

KÖRNYEZETKÍMÉLŐ PESZTICIDEK RACIONÁLIS KUTATÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI*

MATOLCSY GYÖRGY

a mezőgazdasági tudományok doktora

Növényvédelmi Kutatóintézet, Budapest

Napjainkban egyre erőteljesebb hangot kap a követelés, hogy a jelenleginél kevésbé toxikus, az embert és a hasznos állatokat nem veszélyeztető, a környezetet kevésbé károsító peszticideket használjon a mezőgazdaság. Bár az elmúlt évtized jelentős előrehaladást hozott e téren, a gyorsan növekvő követelmények mögött az elmaradás egyre nagyobbak látszik.

E növekvő elmaradás egyik fő oka az új növényvédő szerek kidolgozását célzó kutatómódszerek hiányosságaiban keresendő.

A biológiailag aktív vegyületek, ezen belül a növényvédő szerek kutatása válságos szakasz felé közeledik. Mai ismereteink alapján, amikor még igen keveset tudunk azokról a molekuláris szinten végbemenő folyamatokról, amelyek az élő szervezetbe bejutott vegyület élettani hatását meghatározzák, megfelelő elméleti alap hiányában csak az új vegyületek tömeges előállításán és biológiai vizsgálatán alapuló empirikus kutatási módszertől várható gyakorlatilag realizálható eredmény. Az empirikus kutatás statisztikája azonban rohamosan romló tendenciát mutat. Másfél-két évtizede még minden kétezredik előállított vegyület felelt meg a gyakorlat követelményeinek, ma már ez az arány megbízható felmérések szerint 1:20 000. A romló tendencia okai többek között a követelmények egyre szigorúbbá válása krónikus toxicitási, környezetvédelmi és egyéb vonatkozásokban, valamint a gazdaságosan előállítható szerves vegyületek tartalékainak fokozódó kimerülése. Mindez egyre sürgetőbbé teszi olyan kutatási módszerek kidolgozását, amelyek elméleti következtetéseken alapuló predikciót állítanak az empirikus kutatás csekély statisztikai valószínűsége helyébe.

A kis létszámú kutatócsoportok számára, mint amilyen a Növényvédelmi Kutatóintézet szervezkémiai osztálya is, az empíria ma sem járható út, mivel a siker reális esélye által megkövetelt számban nem tudnak új vegyületeket előállítani. Az elméleti alapokra támaszkodó kutatás ezért számunkra az egye-

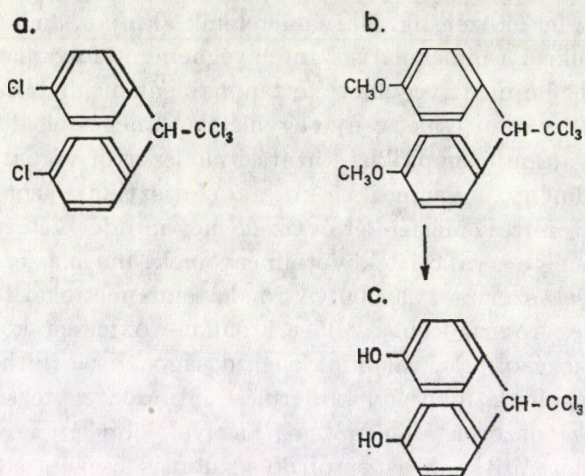
* Elhangzott az MTA Növényvédelmi Szakbizottsága 1976. december 6-án tartott ülésén. Az előadás egy része egyben részét képezi a szerző „Növényvédőszerek tervezése elméleti megfontolások alapján” c. előadásának is, amely az MTA Kémiai Tudományok Osztálya 1977. május 5-i ülésén hangzott el.

düli alternatíva. Ez a hátrányos helyzet viszont kényszerítő erővel hat a korszerűbb, fejlettebb megoldások irányában.

Ezek a gondok a peszticidkutatás egészét beárnyékolják. Mégis, mivel a ma alkalmazott növényvédő szereket környezetvédelmi és toxikológiai oldalról éri a legtöbb bírálat, a kutatás hatékonyságának fokozására, új kutatási módok kidolgozására ebben a vonatkozásban van a legnagyobb szükség.

Igen változatos képet kapunk, ha összegezzük azokat a kutatásokat, amelyek során különböző szerzők a legkülönbözőbb elméleti megfontolásokról kiindulva megkísérelték környezetkímélő peszticidek kidolgozását.

Az ez irányú törekvések egy korai, még nem tudatos megnyilvánulása volt a DDT (1. ábra, *a*) egy kevésbé toxikus és kevésbé perzisztens analógjának, a metoxichlor (1. ábra, *b*) kidolgozása *Läuger, Martin és Müller* által 1944-ben. Csak jóval később jellemezte *Ariëns* a metoxichlor csökkent perzisztenciájáért és toxicitásáért felelős metoxi-csoportot sebezhető, degradáló csoportnak. Enzimes demetileződése többnyire hatástalan, amellyel vízdékonyságánál fogva a szerkezetből gyorsan kiürülő dihidroxi-származékot (1. ábra, *c*)



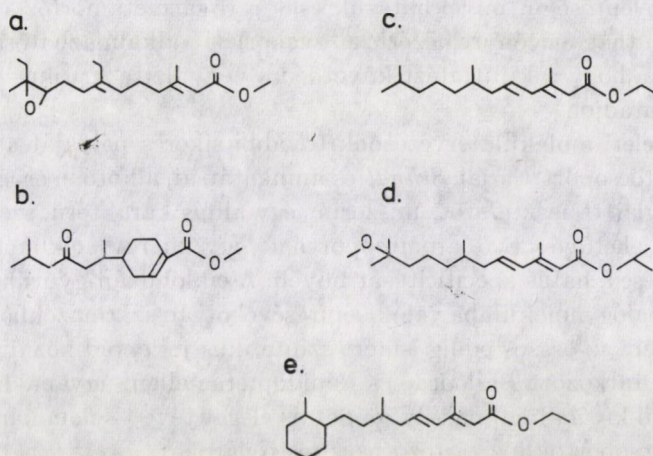
1. ábra. A DDT (*a*) kevésbé perzisztens biodegrábilis analógja, a metoxichlor (*b*) és ennek biológiai demetileződésekor képződő hidrofíli metabolit (*c*)

eredményez. A metoxi csoportnak degradáló csoportként való jellemzése így módon általánosabb értelmet nyert és elméleti alapot teremtett csökkent perzisztenciájú, biodegradábilis peszticidek kidolgozásához.

A környezetvédelmi szempontok érvényesítésében jelentős szerep vár azokra a vegyületekre, amelyek a rovarok metamorfózisában szabályozó szerepet betöltő enzimszisztéma egyensúlyát képesek megzavarni. Jelentőségük egyrészt abban áll, hogy a hagyományos inszekticidekhez képest két nagyság-

renddel kisebb mennyiségben képesek hatásukat kifejteni, másrészt abban a körülményben, hogy csakis a rovarokra jellemző életműködésre hatnak, ami szelektív hatásuk biztosítéka.

Röller és munkatársai *Cecropia* rovarból izolálták a rovarok metamorfózisában kulcsszerepet játszó juvenilhormont (2. ábra, *a*). 1965-ben *Sláma* és



2. ábra. Juvenilhormon hatású vegyületek: *Cecropia* juvenilhormon (*a*), juvabion (*b*) és szintetikus juvenilhormon-analogok (*c*, *d* és *e*).

Williams egy véletlen felfedezés nyomán megindult céltudatos kutatómunka eredményeként a kanadai balzsamfenyő kérgéből izolálta a juvabionnak elnevezett vegyületet (2. ábra, *b*). Hatása a rovareredetű juvelhormonéval megegyezett abban, hogy abnormisan nagy dózisa morfogenetikai elváltozásokat és ezen keresztül a rovarok pusztulását okozta. A juvenilhormon hatását utánzó vegyületek (juvenilhormon-analogok) növényvédelmi és közegészségügyi alkalmazását célzó kutatásoknak ez az utóbbi felfedezés adott nagy lendületet, mivel bebizonyosodott, hogy nem a rovarszervezet által termelt vegyületek is képesek morfogenetikus hatás kiváltására.

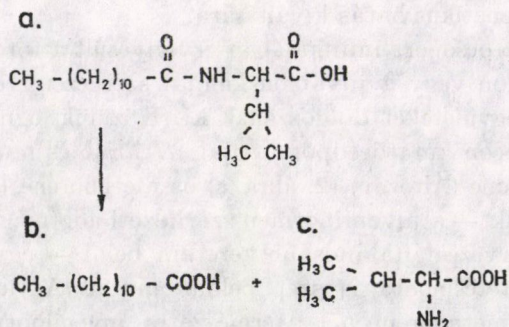
Számos kutatócsoport munkájában érvényesült a törekvés, hogy a *Cecropia* juvenilhormon vagy a juvabion kémiai szerkezetét és ezáltal biológiai hatását utánzó vegyületeket dolgozzanak ki. Közülük legnagyobb gyakorlati jelentőségre a *Zoecon* kutatócsoport tagjai, *Henrick* és munkatársai által kidolgozott hydroprene (Altozar) (2. ábra, *c*) és methoprene (Altozid) (*d*) tettek szert. Munkásságuk — a juvenilhormon szerkezeti adottságaiból kiindulva elméleti molekulatervelés általánosabb keretein belül — egy szűkebb értelmű elméleti következtetésmódra is szép példát mutat. Az általuk kidolgozott hydroprene (*c*) és methoprene (*d*) a természetes juvenilhormontól (*a*), mint a 2. ábrából látható, többek között abban különbözik, hogy míg ez utóbbi izolált

kettőskötés-rendszert tartalmaz, addig az előbbieket a karbonil-csoportot is magába foglaló konjugált kettőskötéssel rendelkeznek. Ismeretes, hogy a konjugált kettőskötés-rendszerek, a π -elektronpályák delokalizációja folytán fellépő delokalizációs energiacsökkenés révén, egy lényeges többletstabilitással rendelkeznek az izolált kettőskötést tartalmazó vegyületekhez képest. A kémiai stabilitásnak ez a fokozódása a juvenilhormon-analógok esetében különösen nagy jelentőségű, mivel hatásuk csak a rovarmetamorfózis kritikus szakaszaiban juthat érvényre, ezért a gyakorlati alkalmazhatóság alapvető követelménye, hogy a kijuttatást követően a vegyület e kritikus időpontokig bomlatlan maradjon.

Az elméleti molekulatervezésnek további sikeres példáját adták a csehszlovák kutatócsoport tagjai, *Sehnal* és munkatársai, alkotóan érvényesítve azt a farmakológiai tapasztalatot, miszerint egy alifás karakterű, szabad vegyérték-rotációt lehetővé tevő atomcsoportnak egy merev, ciklikus csoporttal való felcserélése a hatás specificitását növeli. A ciklohexán-gyűrűnek egy juvenilhormon-analóg molekulába való beépítésével olyan származékhoz (2. ábra, e) jutottak, amely az összes eddig ismert szintetikus juvenoid közül a leghatékonyabbnak mutatkozott Ballodeae és Lepidopterae ellen, ugyanakkor — a környezetvédelmi kívánalmaknak ily módon is eleget téve — nem károsítja a más rendszertani csoportokhoz tartozó hasznos rovarokat.

Az eddig tárgyaltak elméleti megfontolások alapján ismert molekulákon végrehajtott szerkezeti módosításokat mutatnak be. Ismeretes azonban néhány biztató kezdeményezés az irányban is, hogy a környezetet nem károsító, alapvetően új peszticid molekulák tervezésében érvényesüljenek elméleti megfontolások.

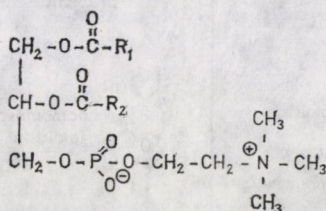
E tekintetben *Misato* és munkatársai szolgáltatott markáns példát. Fungicidok kidolgozását célzó kutatásaik során a toxikológiai és környezetvédelmi szempontokat tették meg alapvető követelményként. Kiindulva abból a tényből, hogy az amidáz enzimek az amid-kötés elbontására képesek, számos olyan vegyületet állítottak elő és vizsgáltak fungicid hatásra, amelyek moleku-



3. ábra. N—lauroil—valin (a) és hidrolízis termékei: laurinsav (b) és valin (c)

lájában egy természetes előfordulású zsírsavból leszármaztatott acil csoport amid-kötéssel kapcsolódik egy úgyszintén természetes előfordulású aminosav amino-csoportjához. Az előállított származékok közül *Pyricularia orizae* ellen leghatásosabbnak mutatkozott az N-lauroil-valin (3. ábra, *a*). Kísérletileg is igazolták feltételezésüket, miszerint az amid-kötés enzimés hidrolízise során laurinsav (*b*) és valin (*c*) képződik. Az a körülmény, hogy mindkét hidrolízis-termék az élő szervezetben természetes körülmények között is előfordul, eleve kizárja a toxikus mellékhatások és a környezetszennyezés lehetőségét.

Misato és munkatársai később, 1976-ban arról számoltak be, hogy mintegy 200 élelmiszer-tartósító anyag fungicid hatását megvizsgálva, leghatékonyabbnak a szójabab-lecitint találták. A lecitinek általános képletét a 4. ábra



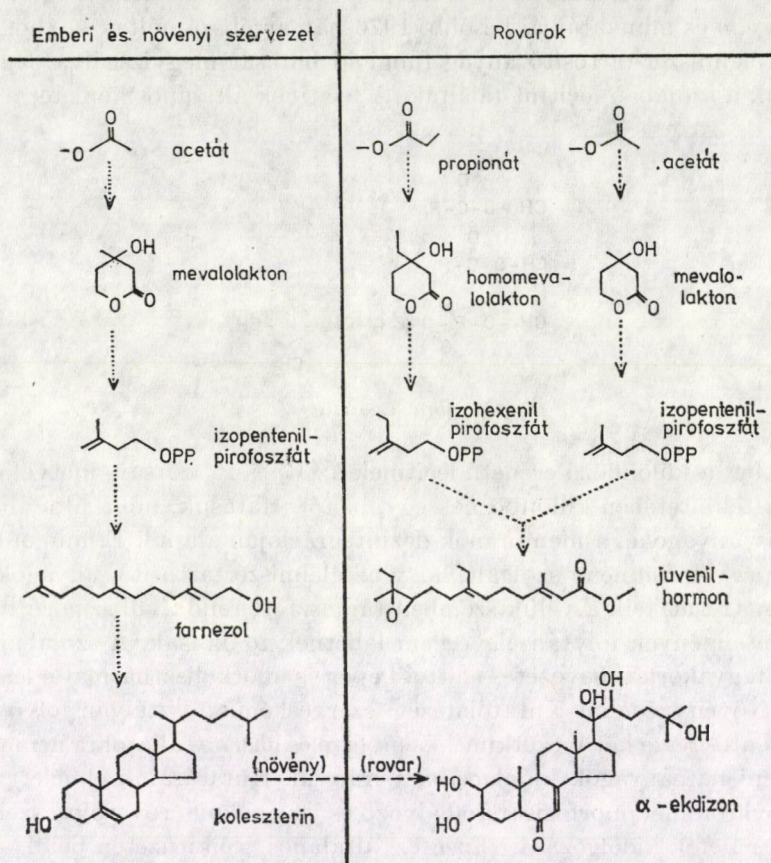
4. ábra. Lecitin

mutatja be: a különböző eredetű lecitinek az R_1 és R_2 zsírsav, illetve olajsav-maradék tekintetében különböznek egymástól. Hatásuk, mint általában a felületaktív anyagoké, a membránok dezintegrációján alapul. E munka elméleti alapjául az a körülmény szolgált, hogy az élelmiszertartósító anyagok és metabolizmus termékeik a velük szemben támasztott rendkívül szigorú toxikológiai követelmények folytán eleve nem lehetnek toxikusak. A szójabab-lecitin Japánban gyakorlati bevezetés alatt áll eper és uborkalisztharmat ellen.

A Növényvédelmi Kutatóintézet szerveskémiai osztályán folyó kutatásaink jelentős része környezetkímélő, emberre és hasznos állatokra nem mérgező rovarelleni hatóanyagok kidolgozására irányul. Kutatásaink elméleti célkitűzése a rovarok metamorfózisát szabályozó és ily módon a rovarokra szelektíven ható vegyületek kidolgozása. Ezen az általános célkitűzésen belül — a magunk kialakította antihormon-koncepciót követve — olyan vegyületek elméleti úton történő tervezését és szintézisét vettük tervbe, amelyek a metamorfózist szabályozó két hormon, a juvenilhormon és az ekdizon bioszintézisét hivatottak gátolni.

Munkahipotézisünk kialakítása során humán biokémiai és humán farmakológiai analógiákból indultunk ki. A juvenilhormon bioszintézis útja nem ismeretes. Szerkezeti hasonlóság mutatkozik azonban egyfelől a juvenilhormon, másfelől az emberi szervezetben a koleszterin bioszintézis prekurzoraként megjelenő farnezol között. A szerkezeti hasonlóság alapján feltételezhető volt

a bioszintézis utaknak legalábbis részbeni hasonlósága. Feltételezésünket később *Siddall* és munkatársai kísérletileg alátámasztották. A bioszintézis utának ez a hasonlósága lehetővé tette számunkra, hogy a juvenilhormon-bioszintézis gátlása kapcsán analógiának tekintsük azokat a koleszterinszintcsökkentő gyógyszereket, amelyek az emberi szervezetben a koleszterin-bioszintézis korai, terpenoid szakaszában gátlólag hatnak. Az 5. ábra vázlatosan

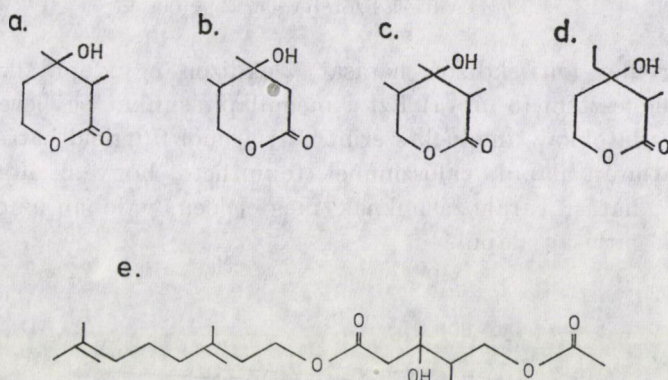


5. ábra. Az emberi és növényi szervezetben végbemenő szterin-bioszintézis (bal oldali oszlop), a rovarszerzetben analógia alapján feltételezett juvenilhormon-bioszintézis, valamint az α -ekdizon képződése növényi szterolokból (jobb oldali oszlop)

bemutatja az emberi és a növényi szervezetben végbemenő koleszterin-bioszintézis egyes kiragadott lépéseit, valamint a rovarok juvenilhormon-bioszintézisének általunk feltételezett analóg szakaszait. E szintézisút kulcsvegyületei a mevalolakton, valamint ennek etil-homológja, a homomevalolakton. *Stewart* és *Wooley* megállapítása szerint az emberi szervezetben a kolesz-

terinszint csökkenthető a mevalolakton antimetabolit-analógjaival. Ezért néhány antimetabolit-analóg szintézisét (6. ábra, *a*, *b*, *c*) az irodalomban leírtak szerint reprodukáltuk. A leírt szintézismódok analógiája szerint előállítottuk továbbá az általunk feltételezett homo-mevalolakton antimetabolit-analógját a 2-metil-homo-mevalolaktont (6. ábra, *d*) is. A vegyületek szintézisét *Hoffman* és munkatársai valamint *Stewart* és *Wooley* szerint valósítottuk meg.

A fenti vegyületek biológiai kísérleteink során hatástalannak bizonyultak. A hatástalanság egyik lehetséges okaként feltételezzük, hogy a vegyületek nem

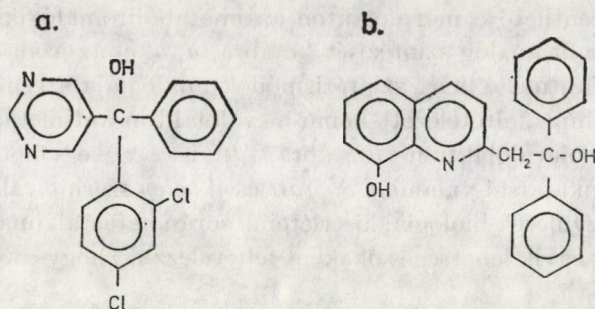


6. ábra. A mevalonsav és homomevalonsav feltételezett antimetabolit analógjai

jutnak el a juvenilhormon-bioszintézis színhelyéül szolgáló szövetekbe. Ezért ezekhez a szövetekhez való affinitás fokozása céljából előállítottuk a mevalolakton általunk feltételezett lipofil antimetabolit-analógját, a geranil-3,4-dimetil-3-hidroxi-5-acetoxi-valerianátot (6. ábra, *e*). A remélt anti-juvenilhormon hatás ez esetben is elmaradt, de a vegyület váratlanul mérsékelt juvenilhormon-aktivitást mutatott.

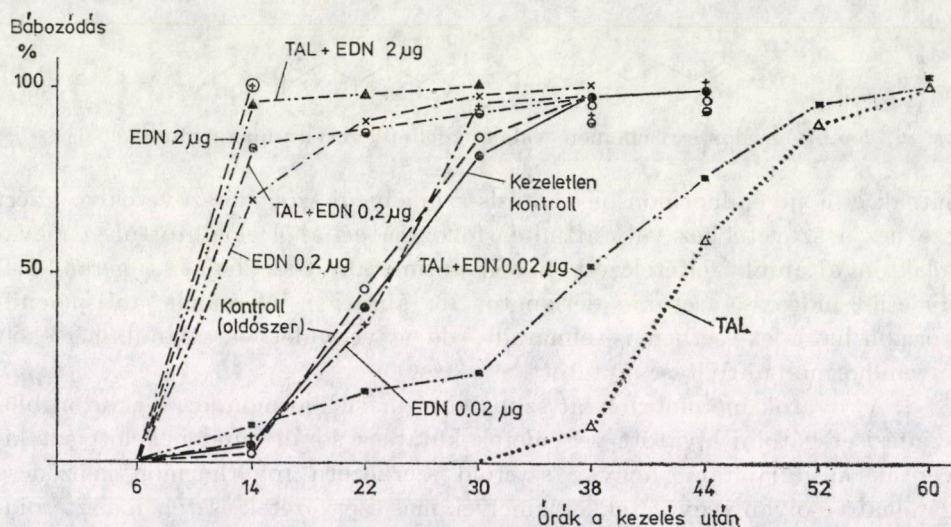
A rovarok metamorfózisát szabályozó másik hormon, az α -ekdizon bioszintézisét gátolni hivatott vegyületek kutatása során mindenekelőtt azt kívántuk megállapítani, hogy e szteroid szerkezetű rovarhormon képződése gátolható-e olyan vegyületekkel, amelyek más szervezetek esetében a szteroid-bioszintézis késői, azaz a szteránváz kialakulása utáni szakaszában fejtenek ki gátló hatást. Ezért anti-ekdizon hatásra megvizsgáltunk több koleszterinszint-csökkentő gyógyszert, valamint a növényvédelemben használt olyan fungicideket, amelyek hatása a gombák számára létfontosságú szterolok gátlásán alapul. Az anti-ekdizon hatást a bábozódás késleltetésének mértékével mértük.

A megvizsgált vegyületek közül leghatékonyabbnak a fenil-3,4-diklór-fenil-3'-piridil-metanol (7. ábra, *a*) mutatkozott. Ez a vegyület mint növényvédelmi fungicid, triarimol néven ismert.



7. ábra. Anti ekdizon hatású vegyületek.

A vegyület anti-ekdizon hatását α -ekdizon egyidejű alkalmazásával sikerült felfüggeszteni (8. ábra). Ezt a megállapításunkat egybevetve azokkal az irodalmi adatokkal, amelyek szerint a triarimol fungicid hatása a gombaszterolok gátlásán alapul, valószínűnek tekinthető, hogy az általunk észlelt anti-ekdizon hatás, várakozásunknak megfelelően, valóban az ekdizon bioszintézisének gátlásán alapul.



8. ábra. Trialimol (TAL, 20 µg/ lárvá) hatása a Sarcophaga bullata lárváinak bábozódására ekdizon egyidejű alkalmazásával.

A hatás és szerkezet közti összefüggés tanulmányozása, valamint a hatékonyság szerkezeti követelményeinek megállapítása céljából a triarimol számos ismert, valamint több le nem írt rokonszármazékát állítottuk elő. Anti-ekdizon hatásuk összehasonlító vizsgálata azt mutatta, hogy a fenil-csoportok egyikén egy 4-helyzetű klóratom, valamint egy két nitrogén atomot tartalmazó heterociklus az erős anti-ekdizon hatás-szerkezeti feltétele.

Az MTA Központi Kémiai Kutatóintézetével kooperálva egy számítógépes programot indítottunk el a hatás — szerkezet összefüggések kvantitatív megismerése és ennek alapján új, az ediginél hatékonyabb származékok tervezése céljából.

Az ekdizon-bioszintézis gátlását megkíséreltük *Robbins* és munkatársai azon közlése alapján is megközelíteni, miszerint a rovarszerkezet szterán-váz kialakítására nem képes és csak a növényi táplálékkal felvett szterolokat tudja ekdizonná átalakítani (5. ábra). *Funatsu* és munkatársai feltételezése szerint azt a többszörös hidroxilálást, ami ezt az átalakulást eredményezi, egy rézion mint kofaktort tartalmazó latens fenoloxidáz enzim hajtja végre. Feltételeztük azért, hogy ennek az enzimnek specifikus gátló anyaga lehet egy olyan kelátképző vegyület, amely lipofilitása folytán a rovarszervezetben kellő mozgékonyással rendelkezik és ugyanakkor képes réziont szelektíve, azaz a rovarszervezetben jelenlevő más fémionok kompetíciója közepette is inaktíválni kelátképzés útján.

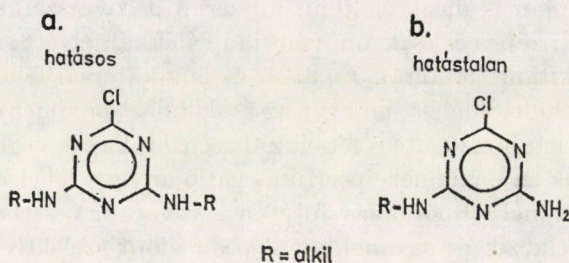
Ennek érdekében a 8-oxikinolin ismert kelátképző tulajdonságát kíséreltük meg a rézion iránt szelektívvé tenni. *Irving* és *Rosotti* szerint a 8-oxikinolinnak 2-helyzetben nagy térigényű csoporttal való helyettesítése esetén a 2:1 fémkelát képzésében résztvevő két 8-oxikinolin molekula annyira eltávolodni kényszerülhet egymástól, hogy kis atomrádiuszú fémionokkal stabil 2:1 kelát már nem jöhet létre. Ebből a megfontolásból kiindulva állítottuk elő — a japán *Maekawaval* közösen — a 2-(2',2'-difenil-2'-hidroxi-etil)-8-oxikinolint (7. ábra, b). Feltételezésünknek megfelelően a vegyület preferált aktivitást mutatott rézion iránt a rovarszervezetben előforduló más fémionokkal szemben. Ugyanakkor in vitro körülmények között gátolta a rovarszervezetből izolált fenoloxidáz enzimet, in vivo körülmények között pedig a rovarlárvák bábozódását.

A környezeti szennyezettség általánosabb értelmezése szükségképpen ki kell hogy terjedjen az olyan kémiai anyagokra — köztük az olyan növényvédő szerekre is —, amelyek a kultúrnövények károsodását idézhetik elő. Ilyen károsodás léphet fel többek között az olyan perzisztens gyomirtószerek használata nyomán, amelyek túlzott kémiai stabilitásuknál fogva az alkalmazást követő évben is elbomlatlanul maradnak vissza a talajban és vetésforgó esetén a soron következő kultúra károsodását okozhatják.

A jelenleg alkalmazott triazin típusú gyomirtószereknek, számos kiváló gyakorlati tulajdonságuk mellett, egyik komoly hiányosságuk perzisztens voltuk és ennek következtében a következő évre áthúzódó utóhatásuk. Célul tűztük ki ezért olyan új, nem perzisztens triazin herbicidek kidolgozását, amelyek megtartják a típus alapvető kémiai és ily módon hatásbeli tulajdonságait, de a talajban hatásuk kifejtése után egy éven belül lebomlanak.

Az irodalomból ismeretes, hogy a 2-klór-4,6-bisz-alkil-amino-szim-triazinoknak csak azok a képviselői mutatnak gyomirtó hatást, amelyek mindkét

amino-nitrogénje legalább egyszeresen alkil-csoporttal helyettesített (9. ábra, a). A helyettesítetlen amino-csoportokat tartalmazó származékok (9. ábra, b) hatástalanok. Ezért olyan módosított származékok előállítása látszott célravezetőnek, amelyek kielégítik ugyan a hatékonyság szerkezeti követelményét,



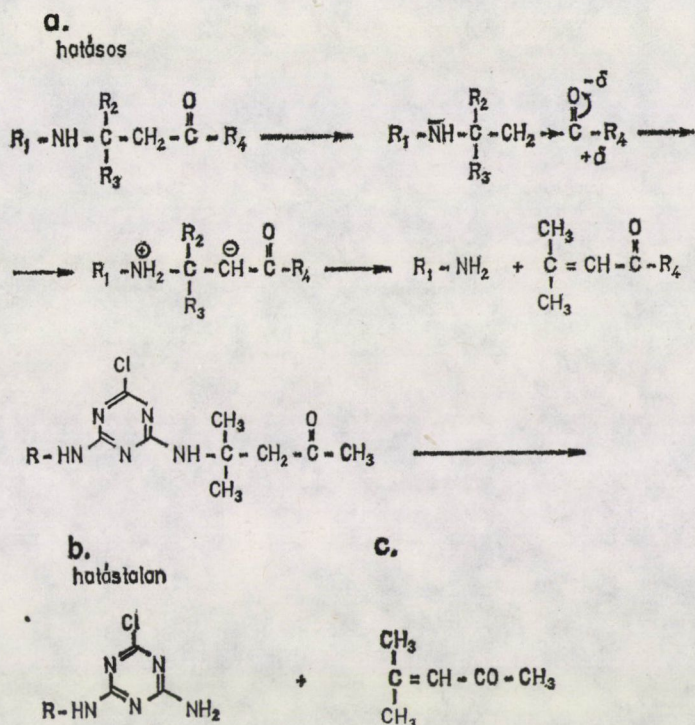
9. ábra. Mindkét amino-nitrogénjükön helyettesített, biológiailag hatásos (a) és helyettesíthetetlen aminocsoportot tartalmazó, hatástalan (b) 2-klór-4, 6-bisz-amino-szim-triazin származékok

azaz két helyettesített amino-csoportot tartalmaznak, de az egyik szubsztituens csoport eliminálhatósága folytán helyettesítetlen amino-csoporttal rendelkező, s ily módon hatástalan terméké alakulna át.

Ismeretes, hogy a Mannich-bázisok viszonylag könnyen szenvednek eliminációs reakciót, melynek során aminra és telítetlen ketonra esnek szét. Ennek az eliminációs reakciónak az előidézője a karbonil-csoport elektronafinitása, amelynek folytán a szomszédos metilén csoport savas karaktert ölt, s a leváló proton a karbanion nitrogénjének osztatlan elektronpárjához kötődik (10. ábra). Az így létrejövő ikerion könnyen szétesik aminra és telítetlen ketonra. E reakcióra való hajlama függ az R_2 és R_3 helyettesítők térkitöltésétől és ezek változtatásával szabályozható.

A Mannich-bázisoknak ezt az eliminációs reakcióját a triazin-típusú herbicidekre alkalmazva, egy gazdaságosan előállítható Mannich-bázis, a diacetamin felhasználásával előállítottuk a 2-klór-4-alkil-amino-6-diacetaminoszim-triazinok több képviselőjét (10. ábra). Feltételezésünk szerint abban az esetben, ha az általunk előállított vegyületek a Mannich-bázisok eliminációs reakciósémáját követik, akkor hatástalan 2-klór-4-alkil-amino-6-amino-szim-triazin (b) és mezitil-oxid (c) képződik.

Az általunk előállított vegyületek a hagyományos, perzisztens triazin-herbicidekkel nagyjából negegyező hatásfokot mutattak, de a feltételezésnek megfelelően a következő évre áthúzódó utóhatás nem jelentkezett. Feltételezésünk ilyen formán a gyakorlat oldaláról beigazolódott. A triazin alapú gyomirtószereknek ez az új típusa jelenleg gyakorlati fejlesztés alatt áll. E téren további feladatunkat képezi annak igazolása, hogy gyakorlati szempontból



10. ábra. Mannich-bázisok eliminációs reakciója és a 2-klór-4-alkil-amino-6-diacetonamino-szim-triazinok feltételezett analóg lebomlása

kedvező és a várakozásunknak megfelelő viselkedésük valóban az általunk feltételezett lebomlási mechanizmusnak tulajdonítható-e.

Az itt ismertetett kutatások kémikus és biológusok — *Bélai Iván, Bordás Barna, Füstös Péterné, Kovács Jánosné, Tóth Borbála, Tüske Márton és Varjas László* — összehangolt csoportmunkája keretében folytak. Kollektívánk köszönettel tartozik *Andriská Viktornak, Grega Józsefnének, Lukovits Istvánnak és Sohár Pálnak* együttműködésükért.