



УДК 547.26'118:541.691:577.152.311.042

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ РЯДА 2-АРИЛОКСИ-2-ТИО-1,3,2-ОКСАЗАФОСФОРИНАНА

© 1999 г. А. Э. Шипов[#], Г. К. Генкина, Г. Ф. Махаева, В. В. Малыгин, Р. И. Волкова, С. А. Рославцева, О. Ю. Еремина, Е. И. Баканова, Т. А. Мاستрюкова, М. И. Кабачник

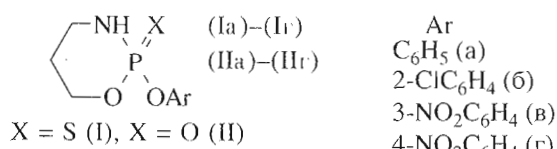
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
117813, Москва, ул. Вавилова, 28

Поступила в редакцию 08.12.97 г. Принята к печати 22.01.98 г.

Исследовано взаимодействие 2-арилокси-2-тио-1,3,2-оксазафосфоринанов, обладающих нематоцидной, инсектоакарицидной и синергистической активностью, с монооксигеназами, а соответствующих оксонов – 2-арилокси-2-оксо-1,3,2-оксазафосфоринанов – с холинэстеразами различного происхождения, карбоксилэстеразами и монооксигеназами. Показано, что тиопроизводные ингибируют монооксигеназы, тогда как оксоны, как правило, будучи слабыми ингибиторами холинэстераз, активно ингибируют карбоксилэстеразы американского таракана, а под действием монооксигеназ превращаются в сильные ингибиторы холинэстераз – ациклические амидофосфаты. Это объясняет как низкую токсичность тиопроизводных и высокую токсичность оксопроизводных, так и большое различие в токсичности тио- и оксопроизводных ряда 1,3,2-оксазафосфоринана. Способность тиопроизводных тормозить монооксигеназы, а оксопроизводных и продуктов их дальнейшей активации – ингибировать карбоксилэстеразы, т.е. подавлять оба фермента, детоксицирующие пиретроиды в организмах насекомых, обуславливает синергистическую активность тиопроизводных ряда 1,3,2-оксазафосфоринана.

Ключевые слова: 2-арилокси-1,3,2-оксазафосфоринаны, 2-тио- и 2-оксопроизводные; окислительная биоактивация; О-этил-О-ариламидофосфаты; ингибиторы монооксигеназ; ингибиторы карбоксилэстераз; механизм действия.

Ранее [1] нами были описаны синтез и физиологическая активность производных ряда 1,3,2-оксазафосфоринана, и в том числе соединений общей формулы (I) и (II).



Там же предложена вероятная схема метаболизма этих соединений (см. схему), где путь В, т.е. превращение оксона (II) под действием монооксигеназ в полуаминоацеталь (IV), который находится в равновесии с альдоформой (VI) (причем равновесие сдвинуто в сторону альдоформы (VI) из-за ее спонтанного распада до амидокислоты (VIII) и акролеина), – полностью аналогичен известной схеме метаболизма канцеролитика циклофосфамида – 2-[бис(2-хлорэтил)амино]-2-оксо-1,3,2-ок-

сазафосфоринана [2] (в нашей схеме: (II), где OAr N(CH₂CH₂Cl)₂). При этом предполагалось, что окислительная десульфурация соединений (I) под действием монооксигеназ, приводящая к потенциальным ингибиторам холинэстераз – оксопроизводным (оксонам) (II) (схема, путь А), протекает быстрее в организмах членистоногих [3], тогда как гидроксирование (схема, пути В и В'), приводящее через метаболиты (III)–(VI) к продуктам детоксикации (VII), (VIII), преобладает в организмах млекопитающих [2, 3]. Различие в соотношении скоростей этих метаболических процессов в организмах тех и других могло создать предпосылки избирательности действия тиопроизводных (Ia)–(Ir).

Действительно, соединения (I) обладают весьма низкой пероральной токсичностью для белых мышей (LD₅₀ 1000–3500 мг/кг) и в то же время некоторые из них проявляют умеренную инсектоакарицидную и высокую нематоцидную активность в отношении галловых и стеблевых нематод [1]. Большинство соединений общей формулы (I) являются также активными синергистами инсектицидов группы пиретроидов (перметрина и сумитрина), что показано в тестах на комнатных мухах и различных видах синантропных тараканов [1, 4].

Сокращения: АХЭ – ацетилхолинэстераза эритроцитов человека; БХЭ – бутирилхолинэстераза сыворотки крови лошади; ХЭ – холинэстераза нервной ткани американского таракана; КЭ – карбоксилэстераза нервной ткани и жирового тела американского таракана; МО – монооксигеназы микросом печени мышей.

[#] Автор для переписки.

Таблица 1. Ингибирование эстераз соединениями (IIa)–(IIg) (приведены k_{II}^* , $M^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$)

Соединение	АХЭ	БХЭ	ХЭ	КЭ
(IIa)	2.6×10^1	6.8×10^3	Не ингибирует	7.1×10^1
(IIб)	6.8×10^1	7.2×10^3	1.2×10^1	1.1×10^4
(IIв)	2.4×10^2	2.8×10^3	Не ингибирует	5.4×10^4
(IIг)	3.7×10^3	7.0×10^3	1.4×10^3	2.2×10^4
$(EtO)_2P(O)OC_6H_4NO_2-4$	3.7×10^5	2.6×10^6	4.3×10^5	–

* Среднеквадратичные отклонения $\pm 0.05-0.3$.**Таблица 2.** Сравнение токсичности (per os) и ингибиторной активности соединений (Iв) и (IIв)

Соединение	LD ₅₀ мыши, мг/кг	k_{II}^* , $M^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$		Соединение	LD ₅₀ мыши, мг/кг	k_{II}^* , $M^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$	
		АХЭ	ХЭ			АХЭ	ХЭ
(Iв)	>1000	–	–	(IIв)	50	2.4×10^2	Не ингибирует

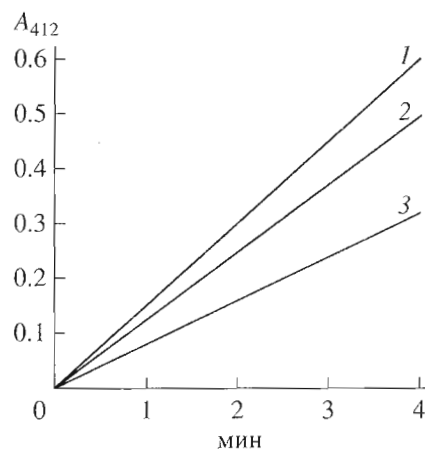
* Среднеквадратичное отклонение ± 0.15 .

Однако при дальнейшем исследовании биологической активности тиофосфатов (I) и соответствующих оксонов (II) возник ряд вопросов, которые побудили нас более подробно изучить некоторые особенности механизма действия этих соединений и их вероятных метаболитов.

С одной стороны, при определении пероральной токсичности соединений (I) для белых мышей во всех случаях, когда достигались смертельные дозы, наблюдалась типичная для антихолинэстеразных соединений клиническая картина отравления [5]. С другой стороны, оказалось (табл. 1), что оксоны (II) обладают чрезвычайно низкой (кроме оксона (IIг)) способностью ингибировать ацетилхолинэстеразу эритроцитов человека (КФ 3.1.1.7) и холинэстеразу нервной ткани американского таракана *Periplaneta americana* L. (КФ 3.1.1.7) по сравнению с ациклическим аналогом – параоксоном (*O,O*-диэтил-*O*-(4-нитрофенил)фосфатом). Даже в случае оксона (IIг) различия с параоксоном составляют два порядка. По сравнению с ацетилхолинэстеразой соединения (II) в большей степени ингибируют менее специфичную бутирилхолинэстеразу сыворотки крови лошади (КФ 3.1.1.8), а соединения (IIб)–(IIг) активно ингибируют карбоксилэстеразу нервной ткани и жирового тела американского таракана (КФ 3.1.1.1).

Ранее в работе [6] на основе расчетов методом молекулярной механики было показано, что низкая способность аналогов оксонов (II) ингибировать ацетилхолинэстеразу обусловлена стерическими препятствиями, создаваемыми циклической частью молекулы, нуклеофильной реакции этих ингибиторов с гидроксилом серина (фосфорилирование). Однако низкая ингибиторная актив-

ность, например оксона (IIв), никак не объясняет весьма высокую токсичность этого соединения (LD₅₀ 50 мг/кг) и большое различие в токсичности соединений (IIв) и (Iв) (LD₅₀ >1000 мг/кг) (табл. 2). Мы предположили, что оксоны (II) *in vivo* способны превращаться в более активные ингибиторы холинэстераз. Действительно, в опытах *in vivo* при однократном внутривенном введении белым мышам оксона (IIв) в количестве 2.5 мг/кг (0.1 LD₅₀; при внутривенном введении LD₅₀ ~ 25 мг/кг) уже через 30 мин наблюдает-



Кинетика гидролиза ацетилтиохолинидида (по Эллану [7]) под действием ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека: в смеси с монооксигеназами микросом печени мышей (1), $v_0 = 0.150$ OE₄₁₂/мин; в той же смеси после 27 мин инкубации с оксоном (IIв) (2), $v_1 = 0.124$ OE₄₁₂/мин; в той же смеси в присутствии NADPH после 27 мин инкубации с оксоном (IIв) (3), $v_1 = 0.080$ OE₄₁₂/мин.

Таблица 3. Сравнительная антиэстеразная активность соединений (IIб), (IIв) и (IXб), (IXв) (приведены k_{11}^* , $M^{-1} \text{ мин}^{-1}$)

Соединение	АХЭ	БХЭ	ХЭ	КЭ
(IIб)	6.7×10^1	7.2×10^3	1.2×10^1	1.1×10^4
(IXб)	2.4×10^4	8.5×10^3	7.0×10^2	7.5×10^5
(IIв)	2.4×10^2	2.8×10^3	Не ингибирует	5.4×10^4
(IXв)	4.4×10^5	3.3×10^5	1.1×10^5	1.3×10^7

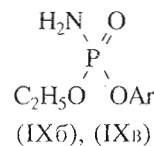
* Среднеквадратичные отклонения $\pm 0.05-0.3$.

ся снижение активности холинэстераз (по Элману [7]) цельной крови и плазмы почти вдвое (см. эксперимент. часть), что свидетельствует об образовании сильного антихолинэстеразного агента. Таким активным метаболитом мог бы быть амид (VIв) (схема, путь В), который может образоваться при окислительном дезалкилировании соединения (IIв), сопровождающемся раскрытием цикла. Аналогичная биоактивация наблюдалась при окислительном дезалкилировании ациклических фосфорорганических амидов – оксонов изофенфоса (*O*-этил-*O*-[2-(изопропоксикарбонил)фе-

нил]-*N*-изопропиламидотиофосфата) и его аналогов [8].

Способность оксона (IIв) к дальнейшей окислительной активации была подтверждена также в опытах *in vitro* при исследовании взаимодействия этого соединения со смесью ацетилхолинэстеразы и монооксигеназ (микросомальная фракция печени белых мышей) в присутствии и в отсутствие NADPH (рисунок). Снижение активности ацетилхолинэстеразы после 27 мин инкубации с оксоном (IIв) (без NADPH) обусловлено только ингибирующей способностью этого метаболита, поскольку в отсутствие кофермента монооксигеназы неактивны. После такой же инкубации, но в присутствии NADPH, остаточная активность ацетилхолинэстеразы и скорость гидролиза субстрата (ацетилтиохолиниодида) значительно ниже, чем в предыдущем случае, что свидетельствует об образовании более активного, чем оксон (IIв), ингибитора – как мы считаем, ациклического амида (VIв) (схема).

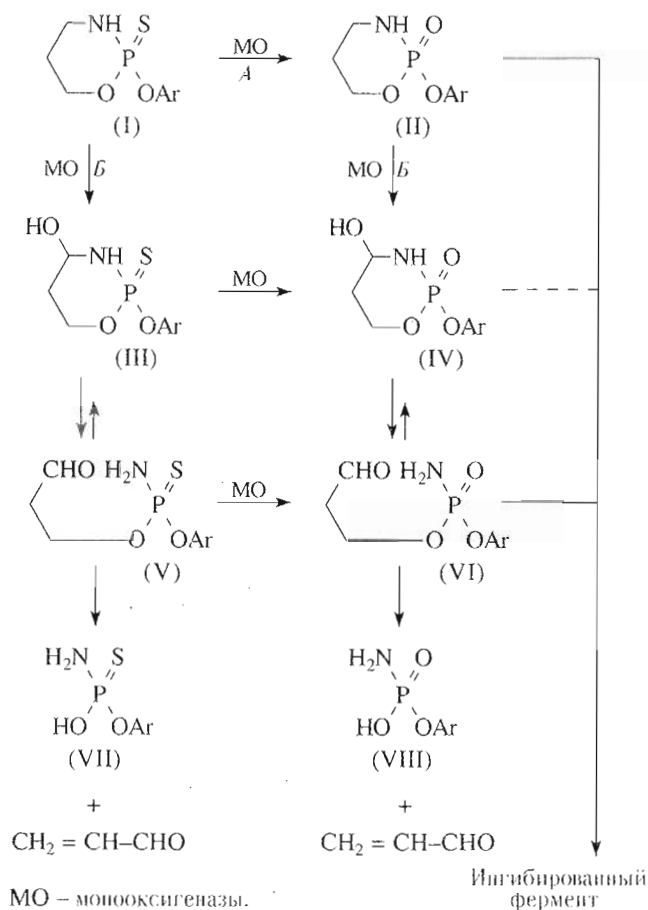
Поскольку соединения (VI) по аналогии с соответствующим метаболитом циклофосфамида должны быть неустойчивы (спонтанное β -элиминирование акролеина) [2], мы синтезировали близкие по строению, но устойчивые модельные соединения (IXб), (IXв)



и исследовали их способность ингибировать эстеразы.

Как видно из табл. 3, ациклические амидофосфаты (IXб), (IXв) – действительно значительно более активные ингибиторы холинэстераз и карбоксилэстераз, чем циклические оксоны (IIб), (IIв), что согласуется с предполагаемым путем (В) их метаболизма. Таким образом, можно полагать, что высокая токсичность оксона (IIв) обусловлена метаболическим превращением в чрезвычайно активный ингибитор холинэстераз – ациклический амидофосфат (VIв).

Далее предстояло выяснить, способны ли соединения (I) подвергаться окислительной десуль-



Вероятная схема метаболизма соединений (I).

фурации (активации) под действием монооксигеназа. Как и при исследовании биоактивации оксона (IIв), была использована микросомальная фракция печени белых мышей (монооксигеназы) в смеси с ацетилхолинэстеразой, изменение активности которой при инкубации с соединением (Iв) в отсутствие или в присутствии NADPH может указывать на появление ингибитора – оксона (IIв). Однако активность ацетилхолинэстеразы (скорость гидролиза ацетилтиохолиниодида, v_t) не изменялась по сравнению с активностью этого фермента в контрольном опыте (в отсутствие (Iв)) как в присутствии NADPH, так и без него (табл. 4). Можно было ожидать отсутствия изменений в системе без NADPH – переносчика протонов при окислительно-восстановительных реакциях (сам тион (Iв) не ингибирует эстеразы). В то же время сохранение активности ацетилхолинэстеразы в системе, содержащей микросомы и NADPH, указывает на то, что активация тиона (Iв) в оксон (IIв) не происходит.

Поскольку известно, что тионы могут быть как субстратами, так и ингибиторами монооксигеназ, содержащих цитохром P-450 [9], мы предположили, что тион (Iв) может ингибировать микросомные монооксигеназы. Для проверки этого предположения мы исследовали способность дихлорона (*O,O*-диэтил-*S*-дихлорметилдитиофосфат) (X) активироваться (десульфуриваться) смесью ацетилхолинэстеразы с монооксигеназами в отсутствие и в присутствии NADPH [10] без предынкубации с тионом (Iв) и после предынкубации с ним. Как видно из табл. 5, дихлорон (X) не десульфуривруется (не активируется) в отсутствие NADPH и активность ацетилхолинэстеразы та же, что и в контроле. В присутствии NADPH образуется P=O-аналог дихлорона (его оксон), который полностью ингибирует ацетилхолинэстеразу. Однако предынкубация в течение 3 мин с тионом (Iв) исключает окислительную активацию дихлорона этой системой (активность ацетилхолинэстеразы не изменяется по сравнению с контролем). Это подтверждает наше предположение о том, что тион (Iв) является активным ингибитором микросомных монооксигеназ, содержащих цитохром P-450.

Таким образом, низкая токсичность тиона (Iв) помимо детоксикации по пути B и в результате возможного гидролиза арилэстеразами (этот очевидный путь детоксикации на схеме не указан) обусловлена также самоингибированием активации по пути A (схема), а большое различие в токсичности соединения (Iв) и его оксона (IIв) – дополнительной биоактивацией последнего до ациклического амида (VIв) (путь B), как это показано выше.

В отношении американского таракана такой определенный вывод сделать не удалось, поскольку низкая растворимость соединений (Iв) и (IIв) в

Таблица 4. Активность ацетилхолинэстеразы в смеси с монооксигеназами при инкубации с соединением (Iв) (приведены v_t , $OE_{412}/мин$)

<i>t</i> , мин	Без NADPH	В присутствии NADPH
0	0.150	0.150
10	0.149	0.152
20	0.150	0.148

Таблица 5. Активность ацетилхолинэстеразы (скорости гидролиза ацетилтиохолиниодида) в смесях различного состава

AXЭ + MO	Состав смеси			v_t , $OE_{412}/мин$
	(Iв)*	(X)**	NADPH	
+	–	–	–	0.150
+	–	+	–	0.150
+	–	+	+	0
+	+	+	+	0.150

* 1.33×10^{-5} М, предынкубация 3 мин.

** 6.67×10^{-5} М.

ацетоне не позволила определить их токсичность (максимальные дозы (Iв) и (IIв), которые удалось нанести на переднегрудь насекомых, – 800 и 200 мкг/г соответственно, не вызывали смертности). Косвенное токсикологическое подтверждение способности соединения (Iв) и его метаболитов ингибировать монооксигеназы и карбоксилэстеразы таракана получено в опытах по определению синергистической активности соединения [4], однако возможность дальнейшей окислительной биоактивации оксона (IIв) в организмах этих насекомых (схема, путь B) подтвердить или исключить не удалось.

Способность соединений (I) ингибировать монооксигеназы, а их активных метаболитов (II) и (VI) (как можно судить по модельным соединениям (IX)) – ингибировать карбоксилэстеразы американского таракана, т.е. подавлять оба фермента, детоксицирующих пиретроиды в организмах насекомых [11, 12], и обуславливает высокую синергистическую активность соединений (I) в смеси с перметрином или сумитрином в отношении синантропных тараканов [1, 4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения (I) и (II) получены способами, описанными в работе [1].

***O*-Этил-*O*-(2-хлорфенил)амидофосфат (IXб)**, К 3.37 г (13.2 ммоль) *O*-этил-*O*-(2-хлорфенил)хлорфосфата (получен по методике [13], использован без очистки) в 10 мл сухого хлорофор-

ма при $-5-0^{\circ}\text{C}$ и перемешивании быстро добавляли 15 мл охлажденного до 0°C $\sim 2.5\%$ раствора аммиака в хлороформе. После выдерживания в течение 30 мин при $-5-0^{\circ}\text{C}$ и 2 ч при 20°C смесь разбавляли хлороформом, промывали 3 раза ледяной водой и сушили над Na_2SO_4 . Хлороформ удаляли в вакууме, остаток растворяли в 100 мл эфира, фильтровали, фильтрат выпаривали в вакууме и остаток перекристаллизовывали из смеси эфира с гексаном. Выход 2.06 г (66.2%), т.пл. $84.5-85.5^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 41.04; Н 4.71; N 5.80. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClNO}_3\text{P}$. Вычислено, %: С 40.78; Н 4.71; N 5.94.

O-Этил-O-(3-нитрофенил)амидофосфат (IXв). Получен аналогично из 1.12 г (4.2 ммоль) O-этил-O-(3-нитрофенил)хлорфосфата [13] в 3 мл сухого хлороформа и 5 мл $\sim 2.5\%$ раствора аммиака в хлороформе. Выход 0.85 г (82.5%), т.пл. $80-81^{\circ}\text{C}$. Найдено, %: С 39.24; Н 4.50; N 11.36; P 12.46. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{P}$. Вычислено, %: С 39.03; Н 4.50; N 11.38; P 12.58.

Токсичности для мышей и тараканов определяли по методике [4, 14].

Бимолекулярные константы скорости взаимодействия холинэстераз и карбоксилэстераз с ингибиторами (k_{11}) определены как в работе [15].

Микросомы из печени мышей (препарат монооксигеназ) получены методом, описанным в работе [15].

Определение активности ацетилхолинэстеразы в крови мышей после однократного введения соединения (Iв). Опыты проводили на белых беспородных мышах весом 18–20 г. Вещество растворяли в ацетоне и вводили внутривенно в объеме не больше 0.1 мл в дозе 2.5 мг/кг (0.1 LD_{50}). Контрольным животным вводили ацетон. Через 30 мин после введения препарата животных забивали декапитацией, кровь смешивали с 75 мкл 3.8% раствора цитрата натрия, отбирали аликвоты по 20 мкл и вносили в центрифужные пробирки, содержащие 10 мл 0.1 М фосфатного буфера, рН 8.0 (500-кратное разбавление). Одну пробирку использовали для определения активности ацетилхолинэстеразы в цельной крови, а вторую фракционировали на центрифуге Т-23 в течение 10 мин при 1500–2000 об/мин и в полученной сыворотке определяли активность ацетилхолинэстеразы по Элману [7] (субстрат – ацетилтиохолиниодид). Активность ацетилхолинэстеразы в цельной крови и в плазме соответственно: в контроле – 0.0563 ± 0.0038 и 0.0340 ± 0.0007 ОЕ/мин, в опыте – 0.0307 ± 0.0007 и 0.0182 ± 0.0011 ОЕ/мин.

Биоактивация соединения (Iв). Использован (с модификациями) метод, описанный для окислительной десульфурации тионфосфорильных соединений [16]. Опыты проводили в 0.1 М фосфатном буфере, содержащем 5 мМ EDTA, при 25°C . Оксон (Iв) (1.33×10^{-4} М) инкубировали 27 мин с микросомами из печени мышей (0.2 мг белка/мл)

в присутствии NADPH (0.4 мМ) и ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека, а затем определяли остаточную активность фермента по Элману [7] (субстрат – ацетилтиохолиниодид). В качестве контроля в аналогичных условиях определяли остаточную активность ацетилхолинэстеразы после инкубации с соединением (Iв), но в отсутствие NADPH, а также исходную активность ацетилхолинэстеразы в смеси с монооксигеназами (рисунок).

Взаимодействие соединения (Iв) с монооксигеназами. Опыты проводили по той же методике и в той же системе, что и при исследовании биоактивации соединения (Iв).

а) Соединение (Iв) (1.33×10^{-5} М) инкубировали со смесью препарата монооксигеназ и ацетилхолинэстеразы в отсутствие или в присутствии NADPH, определяя остаточную активность холинэстеразы через 10 и 20 мин. Результаты в сравнении с контролем приведены в табл. 4.

б) Смесь ацетилхолинэстеразы и препарата монооксигеназ инкубировали 3 мин с соединением (Iв) (1.33×10^{-5} М), затем вносили дихлорон (X) (6.67×10^{-5} М) и NADPH и обычным способом определяли остаточную активность ацетилхолинэстеразы. В качестве контроля в аналогичных условиях определяли остаточную активность ацетилхолинэстеразы после внесения дихлорона (без предынкубации с соединением (Iв)) в отсутствие и в присутствии NADPH, а также исходную активность смеси ферментов. Результаты приведены в табл. 5.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 97-03-33129 и № 96-15-97298).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шипов А.Э., Генкина Г.К., Артюшин О.И., Мнджоян З.О., Гуцин Б.Е., Чумакова Е.И., Рославцева С.А., Еремина О.Ю., Баканова Е.И., Каган Ю.С., Еришова Е.А., Матрюкова Т.А., Кабачник М.И. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 11. С. 2241–2249.
2. Stec W.J. // Organophosphorus Chem. 1982. V. 13. P. 145–174.
3. Розенгарт В.И., Шерстобитов О.Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектоакарицидов. Л.: Наука, 1978. С. 107.
4. Еремина О.Ю., Баканова Е.И., Рославцева С.А., Шипов А.Э., Генкина Г.К., Артюшин О.И., Мнджоян З.О., Волкова Р.И., Матрюкова Т.А., Кабачник М.И. // Изв. АН. Сер. биол. 1996. № 6. С. 664–675.
5. Розенгарт В.И., Шерстобитов О.Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектоакарицидов. Л.: Наука, 1978. С. 51–53.
6. Шестакова Н.Н., Розенгарт Е.В., Жоров Б.С. // Биоорганическая химия. 1992. Т. 18. С. 596–603.

7. Ellman C.L., Courthey K.D., Andres V., Teatherstone R.M. // *Biochem. Pharmacol.* 1961. V. 7. P. 88–95.
8. Gorder G.W., Kirino O., Hirashima A., Casida J.E. // *J. Agric. Food Chem.* 1986. V. 34. P. 941–947.
9. Testa B., Jenner P.G. // *Drug Metab. Rev.* 1981. V. 12. P. 1–117.
10. Makhaeva G., Malygin V., Khaskin B. // *Biochemistry and Biophysics of Cytochrome P-450. Proc. 7th Int. Conf. /Eds A. Archakov, G. Bachmanova, INCO-TNC, Joint Stock Comp., 1992. P. 564–566.*
11. Касида Д. // *Агрохимия.* 1983. № 5. С. 102–110.
12. Филиппович Ю.Б., Рославцева С.А., Кутузова Н.М., Барыбкина М.Н., Перегуда Т.А., Иванова Г.Б. // *Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Энтомология.* 1988. Т. 8. 193 с.
13. Blair E.H. O-Aryl O-lower Alkyl Phosphorochloridates: Пат. США 2971974 // *Chem. Abstrs.* 1968. V. 56. P. 14171.
14. Шипов А.Э., Генкина Г.К., Жданова Г.В., Петровский П.В., Рославцева С.А., Сазонова И.Н., Сундуков О.В., Головкина Л.С., Волкова Р.И., Каган Ю.С., Ершова Е.А., Мاستрюкова Т.А., Кабачник М.И. // *Изв. АН. Сер. хим.* 1994. № 7. С. 1301–1311.
15. Шипов А.Э., Генкина Г.К., Жданова Г.В., Махаева Г.Ф., Мальгин В.В., Волкова Р.И., Майзель Е.Б., Сундуков О.В., Мастрюкова Т.А., Кабачник М.И. // *Биоорганическая химия.* 1995. Т. 21. С. 235–239.
16. Alary J.-G., Brodeur J. // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1969. V. 169. P. 167.

A Study of the Action Mechanism of 2-Aryloxy-2-thio-1,3,2-oxazaphosphorinane Series Pesticides

A. E. Shipov[#], G. K. Genkina, G. F. Makhaeva, V. V. Malygin, R. I. Volkova, S. A. Roslavtseva,
O. Yu. Eremina, E. I. Bakanova, T. A. Mastryukova, and M. I. Kabachnik[†]

Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 28, Moscow, 117813 Russia

The interaction of 2-aryloxy-2-thio-1,3,2-oxazaphosphorinanes exhibiting nematocide, insecticide/acaricide, and synergetic activities with monoamine oxidases and the interaction of the corresponding oxones, 2-aryloxy-2-oxo-1,3,2-oxazaphosphorinanes, with various cholinesterases, carboxyl esterases, and monoamine oxidases were studied. We showed that the thioderivatives inhibited monoamine oxidases, whereas oxones, which are, as a rule, weak cholinesterase inhibitors, strongly inhibited carboxyl esterases of the American cockroach and were transformed with monoamine oxidases into the strong cholinesterase inhibitors, acyclic phosphamidates. This allowed us to explain the low toxicity of the thioderivatives, the high toxicity of the oxoderivatives, and the great difference in toxicities of thio- and oxocompounds in the 1,3,2-oxazaphosphorinane series. The capacity of thioderivatives to inhibit monoamine oxidases and of oxoderivatives and their further activation products to inhibit carboxyl esterases, i.e., both enzymes responsible for pyrethroid detoxication in insects, explains the synergetic activity of the 1,3,2-oxazaphosphorinane series.

Key words: 2-aryloxy-1,3,2-oxazaphosphorinanes, 2-thio- and 2-oxoderivatives; oxidative bioactivation; O-ethyl-O-aryl phosphamidates; monoamine oxidase inhibitors; carboxyl esterase inhibitors; mechanism of action

[#] To whom correspondence should be addressed.