

سنتز پیروتروئیدهای حاوی اتصال سه گانه کربن-کربن

• مهندس بابک سلیم زاده

• مهندس زهرا شکرگزار

• مهندس محمدرضا کبیری

کارشناس خبره تولید سموم شرکت فرآورده های طیف سبز

کارشناس ارشد فنی شرکت فرآورده های طیف سبز

کارشناس خبره سموم

۱- مقدمه:

طراحی شده که در شکل (۱) مشاهده می کنید. در این روش تعداد ۱۰ عدد سوسک آلمانی (۵ عدد نر و ۵ عدد ماده) در زیر یک ورقه پلاستیکی حلقوی و در مرکز یک سری دواير متحدالمرکز (هر کدام به فاصله ۱۰ سانتیمتر از یکدیگر) نقش شده بر روی یک ورقه پی وی سی قرار داده شده اند. ترکیب موردنظر به میزان یک گرم در فرمولاسیون اسپری با پایه روغنی و از فاصله ۶۰ سانتیمتری حشرات و در زیر ورقه پلاستیکی اسپری می شوند. بلافاصله پس از اسپری ورقه پلاستیکی برداشته شده و به سوسکها اجازه فرار داده می شود. فاصله طی شده توسط هر یک از حشرات اندازه گیری و ثبت می گردد. هر سوسکی که از ورقه پی وی سی دایره دار خارج شده باشد، بعنوان طی فاصله بیش از ۱۴۰ سانتیمتر در نظر گرفته می شود. سپس مقدار MD50 (متوسط فاصله طی شده) برای هر فرمول تست بر طبق متد فینی (Finney's method) محاسبه می گردد.

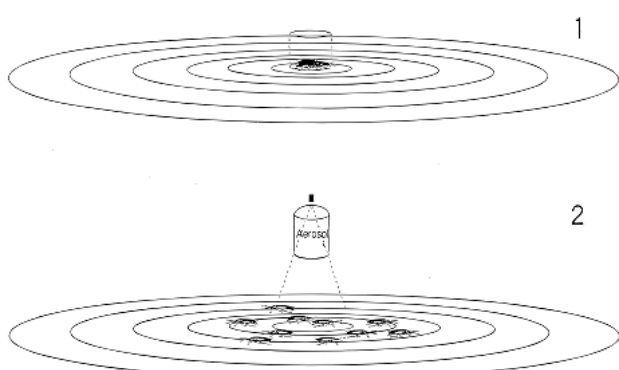


Fig. 1. Evaluation method by distance of cockroaches' movement after treatment.

مطالعه برای اصلاح ساختمان پیرترین های طبیعی از حدود ۵۰ سال پیش شروع شد مخصوصاً کشف آلترین (۲-متیل-۴-اکسو-۳-آلیل سیکلوپنت-۲-انیل کریزانتامات) شیمیست ها را برای تغییرات در ساختار نیمه های الکلی و اسیدی پیرتروئیدها تشویق کرد. در نتیجه تعدادی پیرتروئیدهای سنتزی با خواص متنوع تولید شدند که نه تنها بعنوان حشره کش های خانگی بلکه بعنوان حشره کش های قابل استفاده در مزارع نیز مطرح شدند. کارهای تحقیقاتی انجام شده بعدی در آزمایشگاه های کمپانی سومیتومو (که مولف در آنجا بعنوان پژوهشگر شیمی کشاورزی انجام وظیفه می نماید) بر روی تغییرات در نیمه های الکلی پیرترین های طبیعی منجر به کشف پیرتروئیدهای مهمی شد که حاوی اتصال سه گانه کربن-کربن بودند. بعنوان مثال می توان از امپنترین (Empenthrin) با نام شیمیائی α -اتینیل-۲-متیل پنت-۲-انیل (۱R)- ترانس- کریزانتامات نام برد که این ترکیب بخاطر فشار بخار بالا (تبخیرپذیری آسان) بعنوان حشره کش مناسب جهت کنترل حشرات البسه در کمد ها و جالباسی ها مصرف می شود.

همچنین نشان داده شده که آنالوگ پروپینیل آلترین فعالیت ((ناک داون)) و کشندگی برای پشه ها و مگس های خانگی بیش از دو برابر آلترین معمولی را دارد و ایزو فضایی بیشتر فعال آن وارد بازار تجارتي شده است. ترکیب مهم دیگری که حاوی اتصال سه گانه کربن-کربن است و در این آزمایشگاه کشف شده یک پروپینیل هیدانتوین متیل (Propynil methylhydantoinmethyl) است که استر آن با (۱R)- ترانس- کریزانتامیک اسید یکی از قویترین عوامل شناخته شده ((ناک داون)) است. در اینجا این ترکیب با نام ایمی پروترین (Imiprothrin) با دو استر پیرتروئیدی دیگر تلفیق شده است. مطالعات انجام شده با استفاده از فعالترین ایزومر فضایی و با توجه به جایگزینی فضایی و الکترواستاتیک انجام گرفته است.

۲- مواد و روش ها

۱-۲- حشرات مورد آزمون:

کلنی های زیر در این آزمایشگاه در دمای $27 \pm 1^\circ C$ و رطوبت نسبی $5 \pm 60\%$ مورد آزمون قرار گرفتند: مگس خانگی (*Musca domestica* L.)، سوسک خانگی (*Blattella germania* L.)، پشه (*Culex pipiens pallens*)، پشه (*coquillett*)

۲-۲- روش ها:

۱-۲-۲- یک روش جدید تست برای خاصیت ((ناک داون)):

یک روش جدید برای ارزیابی فعالیت ((ناک داون)) حشره کش ها در مقابل سوسکها بنام ((زوبین Dart)) توسط سنبو و همکارانش (Senbo et al)

۲-۲-۲- روش محاسبه برای آنالیز ساختمانی:

یک تجزیه و تحلیل ساختمانی بر اساس متد اوربیتال مولکولی نیمه تجربی (AM1) ارائه شده در برنامه ی (MOPAC93) انجام گرفته است. برای اطلاع بیشتر از جزئیات به بخش مربوطه در مقاله ی اصلی مراجعه شود.

۳- نتایج و بحث:

۱-۳- امپنترین (Empenthrin) یک پیرتروئید سنتزی تبخیر شونده:

۱-۳-۱- سابقه:

همانطور که در شکل (۲) مشاهده می شود شکسته شدن حلقه ی سیکلوپنتولون در ترکیب آلترولون (فرمول ۲)، یک نیمه الکلی از آلترین (فرمول ۱) یا ۲-متیل-۴-اکسو-۳-آلیل سیکلوپنت-۲-انولین بار توسط سوتا (Sota) انجام گرفت که در نتیجه یک استرالکل آسیکلیک مهم (فرمول ۳) بدست آمده این استر اگرچه مورد استفاده تجاری قرار نگرفت بعنوان یک ترکیب پایه برای پیرتروئید تبخیر شونده مورد استفاده قرار گرفت. اغلب اتفاق می افتد که یک ناخالصی فرصت استثنائی برای یک کشف جدید

TABLE 1
Vapour Effect of Empenthrin against *Musca domestica*

	Topical application LD ₅₀ (µg per female)	Vapour effect at 25°C		Vapour pressure at 25°C (mm Hg)
		kT ₅₀ (min) ^a	Mortality (%)	
empenthrin (11)	0.25	14	100	1.1 × 10 ⁻³
d-allethrin	0.25	> 120	3	7.6 × 10 ⁻⁵

^a Knockdown activity.

هر سه فرمول یاد شده از نظر شکل هندسی مشابهت دارند اما از نظر قانون توالی متفاوتند که در نتیجه بصورت پیشوندهای (S و R) مشخص می گردند. ساختمان دقیق هر یک از آنها با استفاده از ترکیبات شناخته شده مورد تأیید قرار گرفته اند. با توجه به شکل (Y) متوجه می شوید که صرفه نظر از اتصال غیر اشباع روی شاخه جانبی و استخلاف در محل (فرمول ۲)، این باکتری ساختمان پایه یکسانی ایجاد می کند.

در طول مطالعات پروسس تجزیه میکروبی آلفا-اتینیل الکل ها متوجه شدیم که آنالوگ پروپینیل آلتین (فرمول ۱۶) بیش از دو برابر خود آلتین، که در حقیقت آنالوگ آلیل (فرمول ۱۷) است فعالیت حشره کشی بر علیه مگس خانگی دارد (به شکل ۸ توجه کنید).

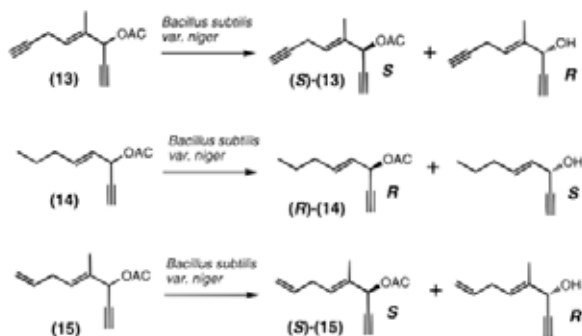


Fig. 7. Synthesis of optically active empenthrin alcohol derivatives (Matsuo 1981).

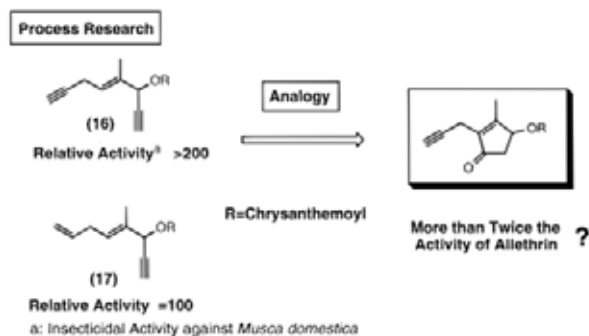


Fig. 8. Background of prallethrin.

۲-۲-۳-۲- تاثیرگذاری آنالوگ پروپینیل آلتین:

آنالوگ پروپینیل آلتین (فرمول ۱۸) اولین بار در سال ۱۹۶۱ میلادی سنتز شد اما بعلاوه اینکه فعالیت حشره کشی آن بر علیه مگس خانگی در حدود

فعالیت S-امپنترین (که استر S- الکل با R- ترانس-کریزانتمیک اسید است) دو برابر فعالیت امپنترین است در حالی که R- امپنترین عملاً هیچگونه فعالیتی ندارد.

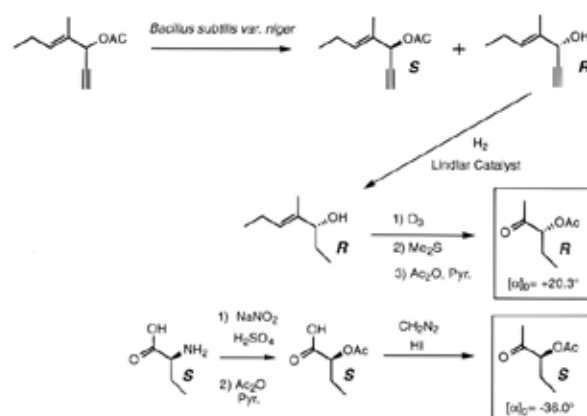


Fig. 6. Synthesis of optically active empenthrin alcohol (Matsuo 1980).

TABLE 2
Relative Insecticidal Activity of the Optical Isomers of α-Ethynyl-2-methylpent-2-enyl-(1R)-trans-chrysanthemate against *Musca domestica*

Optical isomers		Relative insecticidal activity M. domestica
Alcohol moiety	Acid moiety	
αS	(1R)-trans	240
αSR	(1R)-trans (empenthrin)	100
αR	(1R)-trans	35

۲-۳-۲- پراآلتین (Prallethrin) یک پیرتروئید سنتزی برای استفاده در کویل ها:

۲-۳-۱- تجزیه میکروبی آلفا-اتینیل الکل ها؛ سرخ برای اکتشافات بعدی:

همانطور که در شکل (Y) مشاهده می کنید استات های آلفا-اتینیل فعال نوری (شامل فرمول های (S)-(13) و (R)-(14) و (S)-(15)) با هیدرولیز آنزیماتیک و با استفاده از همان باکتری ذکر شده در بالا تهیه می گردند. توجه کنید که

ترکیب حاصل از واکنش آنزیماتیک استات راسمیک (فرمول ۲۳) و ترکیب حاصل از الکل هیدرولیز شده که بطریق شیمیایی معکوس شده است (فرمول ۱۹) با یکدیگر. بنابراین مخلوط حاصل از واکنش آنزیمی با الکان سولفونیل کلراید وارد واکنش می‌شود تا مخلوطی از (S)-استات (فرمول ۲۳) و (R)-سولفونات (فرمول ۲۴) بدست آید. دو استر مختلف بنظر میرسد که در محیط قلبیایی به آرامی هیدرولیز می‌شوند تا یک ترکیب منحصر (فرمول 19-S) با راندمان بالا بدست آید.

TABLE 3
Insecticidal Activity of Optical Isomers of Prallethrin against *Musca domestica*

Optical isomers		LD ₅₀ (µg per female)
Alcohol moiety	Acid moiety	
S	(1R)-trans	0.043
S	(1R)-cis	0.11
R	(1R)-trans	0.25
R	(1R)-cis	0.32
S	(1S)-trans	3.30
S	(1S)-cis	10.8
R	(1S)-trans	18.5
R	(1S)-cis	28.2
Natural pyrethrin		0.73

TABLE 4
Relative Lethal and Knockdown Activity of Prallethrin in Comparison with *d*-Allethrin

Insecticide	Relative lethal activity ^a		Relative knockdown activity ^b C. pipiens
	M. domestica	B. germanica	
Prallethrin	420	610	470
<i>d</i> -Allethrin	100	100	100

^a Topical application, LD₅₀ µg per female.

^b Oil spray, 0.34 m³ glass chamber.

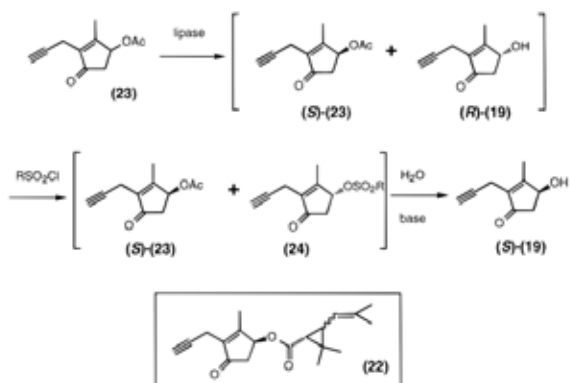


Fig. 10. Synthesis of the alcohol moiety of prallethrin (Umemura 1988).

۳-۲-۳-۳-ایمی پروترین (Imiprothrin) یک پیر تروئید سنتزی با فعالیت (ناک داون): زیاد:

۳-۳-۱- سابقه:

با داشتن پراآترین هدف بعدی تهیه عامل قویتری از نظر خاصیت (ناک داون) بر علیه سوسک بود. بنابراین ما ساختمان نیمه الکی پراآترین را در مقایسه با تترامترین و با ترکیب با ساختمان قارچ کش هیدانتوین (فرمول ۲۵)

۶۰٪ خود آترین (فرمول ۱) گزارش شده بود چندان مورد توجه قرار نگرفت. در سال ۱۹۷۴ میلادی این ترکیب مجدداً مورد ارزیابی قرار گرفت و گزارش مربوطه حاکی از این بود که فعالیت حشره کشی آن فقط کمی بیشتر از آترین است و لذا توجه چندانی را به خود جلب نکرد و هیچ گونه تلاشی برای تولید انبوه نیمه الکی مربوطه (فرمول ۱۹) انجام نگرفت. ما در تحقیقات خود متوجه شدیم که نیمه الکی آنالوگ پروپینیل آترین (فرمول ۱۹) در محیط‌های قلبیایی به راحتی به فرم آل الکل (فرمول ۲۱) تبدیل می‌شود. نکته دیگر اینکه استر حاصل (فرمول ۲۰) فعالیت حشره کشی پایینی از خود نشان می‌دهد (شکل ۹ را ببینید). پائین بودن فعالیت استر مورد نظر احتمالاً به علت وجود ناخالصی در هنگام سنتز آن بوده، ما ترکیب شماره (۱۹) را مجدداً سنتز کردیم و سپس میزان فعالیت استر مربوطه (فرمول ۱۸) را کنترل نمودیم، مشاهدات ما نشان داده که فعالیت این استر در زمینه‌های (ناک داون) و کشندگی برای حشرات گوناگون بیش از دو برابر فعالیت آترین معمولی است.

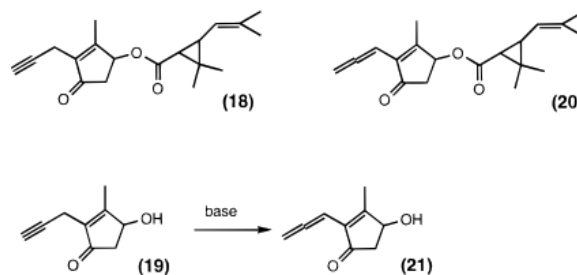


Fig. 9. A propenyl analogue of allethrin.

۳-۲-۳- شیمی پراآترین:

اغلب معلوم شده که فعالیت بیولوژیکی برای ترکیباتی که دارای زوج ایزومر فضایی هستند بطور عمده در یکی از ایزومرها متمرکز شده است. این مورد برای ترکیب شماره (۱۸) نیز صدق می‌کند. همانطور که از ساختمان این ترکیب مشهود است سه اتم کربن نامتقارن در مولکول این ترکیب وجود دارد که بنابراین هشت ایزومر فضایی امکان تشکیل شدن را دارند. جدول (۳) فعالیت این هشت نوع ایزومر فضایی را در زمینه فعالیت حشره کش بر علیه مگس خانگی نشان می‌دهد. اسید کریزانتیمیک دو مرکز غیرمتقارن دارد و لذا ایزومرهای (1R)-cis و (1R)-trans آن استرهای حشره کش تولید می‌کنند. با توجه به نیمه الکی که فقط ایزومر (S) آن از نظر حشره کشی مهم است می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که استر (S)-الکل با (1R)-ترانس-کریزانتیمیک اسید فعالترین ایزومرهاست. استر (S)-الکل با (1R)-ترانس و سیس-کریزانتیمیک اسید بعنوان تجاری پراآترین (فرمول ۲۲) وارد بازار شده است. در جدول (۴) خواص (ناک داون) و کشندگی پراآترین در مقایسه با *d*-آترین نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود پراآترین از نظر خاصیت حشره کشی بر علیه مگس خانگی و سوسک آلمانی بیش از چهار برابر قویتر از *d*-آترین است و از نظر خاصیت (ناک داون) بر علیه پشه معمولی نیز بسیار قویتر عمل می‌کند.

سنتز نیمه الکی پراآترین، همانطور که در شکل (۱۰) دیده می‌شود در سال ۱۹۸۸ انجام گرفته است. مرحله کلیدی در این سنتز عبارتست از اختلاط

به ایمی پروترین (فرمول ۲۶) تبدیل نمودیم (شکل ۱۱ را ببینید).

۳-۲-۲- فعالیت (ناک داون) ایمی پروترین:

همانطور که در شکل (۱۲) دیده می شود ایمی پروترین فعالیت ((ناک داون)) خوبی بر علیه سوسک ها دارد. در این شکل متوسط فاصله (MD50) طی شده توسط سوسک ها در روش زوبین (بخش ۲-۲-۱ را ببینید) نشان داده شده است. این فاصله برای ایمی پروترین فقط ۱۰ سانتیمتر است درحالیکه برای پرآلترین و تترامترین به ترتیب ۳۵ و ۷۰ سانتیمتر اندازه گیری شده است.

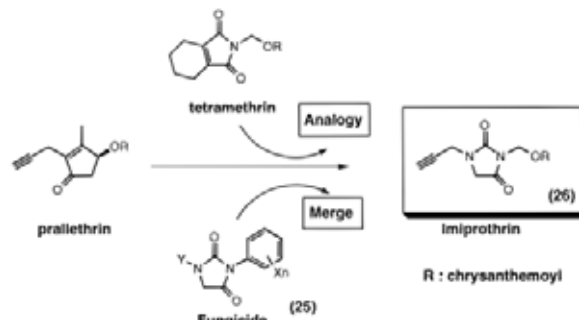


Fig. 11. Background of imiprothrin (Itaya 1979).

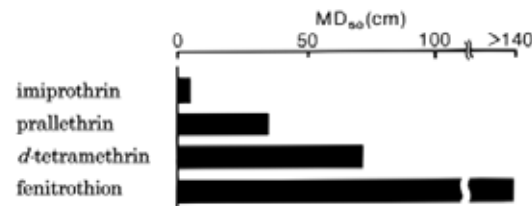


Fig. 12. Moving distance of german cockroaches after treatment with 1.0% oil-based aerosol formulation.

۳-۴- رابطه استروئو شیمیایی سه پیرتروئید سنتزی:

مقایسه استروئوشیمیایی سه پیرتروئید سنتزی امپترین، پرآلترین و ایمی پروترین از طریق مدل سازی کامپیوتری مورد مطالعه قرار گرفته است. برای اینکار نزدیکترین ترکیب به امپترین انتخاب شد (فرمول ۱۶) بطوریکه هر الکل گروه پروپینیل انتهایی یکسانی داشته باشد. همانطور که گفته شد (S)-امپترین یا [(S)- α -تینیل-۲-متیل پنت-۲-انیل-(۱R)-ترانس-کریزانتما] از نظر قدرت حشره کشی بسیار قویتر از (R)-امپترین یا [(R)- α -تینیل-۲-متیل پنت-۲-انیل-(۱R)-ترانس-کریزانتما] است. این تفاوت در قدرت حشره کشی ایزومر فضایی در مورد آنالوگ پروپینیل امپترین (فرمول ۱۶) نیز صدق می کند.

با توجه به پرآلترین می بینیم که استر (S)-الکل با (۱R)-ترانس-کریزانتمیک اسید فعالترین ایزومر است در حالی که استر (R)-الکل با (۱R)-ترانس-کریزانتمیک اسید فقط ۱/۸ فعالیت ایزومر قبلی را دارد. با توجه به اینکه نیمه الکل ایمی پروترین غیر کاربرال است به راحتی می توان پایدارترین آرایش ساختمانی ایمی پروترین را با چهار ایزومر فضایی موجود از دو پیرتروئید سنتزی مقایسه نمود تا رابطه استروئوشیمیایی بین این سه پیرتروئید سنتزی بدست آید.

شکل (۱۳) ساختمان این سه پیرتروئید سنتزی را نشان می دهد. اتصالاتی که در این شکل با فلش مشخص شده اند قابل چرخش می باشند. در شکل (۱۴)

آنالوگ های (S)-پروپینیل فرمول [۱۶-(S)] و (R)-پروپینیل فرمول [۱۶-(R)] امپترین بر روی فرمول خود امپترین (فرمول ۲۶) منطبق شده است. در بالا فرمول ۱۶-(S) نشان داده شده است که بر روی ایمی پروترین (فرمول ۲۶) انطباق خوبی دارد. همانطور که می دانیم آنالوگ (S)-پروپینیل فعالیت حشره کشی خوبی دارد اما فرمول ۱۶-(R)، آنالوگ (R)-پروپینیل که از لحاظ حشره کشی فعالیت قابل توجهی ندارد همانطور که در قسمت پایین شکل (۱۴) دیده می شود در قسمت انتهایی فرمول تطبیق کاملی با یکدیگر ندارند. قسمت پروپینیل فرمول ۱۶-(R) کمی به سمت دیگری منحرف شده است سایر قسمت های ساختمانی فرمول بجز α -تینیل به خوبی بر روی یکدیگر مطابقت دارند. در هر صورت با توجه به اینکه سطح انرژی ساختمانی ۱۶-(R) حدود ۲ کیلوکالری بر مول بیش از ساختمان ۱۶-(S) است و لذا بدیهی است که احتمال تشکیل آن هم به نسبت کمتر است.

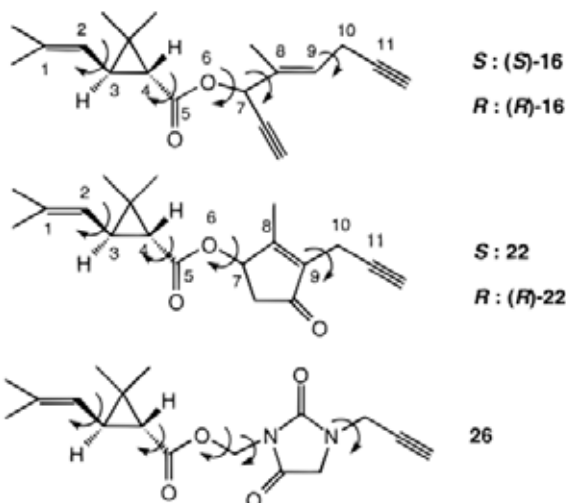


Fig. 13. Rotatable bonds of three synthetic pyrethroids (Kurita, 1996).

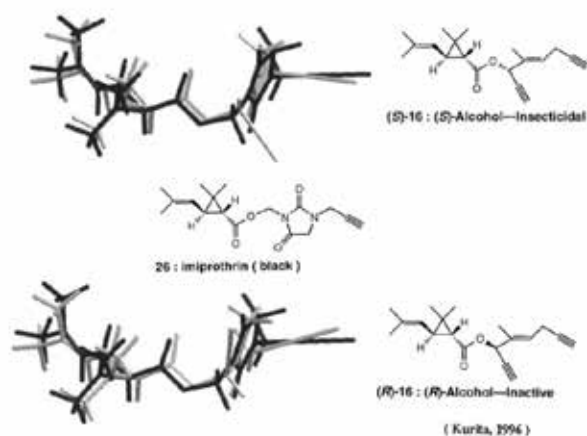


Fig. 14. Superposition of imiprothrin with (S)- and (R)-propargyl analogue of cenprothrin. (Kurita, 1996)

از طرف دیگر همانطور که در شکل (۱۵) دیده می شود تطابق ساختمانی ایزومر (S) پرآلترین (در قسمت بالای شکل ۱۵) که استر (S)-الکل با (۱R)-ترانس-کریزانتمیک اسید است به خوبی بر ایمی پروترین منطبق می شود در

یعنی پراآترین شد. در مقابل پراآترین نیز به نوبه خود پایه خوبی برای کشف بعدی شد. با مقایسه ساختمان پراآترین و با وارد کردن سایر ساختمان‌هایی که فعالیت بیولوژیکی دارند ترکیب ایمی پروترین شکل گرفت. اگرچه کشف یک حشره‌کش جدید به علت وفور ترکیبات رقیب و وجود مانع بزرگی به نام ایمن بودن محصول روز به روز سخت تر و پیچیده‌تر می‌شود اما اخیراً مدل‌سازی کامپیوتری و شیمی ترکیبی پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در کمک به ایجاد پایه‌های خلاقیت و پروسس‌های انقلابی نموده است. به هر حال من (مؤلف مقاله آقای دکتر ماتسو) ایمان دارم که یک محقق زحمتکش و پرتلاش که ضمناً خوش شانس نیز باشد می‌تواند با در نظر گرفتن عواملی مشابه آن چیزهایی که در این مقاله ذکر شده هنوز هم اکتشافات با ارزش جدیدی را به انجام برساند.

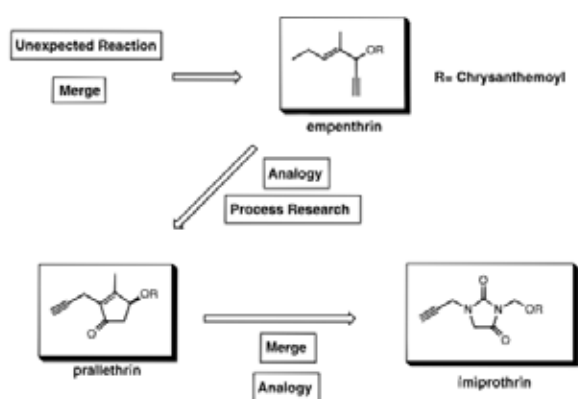


Fig. 16. Summary of inventive story.

حالی که ایزومر (R) پراآترین با فرمول ۲۲-(R) که در شکل (۱۵) مشاهده می‌گردد بطور کامل منطبق نمی‌شود. این ایزومر همانطور که می‌دانیم فعالیت حشره‌کشی ندارد. به هر حال این مطالعه توجه عمیق‌تری به اهمیت پایه‌های استرئوشیمیایی موردنیاز برای پیرتروئیدهای سنتزی می‌نماید اگرچه شکل محل رسپتور پیرتروئید هنوز بطور کامل مشخص نشده است.

۴- جمع‌بندی و نتیجه‌گیری:

مجموعه‌هایی از سه کشف متفاوت انجام یافته در این تحقیق در شکل (۱۶) جمع‌بندی شده که این سه کشف از یک واکنش غیرقابل پیش‌بینی در طی تحقیقات راجع به پروسس فورامترین ریشه گرفته‌اند. به دنبال آن پروسه تحقیقات با الکل‌های فعال نوری α -اتینیل راهنمای ما برای کشف بعدی

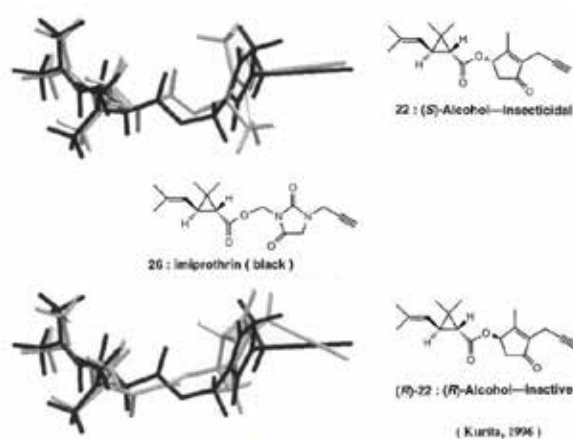


Fig. 15. Superposition of imiprothrin with prallethrin and its (R)-isomer.

