 1969, 19-1242.
- [47] J. H. Weisburger i E. K. Weisburger, *Pharmacol. Rev.*, 1973, **25**, 1.
- [48] E. A. Kaczka, C. O. Gitterman, E. L. Dulaney i K. Folkers, *Biochemistry*, 1962, **1**, 340.
- [49] Patent brytyjski, 968417; *Chem. Zentr.*, 1967, 6-3156.
- [50] C. O. Gitterman, E. L. Dulaney, E. A. Kaczka, D. Hendlin i H. B. Woodruff, *Proc. Soc. Exp. Biol. Medic.*, 1961, **109**, 852.
- [51] J. L. Mego, *Biochim. Biophys. Acta*, 1964, **79**, 221; *Chem. Zentr.*, 1966, 1336.
- [52] R. A. Gray, G. W. Gauger, E. L. Dulaney, E. A. Kaczka i H. B. Woodruff, *Plant Physiol.*, 1964, **39**, 204.
- [53] Amchem Products, Inc., Leaflet on „Amchem 61-265”, 1964.
- [54] M. D. Hatch, *Phytochemistry*, 1967, **6**, 115.
- [55] C. Roux i C. Horwath, *Compt. rend., Soc. biol.*, 1970, **164**, 1919; *Chem. Abstr.*, 1971, **75**, 86755.
- [56] M. Bellendo, C. Frattini i C. M. Nano, *Farmaco, Ed. Sci.*, 1976, **31**, 169; *Ref. Žur. Chimia*, 1976, 17Ž132.
- [57] Patent izraelski (AS), 16883; *Chem. Zentr.*, 1964, 17-2224; Patent USA, 3202700; *ibid.*, 1968, 8-3064.
- [58] H. A. Whaley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 3767.
- [59] T. F. Emery, *Biochemistry*, 1965, **4**, 1410.
- [60] J. M. Sayer i T. F. Emery, *Biochemistry*, 1968, **7**, 184.
- [61] F. Gibson i D. I. Magrath, *Biochim. Biophys. Acta*, 1969, **192**, 175; *Chem. Abstr.*, 1970, **70**, 29011.
- [62] K. B. Mullis, J. R. Pollack i J. B. Neilands, *Biochemistry*, 1971, **10**, 1071.
- [63] B. R. Byers, M. V. Powell i C. E. Lankford, *J. Bacteriol.*, 1967, **93**, 286.
- [64] A. H. Haydon, W. B. Davis, J. E. L. Arceneaux i B. R. Byers, *ibid.*, 1973, **115**, 912.
- [65] J. E. L. Arceneaux, W. B. Davis, D. N. Downar, A. H. Haydon i B. R. Byers, *ibid.*, 1973, **115**, 919.
- [66] H. Bickel, G. E. Hall, W. Keller-Schierlein, V. Prelog, E. Vischer i A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, 1960, **43**, 653.
- [67] H. Bickel, G. E. Hall i W. Keller-Schierlein, *ibid.*, 1960, **43**, 2129.
- [68] Patent brytyjski, 999583; *Chem. Zentr.*, 1967, 24-1743.
- [69] J. K. Podlewski i A. Chwalibogowska-Podlowska, *Leki współczesnej terapii*, PZWL, Warszawa 1977.
- [70] B. Monzyk i A. L. Crumbliss, *Inorganica Chimica Acta*, 1981, **55**, 5L; *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, **101**, 6203.
- [71] J. E. L. Arceneaux i B. R. Byers, *J. Bacteriol.*, 1977, **129**, 1639.
- [72] N. Tsuji, M. Kobayashi, K. Nagashima, Y. Wakisake i K. Koizumi, *J. Antibiot.*, 1976, **29**, 1.
- [73] J. J. Gordon, B. K. Kelly i G. A. Miller, *Nature*, 1962, **195**, 701.
- [74] N. Tsuji i M. Kobayashi, *J. Antibiot.*, 1978, **31**, 939.
- [75] Patent brytyjski, 1028921; Patent USA, 3240787; *Chem. Zentr.*, 1968, 46-1695.
- [76] J. J. Gordon, J. P. Devlin, A. J. East, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, D. E. Wright i L. Ninet, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1975, 819.
- [77] C. L. Atkin i J. B. Neilands, *Biochemistry*, 1968, **7**, 3734.

- [78] H. Dieckmann, Arch. Mikrobiol., 1970, **73**, 65.
- [79] H. A. Ahers i J. B. Neilands, Biol. Oxid. Nitrogen, Proc. Int. Symp., 2nd 1977, p.429; Chem. Abstr., 1978, **89**, 56127.
- [80] C. J. Carrano i K. N. Raymond, J. C. S. Chem. Commun., 1978, 501.
- [81] Anonym, Chem. Eng. News, 1977, **55**, 24(18).
- [82] G. A. Snow, Bacteriol. Rev., 1970, **34**, 99.
- [83] Y. Egawa, K. Umino, Y. Ito i T. Okuda, J. Antibiotics, 1971, **24**, 124.
- [84] R. Björkman, [w] *The Biology and Chemistry of the Cruciferae*, Eds. J. G. Vougham et al., Academic Press, London 1976.
- [85] R. Gmelin i A. I. Virtanen, Acta Chem. Scand., 1962, **16**, 1378.
- [86] S. Gronowitz, L. Svensson i R. Ohlson, J. Agr. Food. Chem., 1978, **26**, 897.
- [87] M. E. Daxenbichler, S. H. VanEtten i P. H. Williams, ibid., 1979, **27**, 34.
- [88] V. Gil i A. I. MacLeod, Progr. Flavour Res. Proc. 2nd Wuerman Flavour Res. Symp., Norwich 1978, London 1979, 281; Ref. Žur. Chimia, 1981, 12E13.
- [89] O. Olsen i H. Sørensen, J. Agr. Food Chem., 1980, **28**, 40.
- [90] M. Kutacek, R. Bulgakov i K. Oplistolova, Biol. Plantarum [Praha], 1966, **8**, 252.
- [91] A. I. Virtanen, Brauwissenschaft, 1961, **14**, 98; Suomen Kem., 1961, **B34**, 29.
- [92] J. I. Willard i D. Penner, *Benzoxazinones: Cyclic hydroxamic acids found in plants*, [w] *Residual Reviews*, Eds. F. A. i J. D. Gunther, Vol. 64, Springer Verlag, Berlin 1976.
- [93] A. I. Virtanen i O. Wahlroos, Suomen Kem., 1959, **B32**, 139; J. Pharm. Sci., 1963, **52**, 713; Chem. Zentr., 1964, 36-1141.
- [94] A. I. Virtanen i P. K. Hietala, Suomen Kem., 1959, **B32**, 252.
- [95] P. K. Hietala i A. I. Virtanen, Acta Chem. Scand., 1960, **14**, 502.
- [96] R. H. Hamilton, R. S. Bandurski i W. H. Reuch, Cereal Chem., 1962, **39**, 107.
- [97] C. L. Tipton, J. A. Klun, R. R. Husted i M. Pierson, Biochemistry, 1967, **6**, 2866.
- [98] H. E. Gahagan i R. O. Mumma, Phytochemistry, 1967, **6**, 1441; Chem. Zentr., 1969, 17-1410.
- [99] G. L. Lammourex, R. H. Shimabukuro, H. R. Swanson i D. S. Frear, J. Agr. Food Chem., 1970, **18**, 89.
- [100] J. Hofman i O. Hofmanova, Eur. J. Biochem., 1969, **8**, 109; Chem. Abstr., 1969, **70**, 84939.
- [101] J. Hofman, O. Hofmanova i V. Hanuš, Tetrahedron Letters, 1970, 3213.
- [102] J. A. Klun, C. L. Tipton, J. F. Robinson, D. L. Ostrem i M. Beroza, J. Agr. Food Chem., 1970, **18**, 663.
- [103] J. Hofman i O. Hofmanova, Phytochemistry, 1971, **10**, 1441.
- [104] J. E. Reimann i R. U. Byerrum, Tetrahedron Letters, 1964, 211.
- [105] J. C. MacDonald, J. Biol. Chem., 1961, **236**, 512.
- [106] Anonym, Nachr. Chem. Technik, 1961, **9**, 326.
- [107] W. Roth i E. Knüsli, Experientia, 1961, **17**, 312.
- [108] J. Huster, Vierteljahrsschr. Naturforsch. Ges. Zurich, 1967, **112**, 143; Chem. Abstr., 1968, **68**, 94822.
- [109] C. L. Tipton, R. R. Husted i F.H.-C. Tsao, J. Agr. Food Chem., 1971, **19**, 484.
- [110] W. Brandes i R. Heitefus, Phytopath. Z., 1971, **72**, 34.
- [111] S. D. Bech i E. E. Snüssman, Ann. Entomol. Soc. Amer., 1961, **54**, 53.

- [112] J. A. Klun i T. A. Brindley, *J. Econ. Entomol.*, 1966, **59**, 711.
- [113] J. A. Klun i J. F. Robinson, *ibid.*, 1969, **62**, 214.
- [114] J. A. Klun, [w] *Proc. Summer Inst. Biol. Control Plants Insects and Diseases*, Eds. F. G. Maxwell, F. A. Harris, Univ. Press of Miss, Jackson 1974, str. 463.
- [115] J. F. Robinson, J. A. Klun i T. A. Brindley, *J. Econ. Entomol.*, 1978, **71**, 461.
- [116] E. Honkanen i A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.*, 1960, **14**, 1214.
- [117] Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, M. Nagao, Y. Takahashi i T. Sugimura, *Mutat. Res.*, 1979, **66**, 191; *Chem. Abstr.*, 1979, **90**, 181260.
- [118] R. M. Conture, D. G. Routley i G. M. Dunn, *Physiol. Plant Pathol.*, 1971, **1**, 515; *ibid.*, 1972, **76**, 82044.
- [119] M. A. Elnaghy i P. Linko, *Physiol. Plantarum*, 1962, **15**, 764; *Chem. Zentr.*, 1964, 29-1270.
- [120] Z. Borecki, E. Czerwińska, Z. Eckstein i R. Kowalik, *Chemiczne środki grzybobójcze (fungicydy)*, PWRiL, Warszawa 1965, str. 264.
- [121] Patent brytyjski, 1037893 (uzupełn. do 1021513); *Chem. Zentr.*, 1968, 43-3073 (*ibid.*, 1968, 2-1660).
- [122] E. C. White i J. H. Hill, *J. Bacteriol.*, 1943, **45**, 433.
- [123] W. L. Lott i E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 70; E. Shaw i N. McDowell, *ibid.*, 1949, **71**, 1691.
- [124] G. Dunn, J. J. Gallagher i F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, 1949, 126; W. D. C. Ramsay i F. S. Spring, *ibid.*, 1950, 3409.
- [125] T. Urbański, *Przemysł Chem.*, 1949, **28**, 457; *Nature*, 150, **166**, 267.
- [126] E. Wolpert, A. F. Hofmann i W. H. J. Summerskill, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1971, **136**, 592; *Chem. Abstr.*, 1972, **74**, 74942.
- [127] N. K. Kočetkov, E. I. Budovskij i V. D. Domkin, *Chim. Prir. Soed.*, 1968, **4**, 230; *Chem. Abstr.*, 1969, **70**, 58206.
- [128] C. P. DeSousa, E. Boyland i R. Nevy, *Nature*, 1965, **206**, 688.
- [129] A. Bendich, E. Borenfreund, G. C. Korngold i M. Krim, *Fed. Proc.*, 1963, **22**, 582; cyt. według [131].
- [130] E. Boyland, R. Nevy, K. S. Peggia i K. Williamsom, *Biochem. J.*, 1963, **89**, 113.
- [131] B. Stearns, K. A. Losee i J. Bernstein, *J. Med. Chem.*, 1963, **6**, 201.
- [132] R. L. P. Adams, R. Abrams i I. Lieberman, *J. Biol. Chem.*, 1966, **241**, 903.
- [133] G. R. Gale, *Biochem. Pharmacol.*, 1968, **17**, 235.
- [134] Patent USA, 3166587; *Chem. Zentr.*, 1967, 15-3178.
- [135] W. G. Thurman, *Cancer Chemother. Res.*, 1964, **40**, 1; C. W. Young, G. S. Schochetman, S. Hodas i M. E. Balis, *Cancer Res.*, 1967, **27**, 535.
- [136] W. N. Fishbein, T. S. Winter i J. D. Dawidson, *J. Biol. Chem.*, 1965, **240**, 2402; *Chem. Zentr.*, 1967, 48-1243; W. N. Fishbein i P. P. Carbone, *J. Biol. Chem.*, 1965, **240**, 2407; *Chem. Zentr.*, 1967, 48-1244.
- [137] A. Goldstein, L. Aronow i S. M. Kalman, *Principles of Drug Action*, New York 1969, str. 691.
- [138] H. Kitagawa, S. Yoshida, M. Abe, Wei-chin Chen i T. Arai, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1965, **85**, 860; *Chem. Zentr.*, 1967, 13-1436.
- [139] Patent szwajcarski, 371129, 371456; *Chem. Zentr.*, 1966, 5-1712; USA, 3060185; *ibid.*, 1964, 52-1529.
- [140] H. Kitagawa, S. Yoshida, M. Abe i Y. Fukunda, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1965, **85**, 1012, 1017; *Chem. Zentr.*, 1967, 37-1555, 1556.

- [141] F. M. Berger, J. F. Douglas, B. J. Ludwig i S. Margolin, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1963, **114**, 337; *Chem. Zentr.*, 1964, 37-1527.
- [142] Patent USA, 3280171; *Chem. Zentr.*, 1968, 24-1767.
- [143] Patent brytyjski 983661; *ibid.*, 1967, 33-1821.
- [144] Patent USA, 3342678; *Chem. Abstr.*, 1968, **68**, 77967.
- [145] G. R. Gale i J. E. Hawkins, *Am. Rev. Respir. Diseases*, 1965, **92**, 642.
- [146] Patent belgijski, 878836; *Chem. Abstr.*, 1980, **93**, 7677.
- [147] Patent japoński (zgłosz.), 80 113636; *Ref. Žur. Chimia*, 1981, 3010P.
- [148] Patent USA, 4256765; *ibid.*, 1981, 21011P.
- [149] M. Kisumi, S. Komatsubara, M. Suguirai i I. Chibeta, *J. Bacteriol.*, 1971, **107**, 741; *Chem. Abstr.*, 1971, **75**, 137933.
- [150] R. T. Coutts, K. K. Midha i K. Prasad, *J. Medicinal Chem.*, 1969, **12**, 940.
- [151] R. T. Coutts, J. W. Hubbard, K. K. Midha i K. Prasad, *J. Pharm. Sci.*, 1971, **60**, 28.
- [152] G. R. Gale, *Cancer Res.*, 1966, **26**, 2340; *Chem. Zentr.*, 1968, 23-1490.
- [153] G. R. Gale, *J. Natl. Cancer Res. Inst.*, 1967, **38**, 51.
- [154] J. B. Hynes, G. R. Gale, L. M. Atkins, D. M. Cline i K. F. Hill, *J. Medicinal Chem.*, 1973, **16**, 576.
- [155] M. Miura, H. Hirano, K. Kakizawa, A. Morita, T. Uetani i K. Yamada, *Prog. Antimicrob. Anticancer Chemother.*, *Proc. Int. Congres Chemother.*, 6th, 1969, **2**, 170; *Chem. Abstr.*, 1971, **74**, 86202.
- [156] Patent japoński 6920336; *Chem. Abstr.*, 1969, **71**, 112660.
- [157] Patent francuski (zgłosz.), 2444023; *Ref. Žur. Chimia*, 1981, 20 074P.
- [158] Patent holenderski, 66 11758; *Chem. Abstr.*, 1968, **68**, 77969.
- [159] R. T. Major i K. W. Ohly, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1961, **4**, 317.
- [160] Patent RFN (DAS), 1150090; *Chem. Zentr.*, 1964, 40-1527; USA, 3027407; *ibid.*, 1964, 23-1606.
- [161] Patent USA, 3804888; *Ref. Žur. Chimia*, 1975, 4037P; 3839580, *ibid.*, 1975, 13068P; 3787569; *ibid.*, 1975, 1037P; 4083996; *ibid.*, 1979, 20 100P.
- [162] Patent japoński (zgłosz.), 77 67078, 77 67077; *Ref. Žur. Chimia*, 1978, 220125P, 220126P; 77 16988; *ibid.*, 1978 15070P.
- [163] K. Munakata, S. Tanaka i S. Toyoshima, *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, **28**, 2045; *Chem. Abstr.*, 1981, **94**, 46920.
- [164] A. Papadeki-Valiraki, G. Tratsas, D. Varonos i A. Delitheos, *Ann. Pharm. France*, 1974, **32**, 133; *Ref. Žur. Chimia*, 1974, 24Ž270.
- [165] Patent austriacki, 277212; *Ref. Žur. Chimia*, 1971, 5N311P.
- [166] Patent szwajcarski, 550146; *ibid.*, 1975, 1036P.
- [167] Patent japoński (zgłosz.), 80 62050; *ibid.*, 1981, 17047P.
- [168] Patent japoński (zgłosz.), 79 36229; *ibid.*, 1980, 4069P.
- [169] Patent australijski, 494131; *ibid.*, 1979, 18083P; Patent RFN (DOS), 2400531; *Chem. Abstr.*, 1974, **81**, 120272.
- [170] H. Kehl, K. Fountain i T. Early, *Arzneimit.-Forschung*, 1978, **28**, 2087.
- [171] Patent USA, 4083864; *Ref. Žur. Chimia*, 1979, 2076P.
- [172] Patent hiszpański, 468817; *Chem. Abstr.*, 1979, **90**, 186627.
- [173] N. P. Buu-Hoi, G. Lambelin, C. L. Gillet, C. Lepoivre i J. Thiriaux, G. Mees, *Nature*, 1966, **211**, 752.
- [174] N. P. Buu-Hoi, C. L. Gillet, M. Gautier, J. Thiriaux, G. Lambelin i G. Mees, *Chim. Ther.*, 1967, **2**, 39; *Chem. Abstr.*, 1967, **67**, 32435.
- [175] G. Lambelin, N. P. Buu-Hoi, G. Mees, J. Thiriaux i M. Huriaux, *Med. Pharmac. Exp.*, 1966, **15**, 545; *Chem. Zentr.*, 1968, 27-2776.

- [176] G. Lambelin, N. P. Buu-Hoï, H. Brouilhet, M. Gauthier, C. Gillet, J. Roba i J. Thiriaux, *Arzneimit.-Forschung*, 1968, **18**, 1404.
- [177] H. Bloch-Michel i M. Parrot, *Therapie*, 1970, **25**, 969; *Chem. Abstr.*, 1971, **74**, 41058.
- [178] G. Henkler, M. Klotzbach, H. Koch, W. Müller i J. Richter, *Die Pharmazie*, 1979, **34**, 609.
- [179] M. Shapero i C. Wilson, *Brit. J. Pharmacol.*, 1966, **26**, 41.
- [180] I. Zugravescu, M. Petrovanu i Gr. Teodorovici, *An. Stiinto, Univ. „Al. I. Cuza”*, Iasi Sect. I [N.S.], 1961, **7**, 175; *Chem. Zentr.*, 1966, 31-0839.
- [181] N. P. Buu-Hoï, C. L. Gillet, G. E. Lambelin, J. L. Roba i J. E. Thiriaux, *J. Medicinal Chem.*, 1970, **13**, 24.
- [182] Patent belgijski, 701983; *Ref. Žur. Chimia*, 1972, 5N311P.
- [183] Patent USA, 3072701; *Chem. Zentr.*, 1967, 10-1821.
- [184] Patent kanadyjski, 693253; *ibid.*, 1967, 10-2756.
- [185] T. Urbański, *Nature*, 1950, **166**, 267; *Gruźlica*, 1950, **18**, 203.
- [186] N. P. Buu-Hoï, N. Dat Xuong i N. Noang Nam, *Compt. rend.*, 1953, **256**, 635.
- [187] T. Urbański, S. Hornung, S. Šlopek i J. Venulet, *Nature*, 1952, **170**, 753.
- [188] M. Buraczewska i W. Manowska, *Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III*, 1955, **3**, 487.
- [189] S. Hornung i M. Polonczyk, T. Rapp, *Gruźlica*, 1956, **24**, 335.
- [190] R. Křivinkai K. Styblo, *Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III*, 1957, **5**, 355.
- [191] J. Lowenthal, *Nature*, 1954, **174**, 36.
- [192] W. M. McIsaac i R. T. Williams, *Biochem. J.*, 1956, **62**, 230; *Chem. Zentr.*, 1956, 8965.
- [193] W. M. McIsaac i R. T. Williams, *Biochem. J.*, 1957, **66**, 369; *Chem. Zentr.*, 1958, 786.
- [194] W. Johnson, E. Maszkiewicz, R. Jasmin i G. Coste, *Am. Rev. Respirat. Diseases*, 1961, **84**, 872.
- [195] A. Czyżyk i T. Urbański, *Nature*, 1963, **197**, 381.
- [196] A. Czyżyk, A. Ostaszyński, H. Plenkiewicz, Z. Szczepanik i T. Urbański, *Arzneimit.-Forschung*, 1972, **22**, 465.
- [197] H. Halweg i P. Krakówka, *Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III*, 1955, **3**, 437; *Gruźlica*, 1956, **24**, 233.
- [198] J. Alkiewicz, Z. Eckstein, H. Halweg, P. Krakówka i T. Urbański, *Nature*, 1957, **180**, 1204.
- [199] T. Chęciński i R. Dąbkowski, *The Lancet*, 1961, 1352.
- [200] G. R. Gale, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1966, **122**, 1236.
- [201] G. R. Gale i J. B. Hynes, *J. Medicinal Chem.*, 1968, **11**, 191.
- [202] G. R. Gale, J. B. Hynes i B. Smith, *ibid.*, 1970, **13**, 571.
- [203] B. Van't Riet, G. L. Wampler i H. L. Elford, *ibid.*, 1979, **22**, 589.
- [204] F. R. Oppendoes i P. Borst, *Biochem. Parasites Host-Parasite Relations, Proc. Int. Symp.*, 2nd, 1976, p.509; *Chem. Abstr.*, 1977, **87**, 111005.
- [205] D. A. Evans i M. F. Holland, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1978, **72**, 203; *Chem. Abstr.*, 1978, **89**, 71008.
- [206] T. Urbański, S. Malinowski, L. Zakrzewski i H. Piotrowska, *Roczniki Chem.*, 1953, **27**, 47.
- [207] T. Urbański, *Gruźlica*, 1953, **21**, 721.
- [208] T. Urbański, C. Belżceki, B. Chechelska, B. Chylińska, H. Dąbrowska, J. Fałęcki, D. Gürne, L. Halski, S. Malinowski, B. Serafinowa, J. Ży-

- towski, S. Šlopek, I. Kamieńska, J. Venulet, M. Janowiec, K. Jakimowska, A. Urbańska i A. Kuźniecowa, *Gruźlica*, 1958, **26**, 889.
- [209] M. L. Hoeffle, L. T. Blonin, H. A. DeWald, A. Holmes i D. Williams, *J. Medicinal Chem.*, 1968, **11**, 970.
- [210] Patent brytyjski, 1000807; *Chem. Zentr.*, 1967, 8-1771.
- [211] V. K. Daukšas, V. A. Kubečjus i Z. A. Šaltite, *Sintez i izuč. fiziolog. aktiv. veščestv*, Vilnius 1980, 48; *Ref. Žur. Chimia*, 1981, 14Ž128.
- [212] M. Shapero i C. Wilson, *Brit. J. Pharmacol.*, 1966, **26**, 41.
- [213] J. B. Hynes, *J. Medicinal Chem.*, 1970, **13**, 1235.
- [214] Patent japoński, 67 24578; *Chem. Abstr.*, 1969, **70**, 11330.
- [215] Patent francuski [M] 7163; *Ref. Žur. Chimia*, 1971, 14N577P.
- [216] D. H. Moore, J. G. Cannon, W. M. McIsaac i B. T. Ho, *J. Medicinal Chem.*, 1969, **12**, 45.
- [217] Patent SSSR, 740775; *Ref. Žur. Chimia*, 1980, 22099P.
- [218] Patent japoński (zgłosz.), 80 31022; *ibid.*, 1981, 8079P.
- [219] N. P. Bun-Hoi, P. Jacquignon i E. Perin, *Arzneimit.-Forschung*, 1964, **14**, 1248.
- [220] Patent austriacki, 252946; *Chem. Zentr.*, 1969, 7-1395.
- [221] Patent brytyjski, 1221393; *ibid.*, 1971, **75**, 20210.
- [222] F. Hobbiger, *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 1955, **10**, 356; *Chem. Zentr.*, 1957, 2238.
- [223] Patent RFN (DOS), 27086646; *Chem. Abstr.*, 1978, **89**, 109091.
- [224] Patent francuski (zgłosz.), 2465481; *Ref. Žur. Chimia*, 1982, 140127P.
- [225] Patent RFN (DOS), 2008332; *Chem. Abstr.*, 1971, **75**, 151668.
- [226] Patent USA, 4186133; *Ref. Žur. Chimia*, 1980, 190120P.
- [227] Patent japoński, 79 119456; *Chem. Abstr.*, 1980, **92**, 58609.
- [228] Patent połafrykański, 68 04925; *ibid.*, 1969, **71**, 112944.
- [229] K. G. Cunningham, G. T. Newbold, F. S. Spring i J. Stark, *J. Chem. Soc.*, 1949, 209.
- [230] A. L. Davis, L. K. Hulme, G. T. Wilson i T. J. McCord, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1978, **13**, 542; *Chem. Abstr.*, 1978, **89**, 100763.
- [231] H. Taniyama, B. Yasui, H. Uchida i Y. Okunda, *J. Pharm. Soc. Japan*, 1961, **81**, 431.
- [232] J. S. Waid i K. B. Pugh, *Chem. & Ind.*, 1967, 71.
- [233] Patent japoński (zgłosz.), 77 21325; *Chem. Abstr.*, 1977, **87**, 113115.
- [234] Patent japoński (zgłosz.), 78 99325; *ibid.*, 1979, **90**, 34986.
- [235] Patent japoński (zgłosz.), 80 120543; *Ref. Žur. Chimia*, 1982, 50441P.
- [236] Patent francuski, 1161397; *Chem. Zentr.*, 1959, 13319.
- [237] Patent USA, 3632764; *Chem. Abstr.*, 1972, **76**, 122965.
- [238] Patent japoński, 67 10485, 67 10486; *ibid.*, 1967, **67**, 99669, 99672.
- [239] Patent brytyjski, 1005803; *Chem. Zentr.*, 1967, 31-2945.
- [240] E. B. Dolberg i T. V. Veretennikova, *Žur. Prikl. Chimii*, 1972, **45**, 931.
- [241] Patent SSSR, 287930; *Chem. Abstr.*, 1971, **74**, 124886.
- [242] V. E. Krivenčuk i V. E. Petrunkin, *Chim. Farmaceut. Žur.*, 1973, **7**, 13; *Ref. Žur. Chimia*, 1973, 14Ž214.
- [243] Ju. S. Kagan, N. V. Kolišareva, L. M. Sosinovič i V. E. Krivenčuk, *Farmakol. Toksikol.*, 1975, **38**, 294; *Chem. Abstr.*, 1975, **83**, 109534.
- [244] R. A. Kenlay, R. A. Howd, C. W. Mosher i J. S. Winterle, *J. Medicinal Chem.*, 1981, **24**, 1124.
- [245] Patent USA, 3459866; *Chem. Abstr.*, 1969, **71**, 90884.

- [246] Patent USA, 3752841; Ref. *Žur. Chimia*, 1974, 14N629P.
- [247] J. J. K. Boulton, C. B. C. Boyce, P. J. Jensen i R. F. Jones, *Pestic. Sci.*, 1971, **2**, 10.
- [248] G. A. Roodhans i N. B. Joy, *Meded. Rijksfac. Landbouwwet. Gent*, 1968, **33**, 833.
- [249] Patent USA, 4138422; Ref. *Žur. Chimia*, 1979, 210380P.
- [250] S. A. Roslavceva, S. A. Lužnova i K. V. Lebedeva, *Chim. Selskochoz.*, 1971, **9**, 554.
- [251] R. H. Bromilov, K. J. Baeker, M. A. H. Freeman i K. Görög, *Pestic. Sci.*, 1980, **11**, 371.
- [252] N. G. M. Hague i B. F. Pain, *Pestic. Sci.*, 1973, **4**, 459.
- [253] F. Bucholzer, J. Drabek i V. Flück, *Meded. Fac. Landbouwwetensch. Rijksuniv. Gent*, 1980, **45**, 649.
- [254] Patent USA, 4256655; Ref. *Žur. Chimia*, 1982, 20347P.
- [255] E. G. Gemrich, B. L. Lee, S. J. Nelson i V. L. Rizzo, *J. Agr. Food Chem.*, 1978, **26**, 391.
- [256] F. E. Dutton, E. G. Gemrich, L. Lee, S. J. Nelson, P. H. Parham i W. J. Seaman, *J. Agr. Food Chem.*, 1981, **29**, 1111.
- [257] — *ibid.*, 1981, **29**, 1114.
- [258] Patent USA, 4146618; Ref. *Žur. Chimia*, 1979, 220367P.
- [259] Patent USA, 4198427; *ibid.*, 1981, 30382P.
- [260] Patent japoński (zgłosz.), 8059161; *ibid.*, 1981, 150335P.
- [261] Patent japoński, 78 87330; *ibid.*, 1979, 120483P.
- [262] Patent SSSR, 175347 (21.09.1965).
- [263] Patent brytyjski, 1017975; *Chem. Zentr.*, 1967, 39-2868; 1060135; *ibid.*, 1969, 6-2188.
- [264] Patent SSSR, 173065; *ibid.*, 1968, 39-3105.
- [265] Ju. A. Baskakov, T. V. Gorskaja, P. V. Tibanov, G. S. Švindlerman i A. F. Vasiliew, *Žur. Org. Chimii*, 1967, **3**, 112.
- [266] Patent SSSR, 710545; Ref. *Žur. Chimia*, 1980, 160343P.
- [267] Patent SSSR, 126690; *Chem. Zentr.*, 1963, 18228.
- [268] Patent SSSR, 184835 (30.07.1966).
- [269] L. A. Bakumenko i Ju. A. Baskakov, *Chlopkovodstvo*, 1967, **17**, 30.
- [270] R. Wegler i L. Eue, *Herbizide*, [w] *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Ed. R. Wegler, Vol. 5, Springer Verlag 1977, Berlin, str. 137, rejestr patentów 1969-1976, str. 437.
- [271] W. Perkow, *Wirksubstanzen der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Berlin 1971/1979.
- [272] K. Härtel, *Meded. Landbouwhogesch. Opzoekingsstn. Gent*, 1962, **27**, 1275.
- [273] K. Homburg i F. M. Smit, *Z. Pflanzenkrah. Pflanzenschute, Sondh. II*, 1963, 145.
- [274] O. Scherer, G. Hoerlein i K. Härtel, *Angew. Chem.*, 1963, **75**, 851; H. Meier-Bode i K. Härtel, *Residue Reviews*, 1981, **77**, 1-364.
- [275] *Herbicide Handbook*, WSSA, Champeign, Illinois, 3th Edition, 1974.
- [276] Patent szwajcarski, 488400; Ref. *Žur. Chimia*, 1975, 130499P.
- [277] Patent USA, 4123256; *ibid.*, 1979, 130436P; japoński (zgłosz.), 79 103838; *ibid.*, 1980, 130367P; japoński (zgłosz.), 79 103837; *ibid.*, 1980, 130366P.
- [278] Patent japoński (zgłosz.), 80 31051; Ref. *Žur. Chimia*, 1981, 80298P; japoński, 81 2552; *ibid.*, 1982, 40419P.
- [279] Patent USA, 4129436; *ibid.*, 1979, 160376P; japoński (zgłoszenie), 78 108947;

- ibid., 1979, 130434P; japoński (zgłosz.), 79 141749; ibid., 1980, 170314P; USA, 4221816; ibid., 1981, 100338P.
- [280] Patent japoński (zgłosz.), 79 117436; ibid., 1980, 130370P; japoński (zgłosz.), 79 122251; ibid., 1980, 180312P.
- [281] Patent japoński (zgłosz.), 79 151947; ibid., 1980, 220371P.
- [282] W. J. Pyne, S. S. Szabo i R. E. Holm, J. Agr. Food Chem., 1979, **27**, 537.
- [283] Z. Eckstein, H. Halweg, P. Krakówka i T. Urbański, Bull. Acad. Polon. Sci. Cl. III., 1958, **6**, 235; Med. Dośw. Mikrobiologia, 1958, 487.
- [284] Z. Eckstein i T. Urbański, Przemysł Chem., 1956, **35**, 640; Bull. Acad. Polon. Sci., Cl. III., 1956, **4**, 627.
- [285] Z. Eckstein i E. Czerwińska, Przemysł Chem., 1959, **38**, 213; Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1959, **7**, 223.
- [286] Z. Eckstein i J. Tolak, Przemysł Chem., 1963, **42**, 625; Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1963, **11**, 671.
- [287] Z. Eckstein i J. Potocki, Przemysł Chem., 1963, **42**, 214; Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1963, **11**, 117.
- [288] E. Czerwińska, Z. Eckstein, Z. Ejmocki, R. Kowalik, J. Potocki, W. Sobótka i E. Żukowski, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1961, **9**, 525.
- [289] Z. Eckstein i R. Kowalik, Przemysł Chem., 1960, **39**, 756; Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1960, **8**, 467.
- [290] W. Dybezyńska i Z. Eckstein, Przemysł Chem., 1965, **44**, 76.
- [291] H. Domańska, W. Dybezyńska, E. Dyszer, K. Zimna i Z. Eckstein, ibid., 1967, **46**, 86.
- [292] E. Czerwińska, H. Domańska, Z. Eckstein, R. Kowalik i K. Smereczyński, Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. sci. chim., 1967, **15**, 71.
- [293] J. Arct, St. Byrdy, Z. Eckstein, M. Stec i A. Zarecki, ibid., 1966, **14**, 205.
- [294] J. Arct, E. Czerwińska, Z. Eckstein, Z. Ejmocki, R. Kowalik, W. Sobótka i E. Żukowski, Przemysł Chem., 1964, **43**, 332; Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1964, **12**, 465.
- [295] Z. Eckstein i H. Domańska, Meded. Landbouwhogensch. Opzoekingsst. Gent, 1965, **30**, 2007.
- [296] Z. Ejmocki i Z. Eckstein, Przemysł Chem., 1964, **43**, 260.
- [297] S. M. A. D. Zayed, I. Y. Mostafa i M. Farghaly, Z. Naturforsch., 1960, **216**, 180; Chem. Zentr., 1967, 2-1060.
- [298] I. Y. Mostafa, S. M. A. D. Zayed i M. Farghaly, Arch. Mikrobiol., 1967, **55**, 342; ibid., 1968, 22-1408.
- [299] S. M. A. D. Zayed, I. Y. Mostafa i M. Farghaly, Arch. Pharm., 1967, **300**, 526; Chem. Abstr., 1968, **68**, 77895.
- [300] S. M. A. D. Zayed i A. M. Fahny, Arch. Pharm., 1970, **303**, 933; Ref. Žur. Chimia, 1971, 7Ž313.
- [301] Z. Eckstein i M. Sak, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1966, **14**, 745.
- [302] Z. Eckstein, J. Plenkiewicz i M. Sak, Roczniki Chem., 1967, **41**, 493.
- [303] Z. Eckstein, Przemysł Chem., 1963, **42**, 10; ibid., 1968, **47**, 10.
- [304] M. Stec, St. Byrdy, Z. Ejmocki i Z. Eckstein, Meded. Rijksuniv. Landbouwwefensch. Gent, 1968, **33**, 1085.
- [305] M. Stec, *Ocena skuteczności biologicznej niektórych pochodnych kwasów aryloksyalkanokarboksylowych jako fungicydów o działaniu układowym*, Praca doktorska, AR w Krakowie, 1975.

- [306] Z. Eckstein, H. Domańska i M. Stec, Meded. Fac. Landbouww. Rijksuniv. Gent, 1976, **41**, 557.
- [307] H. Domańska, *Zależności aktywności biologicznej pochodnych typu amidów i estrów sacharozowych kwasów fenoksyocetowych od ich struktury chemicznej*, Praca habilitacyjna, SGGW, Warszawa 1967.
- [308] H. Domańska, S. Cudnoch, B. Aponowicz i Z. Eckstein, Meded. Rijksuniv. Landbouwwetensch. Gent, 1969, **34**, 990.
- [309] H. Domańska, J. Arct i Z. Eckstein, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1970, **18**, 503.
- [310] Patent japoński (zgłosz.), 77 15824; Chem. Abstr., 1977, **87**, 1180.
- [311] G. A. Buchanan, R. Dickens, E. R. Burns i R. M. McCormick, Proc. S. Weed Sci. Soc., 1969, **22**, 122; *ibid.*, 1970, **72**, 89129.
- [312] R. M. Dewlin i I. E. Demoranville, Proc. Northeast Weed Cont. Conf., 1970, **24**, 199.
- [313] Patent holenderski (Appl.), 69 13357; Chem. Abstr., 1970, **73**, 55795.
- [314] Patent USA, 3734711; Ref. Żur. Chimia, 1974, 9N424P.
- [315] Patent USA, 4218239; *ibid.*, 1981, 70373P.
- [316] K. Buraczewski, E. Czerwińska, Z. Eckstein, E. Grochowski, R. Kowalik i J. Plenkiewicz, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1964, **12**, 773.
- [317] S. Byrdy, Z. Eckstein, R. Kowalik i J. Plenkiewicz, Tetrahedron, Suppl. 1, 1964, **20**, 509.
- [318] Patent USA, 3591623; Ref. Żur. Chimia, 1972, 6N646P.
- [319] Patent francuski, 1601217; Chem. Abstr., 1971, **74**, 98853.
- [320] H. Halweg i P. Krakówka, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. sci. chim., 1959, **7**, 143.
- [321] D. E. H. Frear, Pesticide Index, Coll. Sci. Publishers, Pensylvania, 1965.
- [322] Patent USA, 2967194; Chem. Zentr., 1966, 33-2512.
- [323] Patent RFN (DAS), 1210620; *ibid.*, 1967, 9-3313.
- [324] Patent japoński 78 78962; Ref. Żur. Chimia, 1978, 220539P.
- [325] D. McHale, J. Green i P. Mamalis, J. Chem. Soc., 1960, 225.
- [326] O. M. Weatherspon i E. E. Schweizer, Weed Sci., 1970, **18**, 183.
- [327] Patent SSSR, 459068; Ref. Żur. Chimia, 1979, 120488P.
- [328] Patent USA, 3561950; *ibid.*, 1971, 23N689.
- [329] Patent japoński, 80 39537; *ibid.*, 1981, 90290P.
- [330] Patent japoński, 70 03373; Chem. Abstr., 1970, **72**, 111123.
- [331] Patent japoński, 70 02375, 70 02376; *ibid.*, 1970, **72**, 100317, 100321.
- [332] Patent japoński (zgłosz.), 75 25730; *ibid.*, 1975, **83**, 73491.
- [333] Patent francuski (zgłosz.), 2353289; *ibid.*, 1978, **89**, 129285.
- [334] Patent USA, 3236871; Chem. Zentr., 1969, 3-2484.
- [335] W. Furness, *Proceedings, 3rd Symposium on New Herbicides*, Vol. I., Paris 1969, p.261.
- [336] Patent USA, 3352899; Chem. Abstr., 1968, **69**, 10285.
- [337] Patent japoński, 68 03287; Chem. Abstr., 1969, **70**, 11355.
- [338] Patent połafrykański, 68 00222; *ibid.*, 1970, **72**, 43220.
- [339] Patent japoński, 70 4079; Ref. Żur. Chimia, 1975, 150438P.
- [340] Patent RFN (DOS), 2023732; Chem. Abstr., 1971, **75**, 5524.
- [341] Patent USA, 3474132; *ibid.*, 1970, **72**, 31473.
- [342] Patent japoński, 72 29309; Ref. Żur. Chimia, 1978, 110394P.
- [343] Patent japoński, 78 10133; *ibid.*, 1979, 90374P.

- [344] T. Murayama, Rep. 8th Inter. Plant Prot. Congr., Moskov 1975, Sec. III, p. 699.
- [345] M. Sawaki, Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi, 1981, **39**, 408; Ref. Žur. Chimia, 1982, 30365.
- [346] Patent USA, 3821402; *ibid.*, 1975, 100389P; japoński 74 24221; *ibid.*, 1975, 30335P; PRL 81359; *ibid.*, 1978, 8N202P.
- [347] Patent japoński, 77 12785; *ibid.*, 1978, 60371P; japoński, 77 31010; *ibid.*, 1978, 110395P.
- [348] Patent japoński (zgłosz.), 77 83823; *ibid.*, 1978, 110396P.
- [349] *The Pesticide Manual. A World Compendium*, Ed. Ch. R. Worthing, Pulic. by BCPC London 1979, Reprint 1980, 6th Edition.
- [350] J. Pleniewicz i Z. Eckstein, Przemysł Chem., 1972, **51**, 785.
- [351] Patent francuski, 1467548; Chem. Abstr., 1968, **68**, 29436.
- [352] Patent USA, 2710049; Chem. Zentr., 1957, 13164.
- [353] Patent USA, 3207760; *ibid.*, 1967, 46-1725.
- [354] E. H. Pommer, B. Zech, Pestic. Sci., 1977, **8**, 32.
- [355] Patent kanadyjski, 1089763; Ref. Žur. Chimia, 1982, 20321P.
- [356] Patent japoński (zgłosz.), 81 83495; *ibid.*, 1982, 150321P.
- [357] Patent RFN, 958611; Chem. Zentr., 1957, 9758.
- [358] Patent austriacki, 191872; *ibid.*, 10496.
- [359] Patent RFN (DAS), 1045408; *ibid.*, 1959, 10380.
- [360] Patent austriacki, 193894; *ibid.*, 1959, 2596.
- [361] Patent holenderski, 91287; *ibid.*, 1960, 4332.
- [362] I. Iwai i N. Nakamura, Chem. Pharm. Bull., 1966, **14**, 1277.
- [363] W. D. Jones i C. L. Foy, Weed Sci., 1972, **20**, 116.
- [364] K. Matsumoto i H. Tsuji, Ann. Rept. Sankyo Res. Lab., 1978, **30**, 207; Ref. Žur. Chimia, 1979, 130334.
- [365] *Chemistry and Biology of Hydroxamic Acids*, First International Symposium 1981, Dayton, Ohio, USA, Ed. H. Kehl, Karger Publishers, Inc., New York, 1982.