

ПИРЕТРОИДНЫЕ ИНСЕКТИЦИДЫ – АНАЛОГИ ПРИРОДНЫХ ЗАЩИТНЫХ ВЕЩЕСТВ РАСТЕНИЙ

А. В. ТКАЧЕВ

Новосибирский государственный университет

PYRETHROIDS – ANALOGUES OF NATURAL PROTECTIVE COMPOUNDS OF PLANT ORIGIN

A. V. TKACHEV

Chemical structure and biological activity of pyrethrins – natural compounds, constituents of extracts of certain plants of the family Asteraceae, and pyrethroids – synthetic analogues of natural pyrethrins are reported. Data on relative toxicity of different derivatives, including a number of stereoisomers, methods of synthesis of the pyrethroid molecules as well as mechanism of their actions and fields of practical use of synthetic pyrethroids are described.

Изложены результаты исследований строения и биологической активности природных веществ – пиретринов, продуцируемых некоторыми растениями семейства сложноцветных, и пиретроидов – синтетических аналогов этих веществ. Приведены сведения об относительной активности разных производных, в том числе и различных пространственных изомеров. Приведены примеры синтеза пиретроидов, даны сведения о механизме действия пиретроидов на насекомых, очерчены области применения пиретроидных инсектицидов.

journal.issep.rssi.ru

ВВЕДЕНИЕ

Существуют два принципиально различных подхода, реализующихся в поиске биологически активных веществ. Первый подход состоит в сплошном скрининге произвольной выборки веществ (от англ. screening – отсев, отбор). Если мы хотим, например, отыскать новое средство для уничтожения крыс, то будем тестировать все вновь синтезированные соединения по отношению к крысам и наблюдать, какой это даст эффект. При таком подходе рано или поздно должно повезти, и мы наткнемся на искомое вещество. Скрининг – процедура длительная и трудоемкая, а потому чрезвычайно дорогостоящая. С целью удешевления исследований сплошной скрининг чаще всего не ведется. Вместо этого массивы органических соединений фильтруются – методами ли компьютерного анализа или в результате экспертного рассмотрения – для того, чтобы на основании уже известных закономерностей выбрать те соединения или группы соединений, в которых наиболее вероятно появление активных веществ с заданными свойствами. И только эти предварительно отобранные вещества используются далее в биологических тестах.

Второй подход состоит в использовании многовекового эмпирического опыта, накопленного человечеством и нашедшего выражение в народных средствах. По существу вся история человечества – это история бесконечных экспериментов с природными веществами в попытках найти или создать материалы, которые бы удовлетворяли те или иные запросы бурно прогрессирующего человеческого сообщества. На протяжении тысячелетий сущность химических и физико-химических процессов оставалась тайной за семью печатями, и поиск шел во многом вслепую. Вместе с тем в результате был накоплен бесценный опыт, закрепленный в рецептах народных целителей, умельцев и мастеровых. Развитие науки, совершенствование методов построения органических молекул, прогресс в инструментальных методах исследования структуры веществ дали

возможность по-новому взглянуть на тысячелетний опыт человечества, приоткрыли завесу тайны над процессами, доселе загадочными, позволили наблюдать явления, о которых раньше можно было только догадываться, сделали доступными ранее недоступные вещества, а многие так называемые народные средства легли в основу мощных химических средств, без которых существование человечества в настоящее время просто невымыслимо. Одной из групп веществ такого рода являются пиретроидные инсектициды.

СТРОЕНИЕ И СИНТЕЗ ПИРЕТРОИДОВ

Трудно назвать точную дату, от которой можно было бы вести отсчет исследований веществ, синтезируемых некоторыми растениями для защиты от насекомых. Высушенные цветки некоторых видов ромашки использовались в качестве инсектицида еще в древнем Китае и затем в средние века в Персии. Началом научных исследований этих веществ можно считать 1694 г., когда впервые были описаны растения далматской, или пепельнолистной, ромашки, которая в диком виде росла на Кавказе и в Далмации (район Югославии). Позже было установлено, что цветки нескольких видов ромашки (род *Chrysanthemum* семейства Asteraceae – сложноцветных) обладают инсектицидными свойствами, но далматская ромашка (*Chrysanthemum cinerifolius*), соцветия которой содержат до 1,5% пиретрина, нашла наибольшее распространение. В Европе высушенные и измельченные соцветия (пиретрум), обладающие замечательным свойством убивать тараканов,

клопов, мух и комаров, стали известны более 200 лет назад благодаря торговцам из Армении, которые продавали их как персидский порошок (“Persian dust”, “insect powder”). Далматская ромашка была введена в культуру и успешно выращивалась в Японии, Бразилии и США. С 1890 г. в Японии началось производство москитных палочек, а впоследствии спиралей, которые долго горели и отпугивали мошек. К 1938 г. в мире производили около 18 тыс. т сухих цветков в год, из них около 70% в Японии. Химическое изучение факторов инсектицидной активности пиретрума начато в 1908 г. В 20-х годах XX столетия было доказано наличие циклопропанового кольца в молекулах пиретрума и установлена структура пиретрина I и пиретрина II. Найдено, что инсектицидные компоненты цветков пиретрума содержат шесть кетоэфиров хризантемовой и пиретриновой кислот, очень схожих структурно и определяющих инсектицидную активность пиретрума (рис. 1).

В 30-х годах XX столетия на основе извлечения пиретринов органическими растворителями из цветков ромашки начато производство препаратов пиретрума – вязких, тяжелых, белых масел почти без запаха, нерастворимых в воде и содержащих от 2–10 до 90% смеси пиретринов. Пиретрины использовали в основном для борьбы с бытовыми насекомыми и вредителями запасов. Препараты были безвредны для человека и животных, но дороги в производстве, нестойки и быстро теряли инсектицидную активность. Как сделать более доступными и дешевыми столь интересную группу природных соединений? Как повысить их устойчивость по

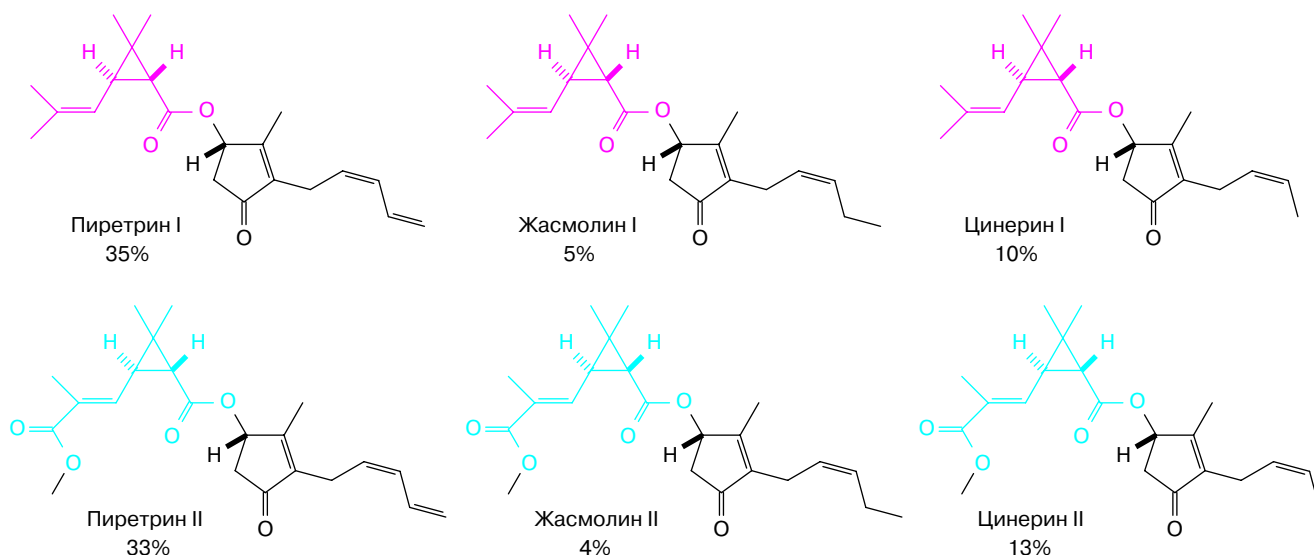


Рис. 1. Структуры пиретринов – инсектицидных компонентов пиретрума – и их относительное содержание. Красным и синим цветами показана так называемая кислотная компонента пиретроидных инсектицидов, черным – спиртовая компонента. Красным цветом выделен фрагмент хризантемовой кислоты, синим – пиретриновой

отношению к внешним воздействиям, сохранив при этом высокую биологическую активность? Первые попытки ответить на эти вопросы и можно считать началом химии пиретроидов — именно так стали называть аналоги природных пиретринов.

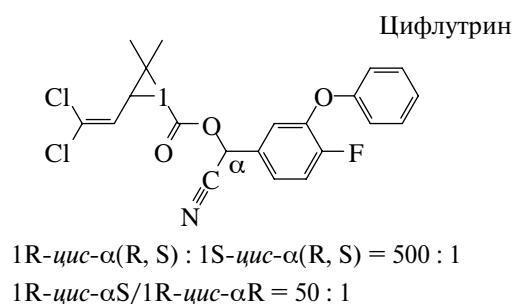
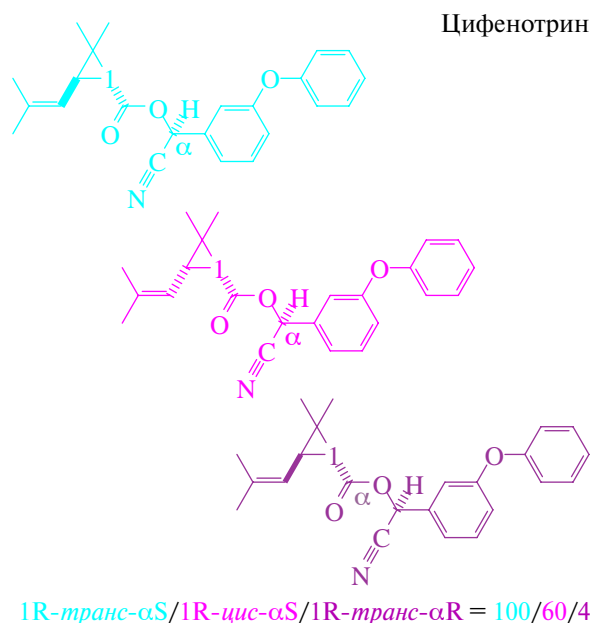
Химия пиретроидов превратилась в интереснейшее поле научных изысканий, где бок о бок трудились специалисты из многих смежных областей: химики-синтетики, спектроскописты, биологи, биохимики, физиологи, токсикологи и многие другие.

К настоящему времени синтезировано огромное количество — тысячи различных производных, которые отличаются друг от друга относительным расположением отдельных групп в молекуле, типом спиртовой компоненты, количеством, расположением и природой заместителей в кислотной и спиртовой частях молекулы. Одновременно шло изучение механизма действия пиретроидов на членистоногих, выявлялись тонкие особенности воздействия пиретроидов на организм насекомых, исследовалась судьба молекул пиретроидов, попавших в организм насекомого, изучались физико-химические свойства синтезированных аналогов и процессы их трансформации под действием внешних воздействий (влаги, солнечный свет, нагрев), выяснялось действие пиретроидов на млекопитающих и давалась оценка их опасности для человека, отработывались технологические методы получения пиретроидов.

Из множества синтезированных и изученных аналогов всего несколько десятков нашли практическое применение (рис. 2). Для того чтобы понять уровень активности синтетических аналогов пиретринов, следует сравнить данные по относительной токсичности пиретроидов к комнатным мухам. Если токсичность карбофоса, широко распространенного инсектицида из группы фосфорорганических препаратов, принять за 1, то инсектицидная активность пиретрина составит 2, фенвалерата — 38, перметрина — 60, циперметрина — 210, дельтаметрина — 1500! Эффективность пиретроидов как средств уничтожения насекомых легко понять из величин абсолютной токсичности LD_{50} (доза, приводящая к гибели 50% подопытных насекомых), которую выражают в микрограммах пиретроида на 1 г живого веса насекомых. Так вот LD_{50} дельтаметрина по отношению к американскому таракану составляет 0,05 мкг/г. Чтобы лучше представить себе уровень токсичности, можно пересчитать эту величину, отнеся токсичность не к 1 г насекомых, а из расчета использования 1 г пиретроидного инсектицида: получающаяся при этом величина — 1 г дельтаметрина на 20 т тараканов поражает воображение.

В органическом синтезе усилия исследователей были направлены в значительной мере на разработку стереоселективных методов синтеза пиретроидов. Для

этого были веские причины. Оказалось, что первые синтетические пиретрины оказались значительно менее активными, чем соответствующие природные соединения. Природные пиретрины представлены единственным из ряда возможных пространственных изомеров. Первые синтетические пиретрины были смесями стереоизомеров. Выяснилось, что далеко не все изомеры обладают высокой инсектицидной активностью, как это видно при сравнении относительной токсичности различных стереоизомеров цифенотрина и цифлутрина по отношению к комнатным мухам:



Транс- или цис-расположение заместителей в циклопропановом фрагменте не столь важно для проявления высокой инсектицидной активности как конфигурация атома C-1: 1R-изомер в сотни раз более активен соответствующего 1S-изомера, при этом 1R-цис-изомер менее чем вдвое уступает по активности 1R-транс-изомеру (кстати, для некоторых пиретроидов наоборот: 1R-цис-изомер несколько более активен, чем 1R-транс-изомер). Исключительно важна и конфигурация атома в спиртовой компоненте: изомеры с αS-конфигурацией

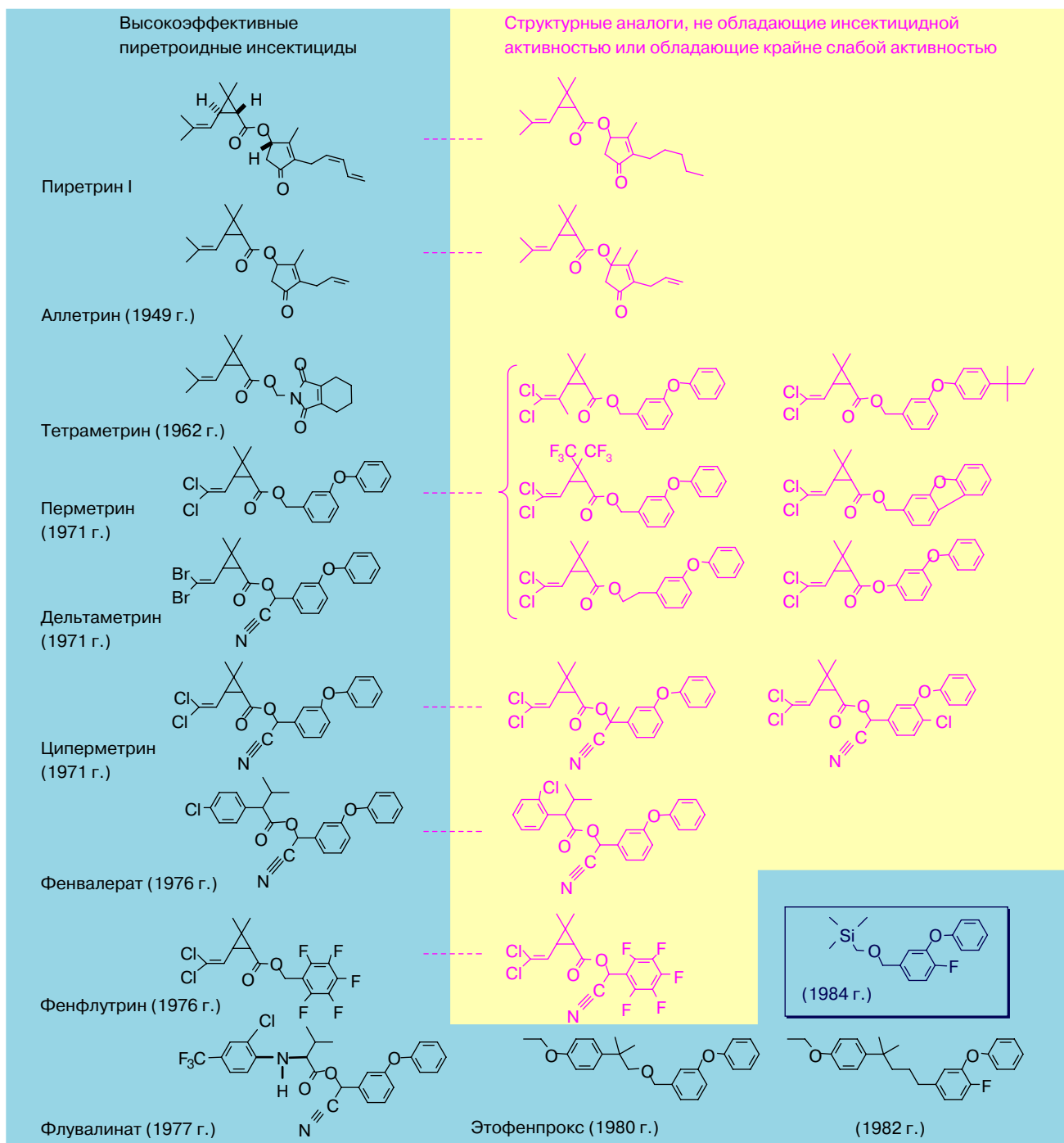


Рис. 2. Структуры наиболее активных пиретроидов, нашедших практическое применение и производящихся (или производившихся) в промышленном масштабе, изображены черным цветом (в скобках указан год синтеза). Приведенный ряд показывает, в каком направлении двигалась мысль синтетиков при поиске новых эффективных пиретроидов, и в известной мере отражает эволюцию представлений о структуре наиболее активных соединений. Любопытно сопоставить два вещества – первое и последнее в этом ряду. Первое – пиретрин I, природное вещество растительного происхождения, явившееся точкой отсчета в процессе модификации структуры. Последнее соединение – синтезированное в 1984 г. кремнийорганическое производное, один из новейших аналогов, в котором можно распознать структурное родство с пиретроидами не иначе как проследив весь эволюционный ряд. Для сравнения красным цветом изображены молекулы, которые по структуре чрезвычайно близки к соответствующим пиретроидам, но не обладают биологической активностью пиретроидов

в 25–50 раз превосходят по активности изомеры с αR -конфигурацией.

Смеси различных стереоизомеров пиретроидов ведут себя по-разному по отношению к насекомым. Во-первых, возможна аддитивность биологического действия. Проще всего продемонстрировать это на примере рацемических пиретроидов: так как активность 1R-изомеров в сотни раз превосходит активность 1S-изомеров, то в этом случае биологическая активность смеси определяется содержанием активного изомера и для рацемической смеси биологическая активность почти в два раза ниже, чем для чистого 1R-изомера. Во-вторых, возможен антагонизм изомеров: в этом случае менее активный (или неактивный) изомер является антагонистом активного изомера и в этом случае биологическая активность смеси изомеров много ниже, чем можно было бы ожидать на основании содержания активного компонента, то есть неактивный изомер препятствует действию активного компонента.

Существует огромное множество разнообразных методов синтеза пиретроидных инсектицидов, десятки схем образования одних и тех же структурных фрагментов, много вариантов построения определенных пространственных изомеров. Все это разнообразие базируется на использовании разных исходных соединений, на различных направлениях их химической модификации, различиях в способах осуществления тех или иных стадий синтеза. Сходство этих методов состоит в одном – в их сложности, обусловленной сложностью строения пиретроидных инсектицидов и необходимостью получения вполне определенных пространственных изомеров (рис. 3).

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ПИРЕТРОИДОВ

Пиретроиды специфически действуют на нервную систему членистоногих и являются таким образом нервными ядами. При попадании в организм членистоногих пиретроидные соединения связываются с липофильным окружением мембраны со стороны внутренней створки натриевого канала нервных клеток. В результате этого происходят деполяризация мембраны и существенное замедление открытия или закрытия натриевого канала. Изменение скорости тока ионов натрия в таком модифицированном пиретроидном канале зависит от конкретного соединения. Деполяризующее истечение ионов натрия вызывают все пиретроиды, но особенно сильно те из них, которые содержат в спиртовой компоненте циангруппу; по характеру действия эти соединения (например, фенвалерат, циперметрин, дельтаметрин) классифицированы как пиретроиды типа II. Деполяризация чувствительных нейронов сама по себе вызывает повторные разряды и тем самым

обуславливает синаптические нарушения. Другая группа пиретроидов (аллетрин, тетраметрин) классифицирована как тип I. В отличие от пиретроидов типа II пиретроиды типа I вызывают повторные разряды в пресинаптическом нерве из-за последующего увеличения деполяризованного потенциала до порога его генерации. Эти эффекты достигаются очень низкими концентрациями пиретроидов (порядка 10^{-9} – 10^{-12} М), которые модифицируют лишь незначительные участки (менее 1%) натриевого канала. Нарушение нормального функционирования натриевого канала нервных клеток приводит к нарушению нервной проводимости и деятельности различных областей нерва и мускульной системы. (Более подробно о роли и функционировании натриевого канала можно прочитать в статьях: *Болдырев А.А.* Na/K-АТФаза – свойства и биологическая роль // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 4; *Ткачук В.А.* Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции // Там же. № 6.)

Симптомы отравления, вызванного нарушением деятельности нервной системы под воздействием пиретроидов, сходны с симптомами отравления при действии ДДТ и проявляются последовательно как повышенная двигательная активность (гиперактивность), нарушение координации движений, конвульсии, прострация и паралич и в конечном итоге смерть насекомого.

МЕТАБОЛИЗМ ПИРЕТРОИДОВ

Насекомые, как и все живые существа, обладают сложным комплексом средств, которые защищают организм от попадающих в него посторонних веществ. Одной из главных составляющих такой системы защиты являются различные ферменты, которые химически модифицируют поступающие в организм чужеродные молекулы, разрушают или связывают их в водорастворимые комплексы, и в таком дезактивированном виде эти вещества выводятся из организма. Попадая в организм насекомых, пиретроиды подвержены в первую очередь действию окислительных ферментов и ферментов, гидролизующих сложноэфирные группы (эстераз). Действие эстераз приводит к расщеплению исходной молекулы на кислотную и спиртовую компоненты и как следствие этого к полной потере инсектицидной активности. Установлено, что действие ферментов окисления и эстераз направлено на вполне определенные части молекул пиретроидов (рис. 4).

Знание главных направлений метаболизма пиретроидных инсектицидов имеет огромное значение для разработки эффективных методов борьбы с насекомыми.

Во-первых, длительное применение пиретроидов вызывает, как правило, появление резистентных (устойчивых) к данному веществу рас вредителей. Уровень резистентности может достигать 10 тыс., то есть

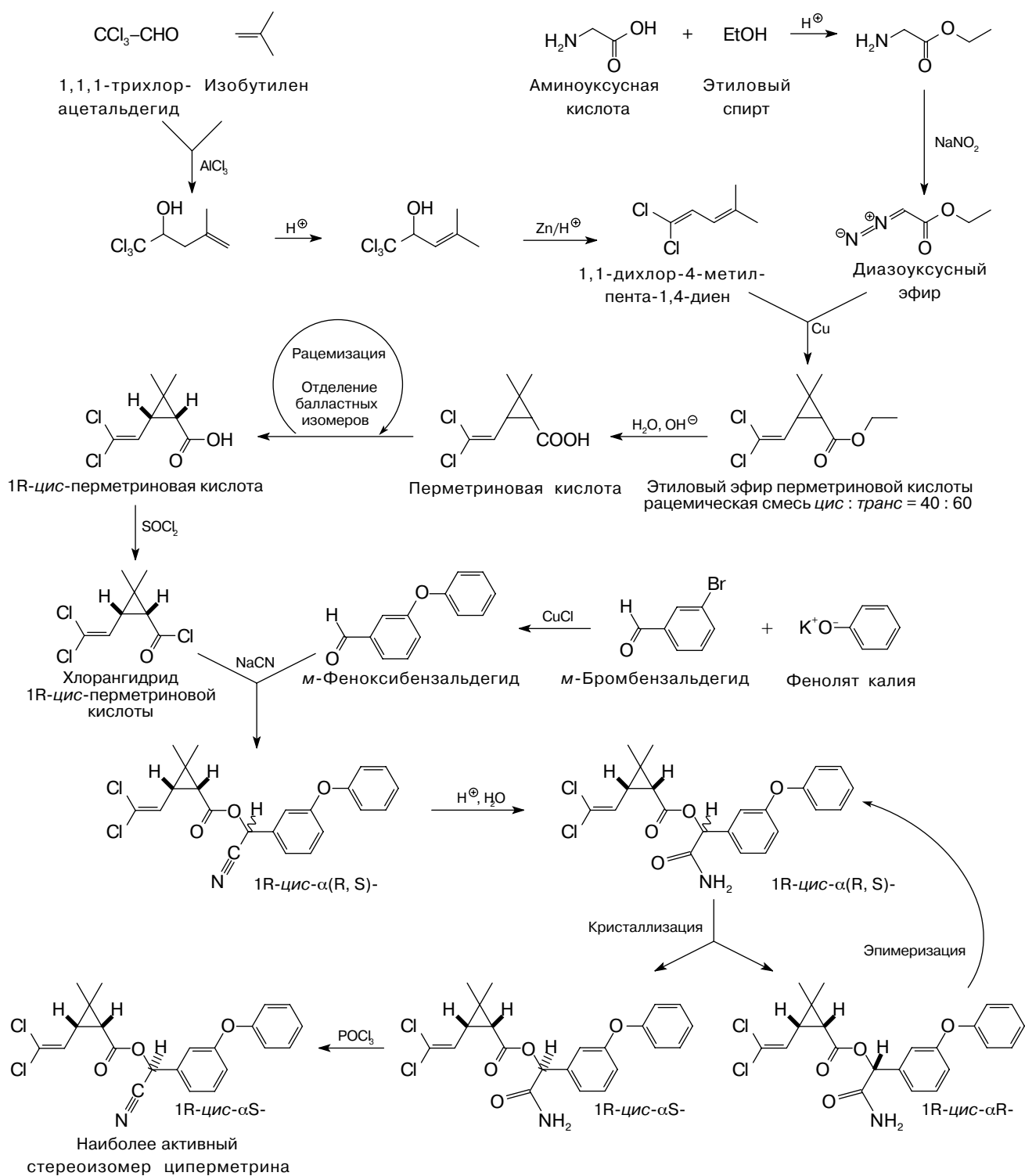


Рис. 3. Одна из схем синтеза наиболее активного изомера циперметрина – в этом примере синтез осуществляется исходя из самых простых органических соединений: трихлорацетальдегида (хлорала), изобутилена, аминоксусной кислоты, этилового спирта, фенола и бромбензальдегида

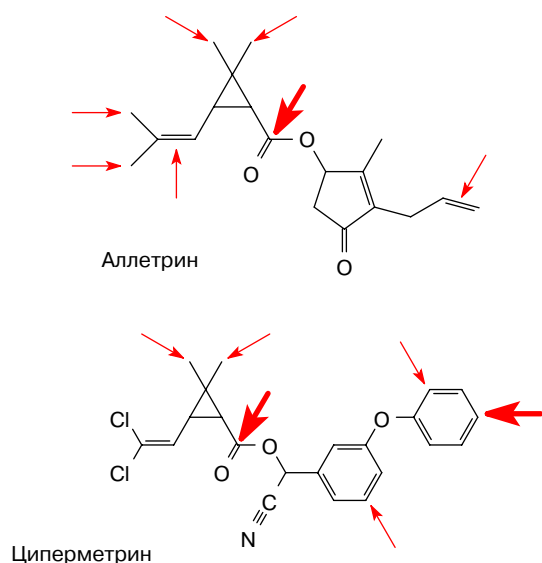
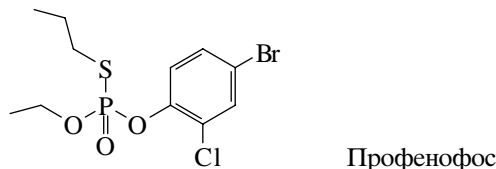
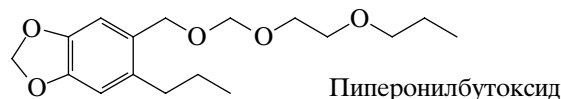


Рис. 4. Направления атаки ферментов, приводящей к дезактивации пиретроидов в живом организме. Стрелками показаны места гидролиза при действии эстераз и гидроксирования (внедрения атома кислорода по связи С–Н) или эпексидирования с последующим окислением и расщеплением. Толщина стрелок отражает относительную значимость того или иного направления атаки

для уничтожения резистентных по отношению к какому-нибудь инсектициду вредителей требуется применение в 10 тыс. раз большее количество вещества по сравнению с обычными насекомыми. Более того, часто проявляется так называемая кросс-резистентность, когда применение одного инсектицида приводит к появлению рас устойчивых не только к этому, но также и к другим инсектицидам. Преодоление резистентности представляет собой серьезную проблему. Не в последнюю очередь появление резистентных рас связано в том числе и с повышением активности некоторых ферментов: у резистентных насекомых ферменты детоксикации более эффективно дезактивируют поступающие в организм отравляющие вещества. Если одновременно с пиретроидом на насекомое действовать каким-нибудь соединением, которое подавляет активность этих ферментов, то действие пиретроида будет усиливаться из-за того, что процесс его дезактивации будет замедляться. Именно так и поступают на практике, зная механизм возникновения резистентности на том или ином объекте, — пиретроид применяют в сочетании с веществом, которое само не обладает инсектицидной активностью (или обладает значительно меньшей активностью по сравнению с пиретроидом), но усиливает действие пиретроида за счет ингибирования определенных ферментов. Такие вещества называют синергистами. В

качестве примера приведем два синергиста: пиперонилбутоксид, являющийся ингибитором оксидаз, и профенофос, эффективно ингибирующий эстеразы:



Добавка пиперонилбутоксида в четыре раза повышает активность фенфалерата в отношении колорадского жука, а добавки профенофоса приводят к 20-кратному усилению действия циперметрина на мух.

Во-вторых, знание основных путей метаболизма пиретроидов дает возможность определить дальнейшие направления поиска новых высокоэффективных пиретроидов, поскольку позволяет определить наиболее уязвимые места в молекулах существующих препаратов, те элементы структуры, которые являются слабыми местами и в первую очередь атакуются ферментами.

В результате выяснения механизма действия пиретроидов и путей их деградации стало ясно, что для проявления биологической активности пиретроидного типа вовсе необязательно наличие гем-диметилциклопропанового фрагмента, который долгое время считался необходимым атрибутом молекулы пиретроидов. Оказалось, что для проявления такого специфического биологического действия, какое свойственно пиретринам и пиретроидам, зачастую гораздо большую роль играет не то, какие именно группы атомов присутствуют в молекуле и в какой последовательности они соединены друг с другом, а то, какую форму может принять та или иная молекула. Примечательным этапом в развитии химии пиретроидных инсектицидов стало появление веществ, получивших название “пиретроиды непиретроидного строения”. К этому времени благодаря обширным исследованиям в области синтеза было получено и изучено очень большое число аналогов пиретринов, и с названием “пиретроид” стали связывать не только наименование структурных аналогов пиретринов, но и веществ, которые подобны пиретринам по характеру действия на насекомых. К пиретроидам непиретроидного строения относят, например, фенвалерат, флувалинат, этофенпрокс и следующие за ними вещества, показанные на рис. 2. При сравнении структур последних соединений со структурой пиретрина становится ясно, почему эти вещества получили такое, казалось бы, парадоксальное название.

ПРИМЕНЕНИЕ ПИРЕТРОИДОВ

По сравнению с природными пиретринами современные синтетические пиретроиды обладают гораздо более высокой инсектицидной активностью, медленнее дезактивируются в организме насекомых, обладают достаточно высокой фотостабильностью, что делает возможным применение их для защиты сельскохозяйственных растений. Пиретроиды – липофильные соединения с высокой точкой кипения и низким давлением паров. Благодаря липофильности пиретроиды хорошо удерживаются кутикулой листьев и не смываются дождем. Низкое давление паров препятствует распространению пиретроидов в окружающей среде воздушными потоками и обеспечивает длительное остаточное действие. Эти же физические свойства ограничивают подвижность пиретроидов в почве: благодаря хорошей адсорбции распространение пиретроидов возможно лишь при эрозии почвы. Пиретроиды не обладают глубинным или системным действием: это контактные, отчасти кишечные токсиканты. Продукты расщепления пиретроидов на свету имеют пониженную биологическую активность. Практически достаточная устойчивость пиретроидов в окружающей среде сочетается с их быстрой инактивацией (благодаря расщеплению) в системе метаболизма. Для теплокровных пиретроиды менее токсичны, чем инсектициды других групп. Это обусловлено тем, что они либо сразу элиминируются, либо метаболизируются (благодаря лабильности эфирной связи), после чего выводятся из организма, а эстеразы, гидролизующие пиретроиды, в печени теплокровных гораздо более активны, чем у насекомых. Высокая липофильность обеспечивает мгновенное проникновение пиретроидов через покровы насекомых, обеспечивая быстрое поражение. Тем не менее в почвах пиретроиды активно разрушаются микроорганизмами. Особенно эффективны пиретроиды против чешуекрылых, полужесткокрылых, двукрылых, равнокрылых и жесткокрылых насекомых.

Вместе с тем пиретроиды имеют и недостатки, которые необходимо учитывать при их использовании. Пиретроидные инсектициды обладают низкой избирательностью действия, и поэтому они опасны также и для полезных насекомых: пчел, муравьев, естественных врагов различных вредителей. Многие пиретроиды обладают невысокой токсичностью по отношению к клещам, и после применения пиретроидов при определенных условиях может наблюдаться активное размножение клещей. Пиретроиды высокотоксичны для рыб и других обитателей водоемов, куда они могут попасть с дождевыми водами, что необходимо учитывать при обработке полей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные пиретроидные инсектициды, создание которых явилось результатом сложной и продолжительной исследовательской работы ученых многих стран, представляют собой мощные средства защиты от различных членистоногих. В настоящее время пиретроиды используются везде, где требуется уничтожение насекомых: в растениеводстве для защиты от вредителей, в животноводстве для защиты от кровососущих насекомых, клещей и паразитов, для уничтожения насекомых в жилых и производственных помещениях, для защиты от комаров, мух, клещей.

На примере химии пиретроидных инсектицидов наглядно видно, какое место занимает органический синтез в современных комплексных исследованиях, связанных с разработкой новых веществ и материалов. Как правило, главные, наиболее яркие результаты лежат за рамками органического синтеза и связаны непосредственно с выявлением той или иной специфической роли органического вещества в исследуемых процессах. И с этой точки зрения нет большой разницы между исследованием лекарственных веществ, созданием органических проводников или разработкой средств для уничтожения тараканов и клопов: во всех случаях органический синтез выполняет как бы вспомогательную роль, являясь поставщиком органических веществ для дальнейших исследовательских работ. Кроме того, для подобного рода работ органический синтез является основой основ, создавая сами материалы для проведения всего комплекса исследований; он выступает как главный инструмент, с помощью которого создаются новые объекты для дальнейших исследований, для проверки гипотез, возникающих в ходе изучения тех или иных аспектов поведения химических веществ, и в этом отношении значение органического синтеза трудно переоценить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Naumann K. // Chemistry of Plant Protection. Heidelberg: Springer, 1990. Vol. 4: Synthetic Pyrethroid Insecticides: Structure and Properties. 241 p.
2. Naumann K. // Ibid. Heidelberg: Springer, 1990. Vol. 5: Synthetic Pyrethroid Insecticides: Chemistry and Patents. 390 p.

Рецензент статьи Г.В. Лисичкин

* * *

Алексей Васильевич Ткачев, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии Новосибирского государственного университета, зав. лабораторией терпеновых соединений Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. Область научных интересов – химия природных соединений, стереоселективный синтез, молекулярная спектроскопия, вычислительные методы в органической химии. Автор более 160 научных обзоров и работ.