

# ИЗУЧЕНИЕ ЛАРВИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕТАРИЛАММОНΙΑ

**К.В. Липатников, Ф.В. Собин**, кандидат фармацевтических наук,  
**Н.А. Пулина\***, доктор фармацевтических наук, профессор,  
**И.П. Рудакова**, кандидат медицинских наук

Пермская государственная фармацевтическая академия;  
Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2

**Введение.** Активное использование инсектицидов приводит к развитию резистентности насекомых и другим негативным последствиям. Поэтому необходим поиск новых эффективных и безопасных пестицидных, в том числе ларвицидных, лекарственных средств. Производные тиофена обладают выраженным инсектицидным эффектом.

**Цель исследования** – изучение ларвицидного действия в ряду новых 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еноатов гетариламмония.

**Материал и методы.** Объект исследования – образцы 11 синтезированных новых производных гетариламмония. Острую токсичность устанавливали на белых нелинейных мышах. Ларвицидную активность соединений определяли на личинках комаров *Chironomidae* II-IV возрастов.

**Результаты.** Выявлено, что значительное влияние на проявление ларвицидной активности оказывает гетероциклический фрагмент молекулы. Наименее выраженный эффект проявили соединения, содержащие фрагменты пиридила. Введение в структуру целевых продуктов фрагмента 5-R-1,3,4-тиадиазола приводило к существенному росту ларвицидной активности до уровня препарата сравнения. Наиболее активные производные по профилю безопасности превосходят препараты сравнения.

**Заключение.** Выявлены новые малотоксичные соединения, производные 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еноатов гетариламмония, проявляющие ларвицидное действие на уровне препаратов сравнения.

**Ключевые слова:** ларвицидная активность, 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еноаты гетариламмония.

\*E-mail: e-mail: pulina-nata@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Применение инсектицидов в последнее время сопровождается возникновением ряда проблем, связанных с развитием резистентности насекомых, ухудшением продуктов питания по параметрам безопасности и нанесением вреда окружающей среде и человеку. Сложившаяся ситуация

стала предпосылкой для проведения обширных исследований по поиску новых эффективных и безопасных пестицидных, в том числе ларвицидных, лекарственных средств с оригинальной химической структурой. Согласно оценкам экспертов, к 2017 г. объем мирового рынка пестицидов достигнет уровня примерно 68,5 млрд долларов, т.е. работы в данном направлении коммерчески выгодны [1, 2].

Согласно результатам ранее проведенных исследований, производные (гет)ароилпировиноградных кислот обладают низкой острой токсичностью и проявляют выраженную противовоспалительную, анальгетическую, гипогликемическую и антикоагулянтную активность, превышающую показатели препаратов сравнения [3, 4]. Ларвицидная активность данных соединений прежде была не изучена. Определенный интерес представляют производные, содержащие в своем строении фрагмент тиофена. Введение его в структуру целевых продуктов приводит к обнаружению противовоспалительного, антимикробного, противоопухолевого, антидепрессантного и других видов действия [5, 6]. Кроме того, установлено, что производные тиофена обладают выраженным инсектицидным эффектом [7]. Таким образом, целенаправленный синтез новых 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еноатов гетариламмония с последующим изучением их ларвицидной активности является актуальным.

Ранее нами были получены 11 новых производных 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еноатов гетариламмония, содержащих различные гетероциклические фрагменты. Структура соединений доказана методами ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии, элементным анализом и согласуется с данными родственных веществ [3,4].

Цель работы – изучение ларвицидного действия в ряду новых 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еноатов гетариламмония.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили образцы синтезированных производных гетариламмония. Для проведения биологических испытаний продуктам синтеза были присвоены условные шифры от А до К.

Исследование острой токсичности наиболее активных соединений выполняли на белых нелинейных мышах обоего пола массой 18–22 г. Каждое вещество испытывали на 6 животных. Соединения вводили пе-

рорально в виде взвеси в 2% крахмальном растворе из расчета 0,1 мл/10 г однократно. Наблюдение за животными велось 14 дней. Контрольной группе мышей вводили эквивалентное количество 2% раствора крахмала [8].

Ларвицидную активность соединений определяли на личинках комаров *Chironomidae* II–IV возрастов [9]. В чашку Петри с диаметром 80–100 мм отмеривали 40 мл воды очищенной, помещали 20 личинок. Через 2 ч погибшие или ослабленные личинки удаляли и заменяли на жизнеспособные. Далее в чашку Петри добавляли 10 мл 0,1% водного раствора исследуемого соединения и оставляли личинки под наблюдением при температуре 21–23°C. Фиксировали время наступления смерти личинок. Каждый опыт проводился в 5 повторностях. Контролем служили личинки, находившиеся в 50 мл воды очищенной без добавления соединения. В качестве препаратов сравнения использовали 0,1% раствор имидаклоприда (Танрек®) и 0,1% эмульсию пиримифос-метила (Актеллик®). Результаты фармакологических испытаний обработаны статистически с помощью программ Windows XP (Excel) с использованием t критерия Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении острой токсичности установлено, что LD<sub>50</sub> наиболее активных производных G и К составляет 3160 и 3370 мг/кг соответственно и их можно отнести к группе малотоксичных соединений 5-го класса по классификации опасности химической продукции [10]. Известно, что имидаклоприд и пиримифос-метил относятся ко 2-му и 3-му классам опасности для человека. Таким образом, соединения G и К по профилю безопасности превосходят препараты сравнения (см. таблицу).

В процессе скрининга ларвицидной активности (см. таблицу) выявлено, что значительное влияние на проявление изучаемого действия оказывает гетероциклический фрагмент молекулы. Установлено, что соединения А и В, содержащие фрагменты пиридила, проявили наименее выраженный эффект, уступающий показателям препаратов сравнения и других исследованных бутеноатов гетариламмония. При переходе к производному 4,5-дигидротиазол-2-аммония (соединение С) фармакологический эффект увеличился в 2 раза, по сравнению с бутеноатами А и В, однако, существенно уступал препаратам сравнения.

Введение в структуру целевых продуктов фрагмента

#### ЛАРВИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Соединение	Продолжительность жизни личинок, мин	Соединение	Продолжительность жизни личинок, мин
А	163,3±2,27***1***2	Н	39,8±4,72*2
В	170,2±2,04***1***2	І	30,1±5,71
С	70,3±5,29***1***2	Ј	33,0±5,11
Д	34,1±3,23*2	К	26,4±2,98*1
Е	34,5±3,12*2	Имидаклоприд	38,8±3,29
Ғ	49,1±4,25***2	Пиримифос-метил	24,5±1,69
Г	28,6±4,09		

**Примечание.** \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; 1 – по сравнению с имидаклопридом; 2 – по сравнению с пиримифос-метилом.

5-R-1,3,4-тиадиазола (соединения D–F) приводило к существенному росту ларвицидной активности до уровня препарата сравнения имидаклоприда, при этом отмечено снижение биологического действия с увеличением малкильной цепи в 5-м положении гетероцикла.

Переход к производным бензо[d]тиазол-2-аммония приводил к увеличению искомого эффекта до значений, сопоставимых и выше имидаклоприда, а также соответствующих активности пиримифос-метила. Отмечено, что введение одного или двух метильных заместителей в 5- и 6-е положение гетероцикла (соединения H,I), а также метокси-фрагмента в 6-е положение (соединение J) приводило к снижению активности по сравнению с незамещенным производным G. Однако у соединения K, содержащего этоксигруппу, происходит увеличение активности до показателей пиримифос-метила, а также возрастает безопасность целевого продукта.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование ларвицидной активности 11 новых 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиен-2-ил)бут-2-еноатов гетариламмония выявило вещества, проявляющие ларвицидное действие на уровне препаратов сравнения. Определение острой токсичности наиболее активных соединений позволило отнести их к классу малотоксичных веществ.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Папцов А.Г., Попова А.Г. Мировой рынок средств химической защиты растений и тенденции его развития. Агропродовольственная политика России. 2013; 11 (23): 104–7. (Paptsov A.G., Popova A.G. World market of means of chemical protection of plants and tendency of its development. Agroprodukovol'stvennaya politika Rossii. 2013; 11 (23): 104–7 (in Russian)).

2. Guidelines on Prevention and Management of Pesticide Resistance. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides. 2012:55.

3. Пулина Н.А., Залесов В.В., Юшков В.В. и др. Синтез и биологическая активность солей гетероциклических аминов и гетериламидов на основе 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2008; 6 (2): 37–40. (Pulina N.A., Zalesov V.V., Yushkov V.V. et al. Synthesis and biological activity of the salts of heterocyclic amines and heterylamides based on 4-aryl-2,4-dioxobutanoic acids. Voprosi biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2008; 6 (2): 37–40 (in Russian)).

4. Pulina N.A., Sobin F.V., Yushkova T.A., Odegova T.F., Krasnova A.I. Synthesis and biological activity of new 1,3-benzothiazole derivatives. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2014; 48 (8): 505–8.

5. El-Sayed N.N.E., Abdelaziz M.A., Wardakhan W.W., Mohareb R.M. The Knoevenagel reaction of cyanoacetylhydrazine with pregnenolone: Synthesis of thiophene, thieno(2,3-d)pyrimidine, 1,2,4-triazole, pyran and pyridine derivatives with anti-inflammatory and anti-ulcer activities. Steroids. 2016; 107: 98–111.

6. Mishra R., Jha K.K., Kumar S., Tomer I. Synthesis, properties and biological activity of thiophene: A review. Der Pharma Chemica. 2011; 3 (4): 38–54.

7. Ibrahim S.R.M., Abdallah H.M., El-Halawany A.M., Mohamed G.A. Naturally occurring thiophenes: isolation, purification, structural elucidation, and evaluation of bioactivities. Phytochem Rev., 2016; 15 (2): 197–220.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: ГрифиК, 2012; 944. (Guidelines for conducting preclinical trials of drugs. Part 1. Moscow: Grif and K, 2012; 944 (in Russian)).

9. МУ 3.5.2.1759-03 Методы определения эффективности инсектицидов, акарицидов, регуляторов развития и репеллентов, используемых в медицинской дезинсекции. М.: Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского. 2003; 55. (МУ 3.5.2.1759-03 Methods for determining the effectiveness of the insecticides, acaricides, regulators of development and repellents used in medical disinsection; Moscow: Institute of medical parasitology and tropical medicine of E.I. Martynovskiy. 2003; 55 (in Russian)).

10. Юрасова А.А., Макарова А.С., Скобелев Д.О. Внедрение в Российской Федерации современной модели классификации опасности химической продукции. Токсикологический вестник, 2011;1(106):2–10. (Yurasova A.A., Makarova A.S., Skobelev D.O. Implementation in the Russian Federation modern model of hazard classification of chemical products. Toksikologicheskij vestnik, 2011; 1(106): 2–10 (in Russian)).

Поступила 12 января 2017 г.

## INVESTIGATION OF THE LARVICIDAL ACTIVITY OF HETARYL AMMONIUM DERIVATIVES

K.V. Lipatnikov; F.V. Sobin, PhD; Professor N.A. Pulina, PhD, I.P. Rudakova, MD

Perm State Pharmaceutical Academy; 2, Poleyaya St., Perm 614990, Russian Federation

### SUMMARY

**Introduction.** The intensive use of insecticides leads to the development of insect resistance and to other negative consequences. Therefore it is necessary to search for new effective and safe pesticides, including larvicides. Thiophene derivatives have a marked insecticidal effect.

**Objective:** to investigate larvicidal effects in a series of new 2-hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoates of hetaryl ammonium.

**Material and methods.** The object of the investigation included 11 new synthesized hetaryl ammonium derivatives. Their acute toxicity was established in outbred albino mice. The larvicidal activity of the compounds was determined using *Chironomidae* mosquito larvae of age stages II-IV.

**Results.** The heterocyclic moiety in the molecule was found to have a significant impact on the manifestation of larvicidal activity. The least pronounced effect was shown by the compounds containing pyridyl fragments. Incorporation of a 5-R-1,3,4-thiadiazole fragment into the structure of target products caused a substantial increase in larvicidal activity to the level of activity of a comparison drug. The safety profile of the most active derivatives was superior to that of the comparison drugs.

**Conclusion.** New low-toxic compounds, such as derivatives of 2-hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoates of hetaryl ammonium, were identified, which exhibit larvicidal activity identical to that in the comparison drugs.

**Key words:** larvicidal activity, 2-hydroxy-4-oxo-4-(thien-2-yl)but-2-enoates of hetaryl ammonium.