

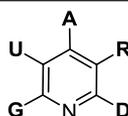
## Уместный пиридин: биомиметик, модификатор свойств и уникальный фармакофор для агрохимических препаратов

Владимир В. Захарычев<sup>1\*</sup>, Александр В. Кузенков<sup>1</sup>, Андрей М. Марцынкевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия; e-mail: zakharychev@inbox.ru

<sup>2</sup> Национальный центр безопасности продукции водного промысла и аквакультуры, Графский пер., 14–1, Москва 129626, Россия; e-mail: martsynkevich@fishquality.ru

Поступило 1.06.2020  
Принято после доработки 30.07.2020



95 agrochemicals \$5 Bln+ per annum

Описано 95 агрохимических продуктов на основе пиридинового скаффолда, самого коммерчески успешного гетероцикла в синтезе химических средств защиты растений XXI в. Фрагмент пиридина способен модифицировать свойства соединений, иногда меняя область их применения, и может быть уникальным фармакофором. По возможности показана взаимосвязь пиридиновых аналогов с карбоциклическими или алифатическими предшественниками. Описан механизм действия соединений, если он известен. Приведены примеры синтезов пиридиновых интермедиатов, применяемых для получения агрохимических препаратов.

**Ключевые слова:** пиридин, агрохимические препараты, биоизостеризм, гербициды, защита растений, зооциды, инсектициды, нематоциды, фунгициды.

Пиридиновый цикл входит в состав большого количества различных биологически активных веществ, включая коферменты, лекарственные препараты и химические средства защиты растений. Агрохимические продукты с пиридиновым фрагментом в структуре составляют значительную долю всех пестицидов. В 2013 г. 8 соединений для защиты растений, содержащих пиридиновый цикл (паракват, никосульфурон, флуроксипир, пиклорам, хлорпирифос, хлорантранилипрол, имидаклоприд, боскалид), входили в топ-45 агрохимических препаратов с суммарными продажами 5 млрд долларов, что составляет примерно 10% мирового агрохимического рынка.<sup>1</sup>

За более чем 30 лет со времени публикации обзора, посвященного средствам защиты растений на основе производных пиридина,<sup>2</sup> в их ассортименте произошли кардинальные изменения. В этом обзоре упомянуто только 5 продуктов (паракват, дикват, пиклорам, клопиралид, никотин), применяющихся в настоящее время. Несколько больше современных производных пиридина описаны в предшествующей монографии.<sup>3</sup> Однако большинство казавшихся тогда перспективными классов соединений, содержащих пиридиновый цикл, ожиданий не оправдало. С тех пор появились

новые группы исключительно ценных для сельского хозяйства веществ. Некоторые из них обладают неизвестными ранее механизмами биологической активности.

Молекула пиридина очень похожа на молекулу бензола, вследствие чего часто используется для имитации его структуры в биоизостерных аналогах.<sup>4</sup> Вместе с тем пиридиновый фрагмент обладает рядом специфических свойств, которые используются при конструировании биологически активных веществ. Пиридин имеет основной характер, его молекула полярна, обладает меньшей гидрофобностью ( $\log P$  для пиридина 0.65, для бензола 2.13) и устойчива к действию оксидаз. Это позволяет использовать пиридиновый фрагмент для повышения биологической активности, снижения токсичности соединений, улучшения их системных качеств и достижения исключительной селективности действия.<sup>1</sup> Кроме этого, электрононедостаточный, способный к участию в специфических окислительно-восстановительных реакциях пиридиновый цикл может образовывать комплексы с металлами и водородные связи за счет электронной пары на атоме азота, а также вступать в электростатическое и диполь-дипольное взаимодействие,  $\pi$ - $\pi$ -стекинг и вандервааль-

совы контакты, что служит основанием для продолжающегося дизайна новых структур. Эти свойства используются в том числе биологическими системами, например в молекулах NAD и подобных нуклеотидов, пиридоксаля (витамина В<sub>6</sub>) и лигандах никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

В литературе приведены примеры использования пиридинового цикла для создания пестицидов с точки зрения методов дериватизации интермедиатов.<sup>1</sup> Этот подход позволяет преодолевать резистентность вредителей, заботиться об окружающей среде за счет снижения дозировки препаратов в силу их улучшенной эффективности, а также дает возможность создавать патентоспособные структуры в обход родового патента, что иногда приводит к изменению спектра активности соединений.

В настоящем обзоре обсуждаются только те соединения, которые уже выпущены на рынок или получили название Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO; www.alanwood.net/pesticides), чем доказали свою эффективность и конкурентоспособность, иногда утратившие коммерческое значение, но важные для понимания возможностей использования пиридинового фрагмента в структурах агрохимических препаратов.

### Гербициды и регуляторы роста растений

С 1958 г. в качестве гербицидов сплошного действия используются соли бипиридила – паракват (дихлорид 1,1'-диметил-4,4'-бипиридила) и дикват (дибромид 1,1'-этилен-2,2'-бипиридила), открытые компанией Imperial Chemical Industries (ICI) при исследовании биологической активности четвертичных солей аммония.<sup>5</sup> Их стандартные окислительно-восстановительные потенциалы ( $E_0'$  –0.44 и –0.35 В соответственно) близки к потенциалу NADP (–0.32 В), поэтому они конкурируют с нормальным субстратом при восстановлении фотосистемой I, после чего сами восстанавливают O<sub>2</sub> до супероксида, вызывая окислительный стресс.<sup>6</sup> Это же свойство придает им неприемлемо высокую токсичность для теплокровных, поскольку они таким же способом конкурируют с NAD в электрон-транспортной цепи митохондрий.<sup>7</sup> Несмотря на всевозможные ограничения и попытки запрета паракват остается среди самых востребованных пестицидов с мировыми продажами более 1 млрд долларов (около 25 тыс. т) в 2003 г.<sup>8</sup>

В результате скрининга биологически активных соединений компанией Dow Chemicals были открыты гербициды триклопир (Гарлон) (**1a**)<sup>9</sup> и флуороксипир (Старане) (**1b**)<sup>10</sup> (рис. 1). Они обладают ауксиноподобной активностью и структурно подобны 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной кислоте (2,4,5-Т) (**2**). Исходными соединениями в синтезе гербицидов **1a,b** служат 2,3,5,6-тетрахлорпиринидин и пентахлорпиринидин соответственно (для 2,4,5-Т (**2**) – 1,2,4,5-тетрахлорбензол). Кислоты **1a,b** превосходят по эффективности их аналог **2**, имеют отличающийся спектр активности, а

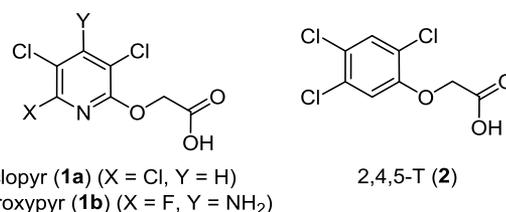


Рисунок 1. Структуры гербицидов **1a,b** и их аналога **2**.

также, в противоположность 2,4,5-Т (**2**), не регламентируются Роттердамской конвенцией, поскольку при их производстве не образуются полихлорированные диоксины.

В процессе исследования полихлорпиколинов, подавляющих нитрификацию почвенного азота (среди которых для этих целей в настоящее время используется нитрапирин (**3**)<sup>11</sup>), компанией Dow Chemicals были неожиданно открыты гербицидные свойства галогенированных пиколиновых кислот,<sup>12</sup> получивших названия клопиралид (Лонтрел) (**4a**),<sup>13</sup> пиклорам (Тордон) (**4b**)<sup>14</sup> и аминопиралид (**4c**).<sup>15</sup> Их можно рассматривать как изостерные аналоги дикамбы (**5**) (рис. 2) и хлорамбена (3-амино-2,5-дихлорбензойной кислоты), но их сходство скорее демонстрирует пример "химической конвергенции", чем генеалогическую близость.

Пиколиновые кислоты **4a–c** (рис. 2) подавляют широкий спектр сорняков, в том числе устойчивых к 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоте (2,4-Д) и другим ауксиноподобным гербицидам, например виды горчачка и осота. К клопиралиду (**4a**) устойчивы рапс, капуста и свекла, пиклорам (**4b**) используется в том числе для борьбы с древесно-кустарниковой растительностью.<sup>12</sup> Эти соединения также характеризуются более низкими нормами расхода: 0.05–0.12 кг/га для аминопиралиды (**4c**) в сравнении с 0.75–2.24 кг/га для дикамбы (**5**).<sup>16</sup>

Масштабный синтез аналогов пиклорама (**4b**) привел к открытию новой группы ауксиноподобных гербицидов – 6-арилпиколинов.<sup>17</sup> Из них в 2016–2018 гг. компанией Dow AgroSciences зарегистрированы галауксифенметил (Ариллекс) (**6**) и флорпироксифен-бензил

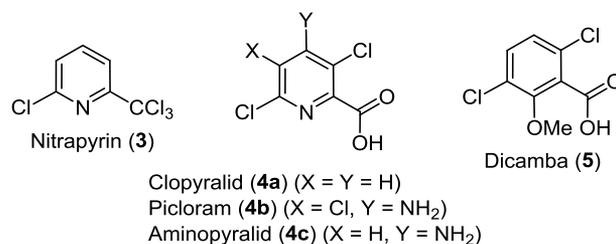


Рисунок 2. Структуры соединений **3–5**.

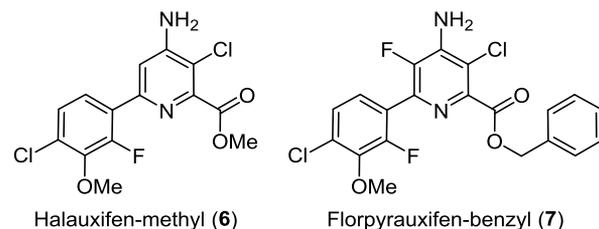


Рисунок 3. Структуры 6-арилпиколинов **6** и **7**.

(Ринскор) (7)<sup>18</sup> (рис. 3). Эти соединения отличает от предшественников очень высокая активность: они подавляют некоторые сорняки в дозах 2–5 г/га, которые более чем в 140 раз меньше, чем у 2,4-Д, и в 35 раз меньше, чем у пиклорама (4b).<sup>16</sup>

Производные пиколиновых и 6-арилпиколиновых кислот имеют специфическое сродство к ауксиновому рецептору AFB5.<sup>16,19</sup> Это один из ауксинсвязывающих белков F-бокса (семейства TIR1/AFB) убиквитинлигаз SCF<sup>TIR1/AFB</sup>, которые при помощи ауксинов распознают и убиквитинируют генные супрессоры Aux/IAA. Белок AFB5 малочувствителен к ауксинам других типов, в том числе к индолилуксусной кислоте, чем можно объяснить видоизбирательность пиколинов.<sup>19b</sup>

Напталам (8) (рис. 4) и фенилсемикарбазоны *o*-ацетилбензойной кислоты ингибируют транспорт ауксинов в растениях, вероятно, взаимодействуя с напталам-связывающим белком.<sup>20</sup> Этот белок регулирует выводящие ауксин из цитозоля трансмембранные каналы семейства PIN.<sup>21</sup> Гетероаналог этих ингибиторов транспорта ауксинов дифлуфензопир (9) (рис. 4) используется в качестве гербицида<sup>22</sup> в сочетании с дикамбой (5) на кукурузе, которая его быстро метаболизирует. Комбинация дифлуфензопира (9) с ауксиноподобными гербицидами препятствует их транспорту и выходу из клеток делящихся меристем.<sup>23</sup>

При исследовании замещенных анилидов пиридин-карбонных кислот были обнаружены гербициды, вызывающие обесцвечивание молодых растительных тканей: дифлуфеникан (10)<sup>24</sup> (лаборатория May & Baker) и пиколинафен (Пико) (11)<sup>25</sup> (рис. 5) (компания Shell, впоследствии приобретен фирмой BASF). Эти гетероциклы ингибируют фитоиндесатуразу, один из ферментов в каскаде синтеза каротиноидов.<sup>26</sup> Их используют на зерновых культурах в дозах 0.05–0.25 кг/га.

При исследовании аналогов имидазолинового ингибитора ацетолатацетатазы (ALS) (синтазы ацетогидроксициклот (AHAS)) имазаметабенз-метила (12) компанией American Cyanamid были получены его

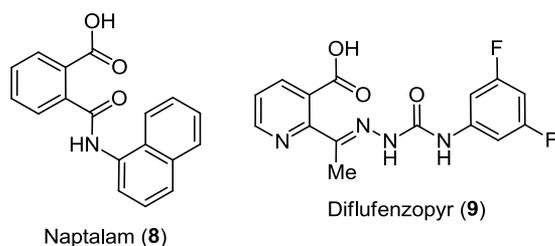


Рисунок 4. Структуры ингибиторов транспорта ауксинов 8 и 9.

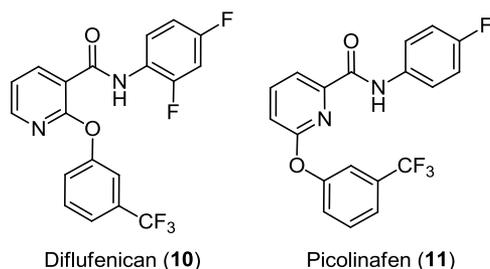


Рисунок 5. Структуры ингибиторов фитоиндесатуразы 10 и 11.

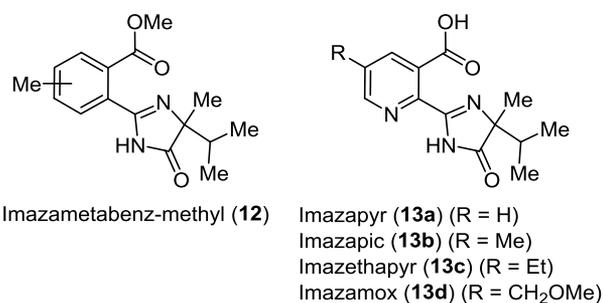


Рисунок 6. Структуры имидазолинов 12 и 13a–d.

пиридиновые аналоги: имазапир (13a), имазапик (13b), имазетапир (13c) и имазамокс (13d)<sup>27</sup> (рис. 6). ALS (AHAS) – это ключевой фермент в синтезе алифатических аминокислот валина, лейцина и изолейцина. При том, что никотиновые кислоты имеют примерно в 10 раз меньшее сродство к этому ферменту, чем аналогичные бензоаты, они обладают парадоксально более высокой активностью, что связано с их способностью к перемещению в меристематические ткани. Имазапир (13a) устойчив к биодеградации и обладает самым широким среди имидазолинов спектром действия, поэтому в дозах 0.25–1.7 кг/га используется для сплошного уничтожения растительности на несельскохозяйственных площадях, а также в посадках хвойных деревьев, финиковой и масличной пальмы, которые к нему устойчивы. Наличие алкильных заместителей в пиридиновом цикле облегчает окисление и последующую конъюгацию соединений у толерантных видов. Поэтому имазетапир (13c) и имазамокс (13d) применяются для защиты бобовых растений и резистентных сортов кукурузы, риса, пшеницы, канолы, чечевицы, подсолнечника с нормами расхода 0.03–0.3 кг/га.<sup>28</sup>

Пиридиновые производные других известных ингибиторов ALS (AHAS) – сульфонилмочевин – получены в результате аналогового синтеза. Их структуры показаны на рис. 7. Первое поколение сульфонилмочевин, к которому относится хлорсульфурон (14),<sup>29</sup> проявляет

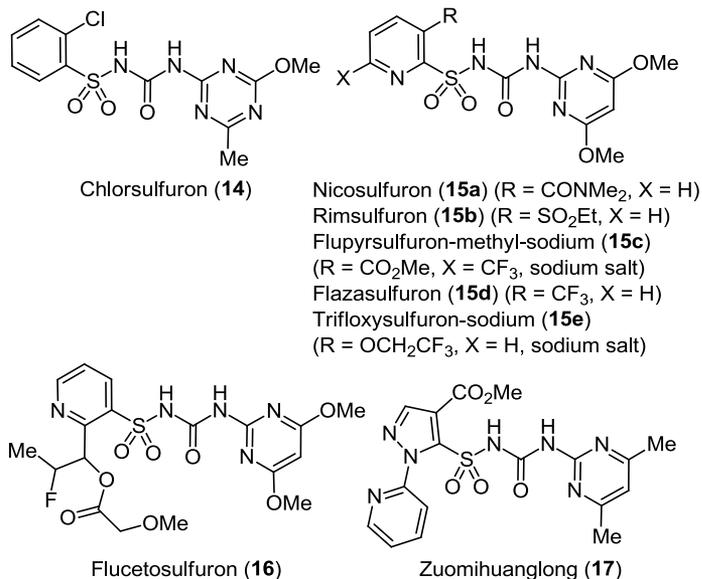


Рисунок 7. Структуры сульфонилмочевин 14–17.

селективность в отношении двудольных сорняков на злаках, что некоторое время считалось характерной особенностью этой группы гербицидов. Однако представители второго поколения, включающего никосульфурон (**15a**)<sup>30</sup> и римсульфурон (**15b**),<sup>31</sup> разработанные компанией DuPont и используемые для защиты кукурузы, оказались активными также в отношении многих однодольных трав с нормами расхода 5–70 г/га, а флупирсульфурон-метил-натрий (**15c**)<sup>32</sup> специально предназначен для уничтожения лисохвоста в посевах зерновых (доза 8–10 г/га). Флазасульфурон (**15d**),<sup>33</sup> полученный компанией Ishihara Sangyo, используется для защиты газонов (доза 25–100 г/га), трифлорсульфурон-натрий (**15e**),<sup>34</sup> открытый фирмой DuPont, – для защиты хлопчатника (доза 5–23 г/га). Пиридин-3-илсульфамид флуцетосульфурон (**16**)<sup>35</sup> получен Корейским химико-технологическим институтом и компанией LG для защиты риса (доза 15–60 г/га). В Китае на пшенице используется разработанный фирмой Nissan Chemical цзомихуанлун (NC-330) (**17**)<sup>36</sup> с нормой расхода 100–150 г/га,<sup>37</sup> имеющий пиридиновый заместитель в пиразолсульфамидном фрагменте.

Среди ингибиторов ALS (AHAS) компанией Dow AgroSciences была открыта группа триазолопиримидинов, некоторые из которых уже нашли применение в сельском хозяйстве. Они представляют собой изомерные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидины и 1,2,4-триазоло[1,5-*c*]пиримидины с разной последовательностью атомов в сульфамидном мостике: 5 из них имеют триазолсульфамидный фрагмент, и только 2 – инвертированный триазоламиносульфоновый фрагмент, а именно пеноксилам (**18**) и пироксилам (**19**)<sup>38</sup> (рис. 8). Оба гетероцикла подавляют широкий спектр как однодольных, так и двудольных однолетних и некоторых многолетних сорняков в дозах 20–40 г/га. Пеноксилам (**18**) разработан специально для защиты риса, пироксилам (**19**) – для защиты пшеницы. Коммерческая селективность пироксилама (**19**) достигается только на пшенице, ржи и тритикале в сочетании с антидотом.<sup>39</sup>

Открытие в 1970-х гг. компанией Hoechst диклофоп-метила (Иллоксана) (**20**)<sup>40</sup> (рис. 9), первого листового гербицида, избирательно действующего на злаковые сорняки в посевах широколистных растений, привело к получению ряда замещенных  $\alpha$ -[4-(пиридин-2-илокси)-фенокси]пропионовых кислот. Эти соединения ингибируют ацетилкофермент А-карбоксилазу (АСС), что приводит к прекращению биосинтеза жирных кислот в растениях. Селективность действия таких соединений

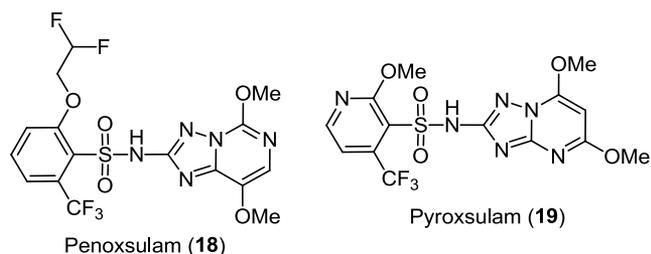
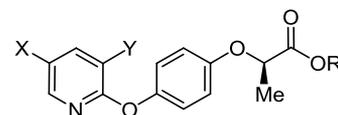
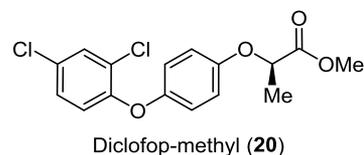


Рисунок 8. Структуры триазолопиримидинов **18** и **19**.



Clodinafop-propargyl (**21a**) (X = Cl, Y = F, R = H<sub>2</sub>C–C≡CH)

Fluazifop-P-butyl (**21b**) (X = CF<sub>3</sub>, Y = H, R = *n*-Bu)

Haloxifop-P-methyl (**21c**) (X = CF<sub>3</sub>, Y = Cl, R = Me)

Рисунок 9. Структуры [(арилокси)фенокси]пропионатов **20** и **21a–c**.

обусловлена различием в строении хлоропластных АСС у однодольных и двудольных растений.<sup>41</sup> Клодинафоп-пропаргил (**21a**)<sup>42</sup> компании Ciba-Geigy, флуазифоп-П-бутил (Фузилад) (**21b**),<sup>43</sup> разработанный фирмой Ishihara Sangyo Kaisha, и галоксифоп-П-метил (Галлант) (**21c**),<sup>44</sup> полученный компанией Dow AgroSciences, – типичные примеры подхода "me too" к синтезу аналогов, заключающегося в получении молекул, похожих на существующие структуры<sup>45</sup> (рис. 9). Хотя аналог **21a** по гербицидной активности не превосходит соединение **20**, он проявляет слабую токсичность в отношении озимой и яровой пшеницы и ячменя при применении в дозах 30–60 г/га в комбинации с антидотом, но эффективно уничтожает однодольные сорняки.<sup>45</sup> Важность наличия 2,4-дихлорфенокси- и пиридин-2-илокси групп у соединений заключается в том, что они вступают в  $\pi$ - $\pi$ -стекинг-взаимодействия с фрагментами Tug1738 и Phe1956 фермента, из-за чего вызывают значительные конформационные изменения в его активном центре,<sup>41</sup> что отличает [(арилокси)фенокси]пропионаты от ауксиноподобных гербицидов **1a, b** и **2**.

Среди дождовых гербицидов, применяемых против злаковых сорняков, хорошо известны и широко используются динитроанилины, например пендиметалин (**22**) (рис. 10). Динитроанилины ингибируют организацию микротрубочек, связываясь неизвестным способом с тубулином растений, что приводит к остановке клеточного деления в прометафазе.<sup>46</sup> В 1980-х гг. потребность в дождовых гербицидах, которые были бы более эффективными, неокрашенными и надежными при низких нормах внесения, привела компанию Monsanto к поиску потенциальных соединений в классе пиридинов. К настоящему времени на рынок выпущено

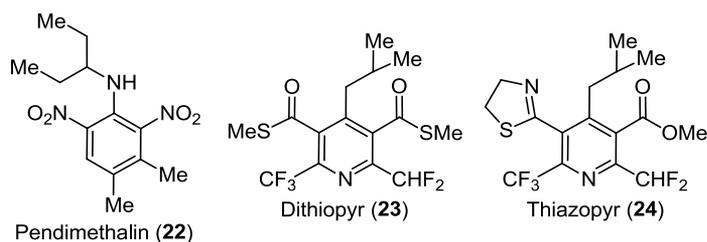


Рисунок 10. Структуры ингибиторов организации микротрубочек **22–24**.

только 2 таких пиридиновых гербицида – дитиопир (**23**)<sup>47</sup> и тиазопир (**24**)<sup>48</sup> (рис. 10). Для того чтобы найти сходство между динитроанилином **22** и пиридинами **23** и **24** нужно обладать определенной фантазией. Считается, что пиридины связываются не с тубулином, а с белком, ассоциированным с микротрубочками, с молекулярной массой 65 кДа, что приводит к образованию укороченных микротрубочек.<sup>46,49</sup> Дитиопир (**23**) преимущественно используется для обработки газонных покрытий, тиазопир (**24**) – для несельскохозяйственных площадей, декоративных культур, деревьев, риса и виноградов для борьбы с однолетними широколиственными и узколиственными сорняками.

В настоящее время один из самых востребованных гербицидов – мезотрион (**25**) (рис. 11), открытый компанией Stauffer. Он относится к группе трикетонов, ингибирующих 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназу. Этот фермент принимает участие в синтезе пластохинона – кофактора фитоиндесатуразы, компонента пути биосинтеза каротиноидов. Каротиноиды участвуют в тушении триплетного хлорофилла, и их недостаток приводит к фотодинамическим повреждениям растений.<sup>50</sup> Последним из трикетонов компанией Syngenta в 2010-х гг. был коммерциализован бициклопирон (Акурон) (**26**)<sup>51</sup> (рис. 11), содержащий пиридиновый заместитель. Бициклопирон (**26**) предназначен для защиты кукурузы и хлебных злаков. Действие трикетонов основано на хелатировании атома железа в активном центре фермента. Для проявления активности подобные соединения должны иметь значение  $pK_a < 6$ , что достигается присутствием электроноакцепторных заместителей (Cl, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Me, CF<sub>3</sub>) в фенильном цикле.<sup>52</sup> В случае бициклопирона (**26**) электронодефицитность пиридинового заместителя отвечает требуемым условиям.

При поиске компонентов кокосового молока, отвечающих за его способность стимулировать рост каллуса, в его составе была обнаружена 1,3-дифенилмочевина (**27**) (рис. 12) с цитокининовой активностью.<sup>53</sup> Несмотря на то, что впоследствии выяснилось, что 1,3-дифенилмочевина (**27**) в молоке оказалась контаминантом от предшествующих анализов,<sup>54</sup> это случайное открытие привело к получению и исследованию большого количества производных мочевины. Сейчас хорошо известны две группы веществ, проявляющих цитокининовую активность: природные производные аденина и синтетические замещенные мочевины.<sup>55</sup> Была прослежена структурная корреляция между этими двумя

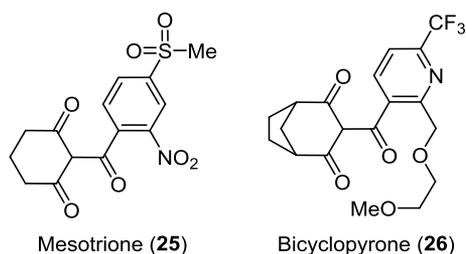


Рисунок 11. Структуры ингибиторов 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы **25** и **26**.

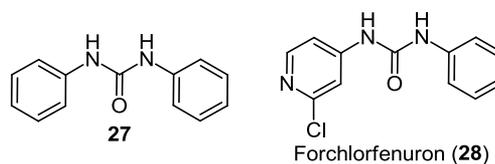


Рисунок 12. Структуры производных мочевины **27** и **28**.

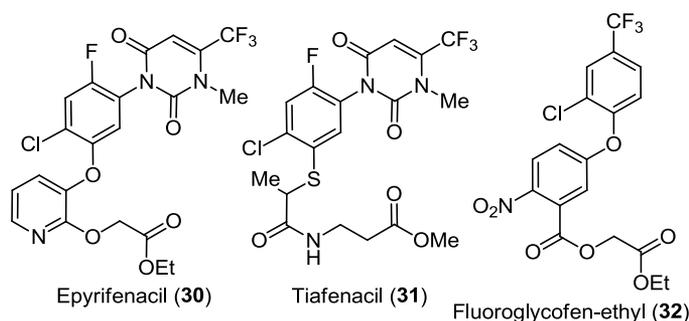
группами в следующем ряду: 6-бензиладенин, изоникотинанилид, 1-(пиридин-4-ил)-3-фенилмочевина.<sup>55,56</sup> Последнее соединение примерно в 100 раз активнее, чем 1,3-дифенилмочевина (**27**). Его замещение по положениям 2 и 6 пиридинового цикла привело к получению 1-(2,6-дихлорпиридин-4-ил)-3-фенилмочевины, одного из самых биологически активных веществ, известных на сегодня, с минимальной активной концентрацией меньше 10<sup>-13</sup> М.<sup>56</sup> Мочевины не только действуют на рецепторы природных цитокининов, но и подавляют активность цитокиноксидазы, вызывая рост содержания в растениях естественных адениновых производных.<sup>54</sup> Форхлорфенурон (**28**)<sup>57</sup> (рис. 12), по активности сопоставимый с зеатином,<sup>58</sup> используется для увеличения размеров плодов киви, столового винограда и персиков, стимуляции завязывания плодов дыни, арбуза, тыквы и огурца, ветвления яблони, повышения урожайности картофеля, риса и пшеницы.<sup>1</sup>

В качестве ретарданта на рисе используется инабенфид (**29**)<sup>59</sup> (рис. 13). Он подавляет удлинение междоузлий, блокируя биосинтез гиббереллинов на стадиях окисления *энт*-каурена, *энт*-кауренола, *энт*-кауренала в *энт*-кауреновую кислоту, но не влияет на дальнейшие процессы ее превращения в ГА<sub>12</sub>-альдегид и последующие этапы. Он действует так же, как другие гетероциклические ретарданты, содержащие фрагмент 1-замещенного 1,2,4-триазола (паклбутразол, уникон-азол) и 5-замещенного пиримидина (анцимидол), по-видимому, за счет координирования атома железа в реакционном центре цитохром-Р-450-оксидаз.<sup>60</sup> Инабенфид (**29**) – единственный пример использования в сельском хозяйстве такого гетероциклического ингибитора с электронодонорным атомом азота в положении 4 заместителя.

В марте 2020 г. ISO предварительно утвердила название эпирифенацил для этил[3-{2-хлор-5-[3-метил-2,6-диоксо-4-(трифторметил)-3,6-дигидропиримидин-1(2*H*)-ил]-4-фторфенокси}пирид-2-ил]окси]ацетата (**30**)<sup>61</sup> (рис. 14), полученного компанией Sumitomo Chemical и сочетающего структуры гербицидов – ингибиторов биосинтеза хлорофилла из групп трифторметил-



Рисунок 13. Структура инабенфиды (**29**).



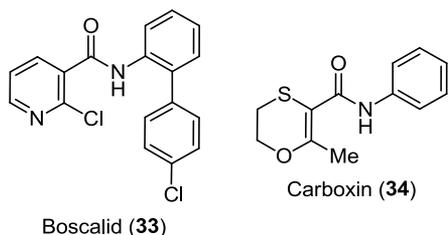
**Рисунок 14.** Структуры ингибиторов протопорфириноген-оксидазы 30–32.

урацилов и дифениловых эфиров, например тиафенацила (31) и флуорогликофен-этила (32). Это листовые обычно малоизбирательные гербициды. Они ингибируют протопорфириноген-оксидазу, которая участвует в биосинтезе хлорофилла. Нарушение окисления протопорфириногена IX в хлоропластах приводит к его миграции и накоплению в цитозоле, где он превращается вне каскада образования хлорофилла в острофитотоксичный протопорфирин IX с высокой фотосенсибилизирующей активностью.<sup>62</sup>

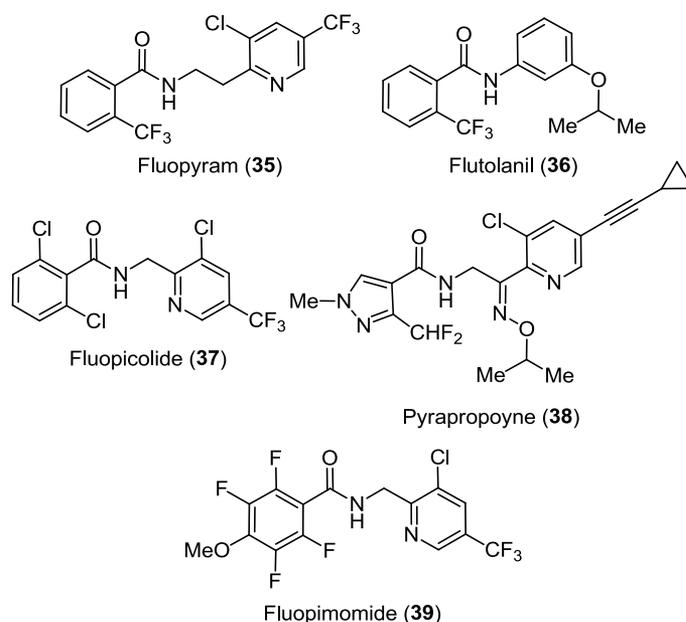
### Фунгициды

Один из самых популярных на сегодняшний день фунгицидов боскалид (Коллис) (33)<sup>63</sup> был получен компанией BASF в результате аналогового синтеза в ряду ингибиторов сукцинатдегидрогеназы (SDH, комплекса II), например карбоксина (34) (рис. 15). SDH – компонент дыхательной цепи митохондрий. До появления в 2001 г. боскалида (33) ингибиторы SDH использовались главным образом в качестве протравителей семян зерновых, будучи эффективными против базидиомицетов, таких как *Rhizoctonia* spp., головневых и ржавчинных грибов. Боскалид (33), напротив, эффективен против дейтеро- и аскомицетов на овощных и плодовых культурах. Трансформация структуры ингибитора привела к радикальному изменению спектра его активности.<sup>64</sup>

Флуопирам (Луна) (35)<sup>65</sup> (рис. 16) первоначально был обнаружен компанией Bayer с использованием "агрофорного" подхода к химическому синтезу, который заключается в комбинации фрагментов, присутствующих в уже известных активных веществах, с целью получения молекул с повышенной вероятностью биологической активности. Для его конструирования были объединены *o*-(трифторметил)бензоильный фрагмент, характерный для ингибиторов SDH, как в флутоланиле (36), и 5-(трифторметил)-3-хлорпиридин-



**Рисунок 15.** Структуры ингибиторов SDH 33 и 34.



**Рисунок 16.** Структуры соединений 35–39.

2-ильный фрагмент, типичный элемент структуры биологически активных веществ, как в флуопиколиде (37) (рис. 16). Флуопирам (35) – первый из ингибиторов SDH, в котором арильный фрагмент не связан непосредственно с атомом азота амидной группы. Он активен против серой и белой гнилей, мучнистой росы и других болезней, вызываемых сумчатыми и несовершенными грибами на овощных, плодовых, ягодных культурах, масличном рапсе, сое, но не эффективен против базидио- и оомицетов.<sup>66</sup> Флуопирам (35) проявляет высокую нематоцидную активность.<sup>67</sup> Модификацией флуопирама (35) компанией Nippon Nohyaku был получен пирапропоин (38) (рис. 16.), также ингибирующий SDH.<sup>68</sup> Сведения о препаратах на его основе и области применения пока не публиковались.

Несмотря на сходство с флуопирамом (35) флуопиколид (Инфинито) (37)<sup>69</sup> (рис. 16), открытый компанией Bayer CropScience, не ингибирует SDH, а связывается со спектриноподобным белком оомицетов, который стабилизирует мембрану, заанкеривая ее с белками цитоскелета. Под действием флуопиколида (37) происходит делокализация спектриноподобного белка, который покидает примембранную область и собирается в крупинки в цитоплазме, при этом нарушается целостность мембран, и содержимое клеток вытекает наружу.<sup>70</sup> Он используется для борьбы с возбудителями ложной мучнистой росы и фитофторозов овощных культур, винограда и табака. На настоящие грибы флуопиколид (37) не действует. Флуопимомид (39)<sup>71</sup> структурно аналогичен флуопиколиду (37) (рис. 16), имеет схожий спектр активности, но сообщения о механизме его действия отсутствуют. Препараты на его основе зарегистрированы компанией Sino-Agri Union в Китае в 2019 г. и предназначены против ложной мучнистой росы огурца и фитофтороза картофеля. Флуопимомид (39) также обладает нематоцидным действием в отношении южной галловой нематоды (*Meloidogyne incognita*).<sup>72</sup>

Методом "me too" получены фунгициды стробилуринового ряда, содержащие пиридиновый фрагмент. Эти вещества, аналоги фунгицидного антибиотика стробилурина А, выделенного из грибов стробиллуруса черенкового (*Strobilurus tenacellus*) и удемансиеллы слизистой (*Oudemansiella mucida*), ингибируют цитохром-оксидазный комплекс  $bc_1$  (комплекс III, убигидрохинон-цитохром-с-оксидоредуктаза) в митохондриальной дыхательной цепи, связываясь с ним в хинонокислящем  $Q_o$ -сайте. Поскольку без дыхания не обходятся никакие организмы, стробилурины обладают очень широким спектром активности, подавляя все классы грибов и оомицетов. Их селективность в отношении грибов в значительной степени определяется процессами транспорта и метаболизма.<sup>73</sup> Один из представителей стробилуриновых фунгицидов – крезоксим-метил (40) (рис. 17) компании BASF. Крезоксим-метил (40) не имеет системных свойств, но обладает хорошей липофильностью и достаточным давлением паров, чтобы распространяться диффузией в восковой кутикуле и через газовую фазу по поверхности листьев. Поэтому его применение ограничивается борьбой с паразитами, растущими на поверхности листьев, такими как мучнистая роса злаков или парша яблони.<sup>73</sup> Пиридиновый заместитель в пикоксистробине (41)<sup>74</sup> (рис. 17), созданном компанией Zeneca, делает его системным и придает ему особые способности к распределению: он проникает в кутикулярный воск, может перемещаться системно (акропетально) и трансламинарно, но также и через воздух.<sup>75</sup> Поэтому пикоксистробин (41) предназначен против широкого спектра грибов на зерновых.<sup>74</sup> В Китае Шеньянским институтом химической промышленности разработаны триклопирикарб (42)<sup>76</sup> и бифуцзюньчжи (bifujunzhi) (43)<sup>77</sup> (рис. 17), в которых при разных фармакофорных группах использован синтетически доступный 3,5,6-трихлорпиридин-2-ильный фрагмент. Пикоксистробин (41) стал одним из самых востребованных фунгицидов для сои с продажами 320 млн долларов в 2016 г.<sup>74</sup>

Пирибенкарб (44)<sup>78</sup> (рис. 18) компании Kumiai по строению заметно отличается от стробилуриновых фунгицидов, но также действует на  $Q_o$ -сайт цитохром-оксидазного комплекса  $bc_1$ , ингибируя клеточное дыхание.<sup>79</sup> Он рекомендован для борьбы с серой

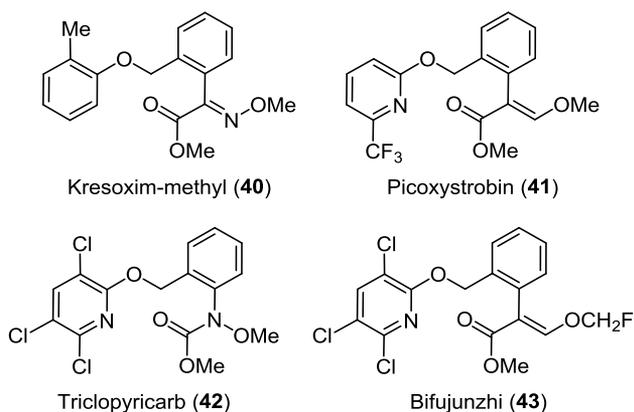


Рисунок 17. Структуры аналогов стробилурина 40–43.

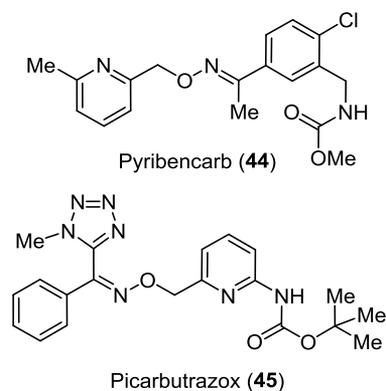


Рисунок 18. Структуры соединений 44 и 45.

гнилью.<sup>80</sup> Пикарбутразокс (45),<sup>81</sup> открытый фирмой Nippon Soda, напоминает пирибенкарб (44) (рис. 18) наличием карбаматной и оксимной групп, но селективен в отношении оомицетов. Он зарегистрирован для борьбы с *Phytophthora* spp. и *Pythium* spp. на кукурузе, сое, огурце, томате, луке и бахчевых культурах. Механизм действия пикарбутразокса (45) остается неизвестным, он не имеет перекрестной резистентности с фунгицидами других типов.<sup>82</sup>

Ингибиторы 14 $\alpha$ -деметилазы стериннов (CYP51, P450<sub>14DM</sub>), которая участвует в биосинтезе эргостерина, стали важнейшей группой сельскохозяйственных и медицинских фунгицидов. Истощение запасов эргостерина и накопление его метилированных предшественников влияет на целостность мембран и функционирование мембранно-связанных белков и приводит к угнетению роста грибов.<sup>83</sup> Обычно ингибиторы 14 $\alpha$ -деметилазы представлены производными триазола и имидазола, которые занимают полость активного сайта фермента, и за счет атома азота гетероцикла, расположенного в положении 3 по отношению к гидрофобному заместителю фунгицида, координируют атом железа в геме.<sup>83,84</sup> Эти соединения эффективны в отношении аско-, базидио- и дейтеромицетов, но слабо действуют на оомицеты.<sup>85</sup> В середине 1960-х гг. компанией Eli-Lilly<sup>86</sup> за несколько лет до обнаружения фунгицидной активности азолов<sup>87</sup> среди ингибиторов 14 $\alpha$ -деметилазы первыми были открыты именно 3-замещенные пиридины. В них пиридиновый цикл непосредственно играет роль фармакофорной группы. Среди пиридиновых фунгицидов – ингибиторов 14 $\alpha$ -деметилазы – первым был выпущен фирмой Eli-Lilly в США паринол (Парнон) (46),<sup>86,88</sup> в настоящее время утративший регистрацию. Бутиобат (Денмерт) (47)<sup>89</sup> (рис. 19) был открыт компанией Sumitomo в процессе поиска новых фунгицидов в ряду дитиокарбаматов, но оказался ингибитором биосинтеза эргостерина.<sup>90</sup> Бутиобат (47) использовался для борьбы с мучнистой росой, но в настоящее время потерял коммерческое значение. Пирифенокс (Дорадо) (48)<sup>91</sup> (рис. 19), разработанный компанией Hoffmann-La Roche, используется для борьбы с болезнями, вызываемыми аско-, базидио- и дейтеромицетами на фруктовых деревьях, полевых, овощных, декоративных культурах, виноградной лозе.

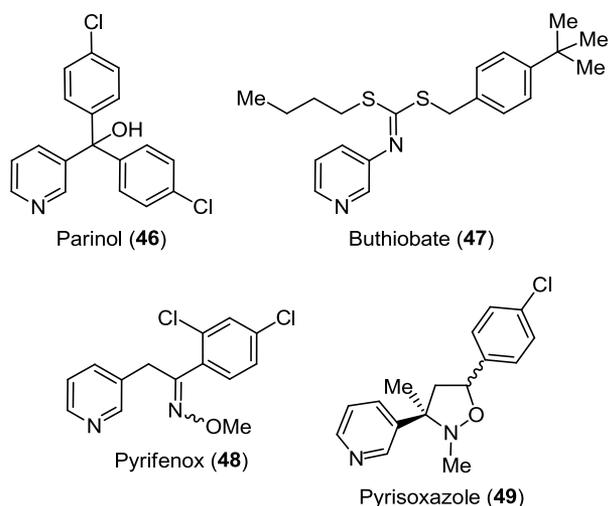


Рисунок 19. Структуры ингибиторов 14 $\alpha$ -деметилазы стеридов 46–49.

Развитие химии пиридинсодержащих фунгицидов класса ингибиторов 14 $\alpha$ -деметилазы происходило независимо от исследований аналогичных азолов, поэтому они имеют оригинальную структуру и при этом всегда играли второстепенные роли в защите растений, находясь в тени более успешных 1,2,4-триазолов и имидазолов. Интерес к ним возродился в XXI в. после накопления проблем резистентности и открытия Шеньянским институтом химической промышленности и компаний Rohm and Haas пиризоксазола (49)<sup>92</sup> (рис. 19) с необычным строением. Пиризоксазол (49) имеет широкий спектр фунгицидной активности, но малоэффективен в отношении оомицетов.<sup>93</sup> Структура молекулы ингибитора оксидаз определяет его селективность. Например, инабенфид (29) по такому же принципу ингибирует *энт*-кауреноксидазу растений (CYP701A3).

Пириморф (50)<sup>94</sup> был получен в Китайском сельскохозяйственном институте как пиридиновый аналог карбоксамидов диметоморфа (51a) и флуморфа (51b) (рис. 20). Карбоксамиды действуют на оомицеты, нарушая синтез компонентов клеточной стенки.<sup>95</sup> Пириморф (50) приводит к схожим нарушениям, вызывая у оомицета *Phytophthora capsici* чрезмерное септирование, раздувание гиф и накопление плотных телец. Он также нарушает полярное отложение вновь синтезированных компонентов клеточных стенок.<sup>96</sup> Примечательно, что пириморф (50) ингибирует комплекс *bc*<sub>1</sub>, чем отличается от своих карбоциклических аналогов. В

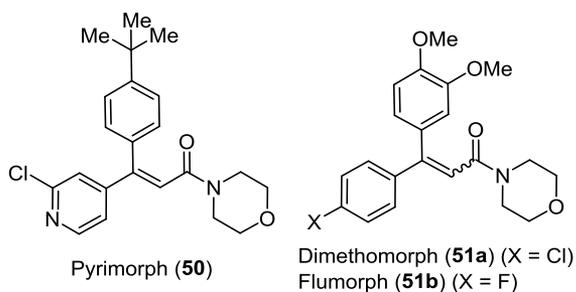


Рисунок 20. Структуры карбоксамидов 50 и 51a,b.

отличие от традиционных ингибиторов, таких как стробилурины (соединения 40–43), пириморф (50) не проникает в Q<sub>o</sub>-сайт, а скорее перекрывает вход или канал к хинонокисляющему центру. Тогда как его морфолиновый и 2-хлорпиридин-4-иловый фрагменты остаются в центральной полости димера *bc*<sub>1</sub>-комплекса, 4-(*трет*-бутил)фенильная группа внедряется во входное устье, где ее положение стабилизируется ароматическими остатками Phe274 и частично Phe128. Последний остаток также связывается с пиридиновым циклом за счет ароматического взаимодействия. *трет*-Бутильная группа, вторгаясь в Q<sub>o</sub>-центр, образует вандерваальсовы связи с остатками Tyr273, Tyr131 и Pro270. Пириморф (50) первый среди циннамидных фунгицидов демонстрирует свойство ингибитора клеточного дыхания.<sup>97</sup>

Модификацией метрафенона (52)<sup>98</sup> компанией Ishihara Sanguo был получен пириофенон (53)<sup>99</sup> (рис. 21). Метрафенон (52) обладает новым механизмом действия, вызывая разрушение актинового колпачка в кончике гифы, перераспределение актина вдоль стенок гифы, что приводит к ослаблению клеточной стенки в ее апикальной части, тормозит прорастание спор, из которых впоследствии образуются ненормальные и деформированные апрессории, расщепляющиеся на концах на 2 или 3 отводка. Такие апрессории не способны создавать гаустории и останавливаются в росте. Если использовать метрафенон (52) для эрадикации патогена, он быстро вызывает образование вздутий на кончиках гиф, которые затем лопаются, высвобождая цитоплазму. Конидиофоры и гифы неправильно септируются, образуются многоядерные клетки.<sup>100</sup> Метрафенон (52) – специфический милдьюцид, эффективен в отношении возбудителей мучнистой росы (*Blumeria graminis*, *Erysiphe necator*, *Sphaerotheca* spp.) на зерновых, овощных и плодовых культурах, винограде. О механизме действия пириофенона (53) нет сведений, но известно, что он показывает перекрестную резистентность с метрафеноном (52) и проявляет тот же спектр активности.<sup>101</sup>

При попытке улучшить профиль активности акарицида фентрифанила (54) была обнаружена перспективная группа *N*-фенилпиридинаминов, оптимизацией структуры которых синтезирован флуазинам (Ширлан, Фраунцид) (55) (рис. 22), обладающий широким спектром фунгицидной активности.<sup>102</sup> Фентрифанил (54) – мощный разобщитель окислительного фосфорилирования в митохондриях, превосходящий по этой способности 2,4-динитрофенол в 4500 раз. Применению фентрифанила (54) препятствует его высокая токсичность (ЛД<sub>50</sub> для мышей 30–40 мг/кг).<sup>103</sup> Замена

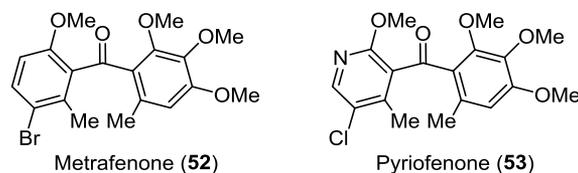
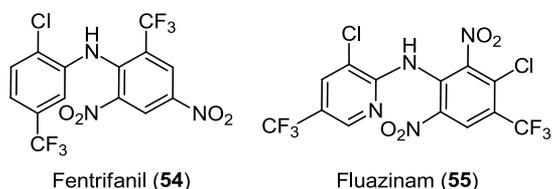


Рисунок 21. Структуры бензофенонов 52 и 53.



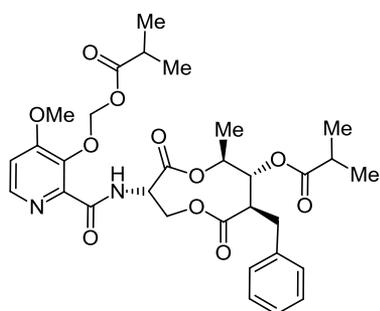
Fentrifanil (54)

Fluazinam (55)

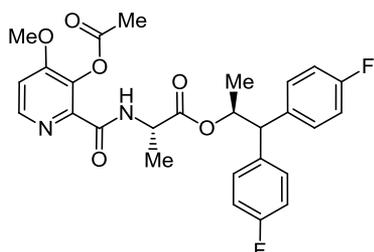
**Рисунок 22.** Структуры разобщителей окислительного фосфорилирования в митохондриях **54** и **55**.

фенильной группы на пиридиновую привела к изменению спектра действия соединения: если фентрифанил (**54**) обладает акарицидной активностью и некоторым побочным фунгицидным действием, то флуазинам (**55**) – фунгицид широкого спектра действия, также проявляющий токсичность в отношении некоторых клещей. Флуазинам (**55**) при этом остается одним из самых мощных разобщителей фосфорилирования.<sup>104</sup> Введение атома хлора в положение 3 фенильного цикла флуазилама (**55**) облегчает его детоксикацию глутатионом и делает одним из самых безопасных разобщителей фосфорилирования<sup>104b</sup> (ЛД<sub>50</sub> для крыс >5000 мг/кг<sup>105</sup>). Флуазинам (**55**) выпущен на рынок компаниями Ishihara и Syngenta и используется для борьбы с патогенами *Botrytis cinerea*, *Phytophthora* spp., *Sclerotinia* spp. на широком диапазоне культур, он эффективен также против возбудителя килы капусты *Plasmiodiophora brassicae*, что сделало его самым успешным из разобщителей фосфорилирования с продажами 135 млн долларов в 2015 г.<sup>106</sup>

Компания Dow AgroSciences в сотрудничестве с фирмой Meiji Seika Pharma создали полусинтетический фенпикоксамид (Инатрек) (**56**)<sup>107</sup> (рис. 23) одностадийным синтезом на основе природного антибиотика UK-2A, выделенного из культуральной жидкости *Streptomyces* sp. 517-02. Структура UK-2A аналогична соединению **56**, только в положении 3 пиридинового цикла находится



Fenpicoxamid (56)



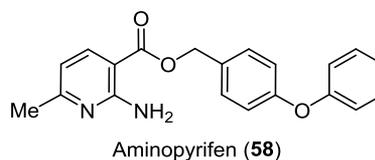
Florypicoxamid (57)

**Рисунок 23.** Структуры соединений **56** и **57**.

гидроксильная группа.<sup>108</sup> Фенпикоксамид (**56**) разрабатывался для борьбы с устойчивыми к стробилуринам и триазолам расами *Zyloseptoria tritici* (синоним *Septoria tritici*), возбудителями листовой пятнистости пшеницы. Фенпикоксамид (**56**) устойчив на поверхности листьев в отличие от предшественника UK-2A. Он подавляет клеточное дыхание, связываясь с хинон-восстанавливающим Q<sub>i</sub>-сайтом цитохромоксидазного комплекса bc<sub>1</sub>.<sup>107</sup> При этом другой известный ингибитор Q<sub>i</sub>-сайта – циазофамид – селективен в отношении оомицетов и плазмодиоформомицетов. Разработан аналог фенпикоксамида (**56**) флорилпикоксамида (**57**)<sup>109</sup> (рис. 23) для борьбы с возбудителями долларовой пятнистости (*Sclerotinia homoeocarpa*) и антракноза газонов (*Glomerella graminicola*, *Colletotrichum graminicola*).<sup>110</sup>

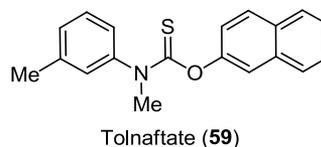
Новый фунгицид, полученный компанией Agro-Kanesho, аминокпирифен (**58**)<sup>111</sup> (рис. 24), не имеет перекрестной резистентности с фунгицидами других классов. Аминокпирифен (**58**) проявляет высокую активность в отношении возбудителей серой гнили (*Botrytis cinerea*), белых гнилей (*Sclerotinia sclerotiorum*), мучнистой росы (многочисленные возбудители), парши яблони (*Venturia inaequalis*) и антракноза (*Colletotrichum truncatum*).<sup>112</sup> Он имеет новый механизм действия, ингибируя ацилтрансферазу GWT1, катализирующую созревание гликозил-фосфатидилинозитсодержащих белков, которые участвуют в ремоделировании полимеров клеточной стенки и отвечают за патогенность паразитов.<sup>113</sup>

Тиокарбаматы толнафтат (**59**) и его пиридиновый аналог пирибутикарб (**60**)<sup>114</sup> (рис. 25) ингибируют сквален-эпоксидазу,<sup>115</sup> один из первых ферментов каскада биосинтеза эргостерина. Толнафтат (**59**) используют только в медицине для лечения кожных микозов,<sup>116</sup> в то время как пирибутикарб (**60**) нашел применение в качестве фунгицида для газонных трав против *Curvularia* spp., *Rhizoctonia* spp., *Typhula* spp. и *Sclerotinia* spp. и гербицида против ежовника (*Echinochloa* spp.) и других одно- и многолетних травянистых сорняков на рисе главным образом в Японии.<sup>117</sup>

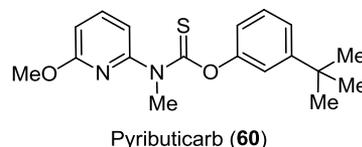


Aminopyrifen (58)

**Рисунок 24.** Структура аминокпирифена (**58**).



Tolnaftate (59)



Pyributicarb (60)

**Рисунок 25.** Структуры тиокарбаматов **59** и **60**.

## Инсектициды и акарициды

Никотин (**61a**) и норникотин (**61b**) (рис. 26) – одни из первых органических инсектицидов, используемые, по крайней мере, с 1690 г. в составе экстрактов из листьев табака (*Nicotiana tabacum*) и махорки (*N. rustica*) семейства пасленовые.<sup>118</sup> В качестве аналога никотина (**61a**) в 1928 г. был синтезирован рацемат анабазина (**62**) (рис. 26), названный неоникотином,<sup>119</sup> и это единственный алкалоид, который был получен синтетически до его открытия и выделения из ежовника безлистного (*Anabasis aphylla*)<sup>120</sup> семейства маревые, растущего в Прикаспийском регионе, Средней Азии и Закавказье. Производство анабазина (**62**) для отечественного сельского хозяйства и экспорта в капиталистические страны было организовано в 1930-е гг. в СССР на Первом Государственном химико-фармацевтическом заводе им. Ф. Э. Дзержинского (г. Чимкент) совместно с Научно-исследовательским институтом по удобрениям и инсектофунгицидам.<sup>121</sup> По инсектицидной активности против тли анабазин (**62**) превосходит никотин (**61a**) в 4–5 раз.<sup>121a</sup> Никотин (**61a**) проявляет активность на сосущих насекомых преимущественно через газовую фазу, лучше всего действуя как фумигант при температурах >16 °С. Никотин (**61a**) высокотоксичен для млекопитающих и других нецелевых организмов (оральная ЛД<sub>50</sub> для крыс 50–60 мг/кг),<sup>122</sup> легко всасывается через кожу и служит частой причиной производственных отравлений, что сильно ограничивает его применение. Никотин (**61a**) в виде его сульфата, растительных экстрактов и табачной пыли запрещен в США и ЕС, а также для использования в органическом земледелии,<sup>123</sup> но до настоящего времени применяется в России (не включен в "Список пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению на территории Российской Федерации", но популярен как неконвенциональное средство), Индии, Китае и других странах. Из-за природного происхождения никотин (**61a**), несмотря ни на что, считается перспективным препаратом для "зеленого" сельского хозяйства, поэтому разрабатываются его малотоксичные для человека формы в виде олеата<sup>124</sup> или наночастиц в хитозане.<sup>125</sup> Никотин (**61a**), норникотин (**61b**) и анабазин (**62**) оказались природными агонистами постсинаптических никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (*n*AChR) в центральной нервной системе насекомых и оказывают двухфазное действие, вызывая непрекращающееся гипервозбуждение нейронов, сменяющееся параличом.<sup>126</sup> В 1992 г. была установлена структура эпибатидаина (**63**) (рис. 26), выделяемого ядовитым эквадорским трехцвет-

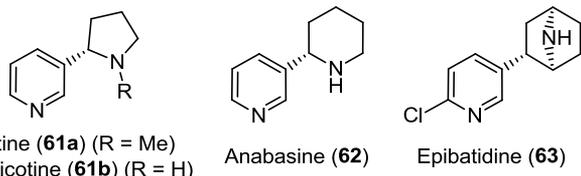


Рисунок 26. Структуры никотина (**61a**) и природных никотиноидов **61b**, **62**, **63**.

ным древолазом (*Eripedobates anthonyi*). Он также эффективно активирует *n*AChR в центральной нервной системе.<sup>127</sup>

В начале 1970-х гг. при случайном скрининге веществ компания Shell обнаружила некоторую инсектицидную активность 2-(дибромнитрометил)-3-метилпиридина (**64**). При модификации его структуры был получен нитиазин (**65**)<sup>128</sup> (рис. 27), также агонист *n*AChR с высокой активностью против тли, кукурузной совки, личинок комаров. Нитиазин (**65**) по токсичности для комнатной мухи превзошел паратион.<sup>129</sup> Он обладает низкой токсичностью для млекопитающих и хорошими системными свойствами, но из-за низкой устойчивости к гидролизу и свету не был коммерциализован.<sup>130</sup> Однако намного позже, в 1997 г., компания Wellmark выпустила в США препарат Квик Страйк на основе нитиазина (**65**) и аттрактантов против комнатной мухи для ветеринарии.<sup>129</sup>

В начале 1980-х гг. компания Nihon Tokushu Noyaku Seizo K.K. (сейчас Bayer Crop Science) инициировала оптимизацию молекулы нитиазина (**65**), выяснив, что наилучшей активностью обладает соединение **66** с пятичленным циклом и 4-хлорбензильным заместителем (рис. 27). При замене хромофорной нитрометильной группы, которая интенсивно поглощает УФ свет и делает соединение нестойким в полевых испытаниях, на нитроиминную группу, а хлорфенильного фрагмента на хлорпиридильный был получен имидаклоприд (Конфидор) (**67a**),<sup>131</sup> превосходящий по активности для насекомых нитиазин (**65**) в 125 раз, а никотин (**61a**) – в 10 000 раз.<sup>128b</sup> Заменой в имидаклоприде (**67a**) нитроиминной группы на цианиминную, а группы NH на атом серы был получен тиаклоприд (Калипсо) (**68**).<sup>132</sup> Дальнейшие исследования привели к получению нециклических соединений, а именно: нитенпирама (Бестгарда) (**69**)<sup>133</sup> компанией Sumitomo Chemical Takeda Agro и ацетамиприда (Моспилана) (**70**)<sup>134</sup> (рис. 27) компанией Nippon Soda. Для этой группы соединений, содержащих отрицательно заряженную электроноакцепторную группу (=CHNO<sub>2</sub>, =NNO<sub>2</sub>, =NCN), было

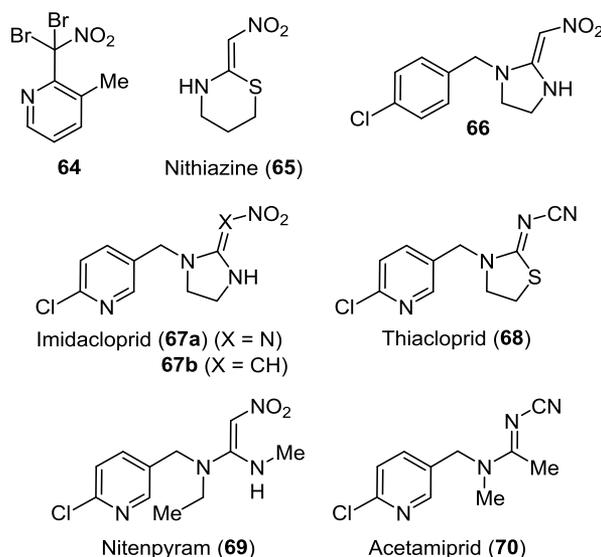


Рисунок 27. Структуры неоникотиноидов **64**–**70**.

предложено название неоникотиноиды в отличие от никотиноидов (подобных соединениям **61b**, **62**, **63**) с положительно заряженным протонированным атомом азота.<sup>129</sup> У неоникотиноидов электроотрицательный фармакофор располагается в противоположном направлении по сравнению с никотиноидной катионной функциональной группой в связывающем кармане *n*AChR, и называется инвертированным фармакофором.<sup>135</sup>

Никотин (**61a**) ( $pK_a$  7.90) при физиологических значениях pH протонирован по атому азота пирролидинового цикла на 89%, неоникотиноиды же не проявляют ни кислотных, ни основных свойств при pH 4–10. Поэтому у позвоночных происходит катион–π-взаимодействие катиона азота никотина (**61a**) с триптофаном в *n*AChR, тогда как неоникотиноиды образуют связь между электроотрицательным фармакофором и остатком лизина или аргинина в активном сайте. У человека и резистентных рас насекомых соответствующее положение занято незаряженным треонином. Таким образом, специфичность связывающего субсайта играет главенствующую роль в селективной токсичности неоникотиноидов для насекомых и протонированных никотиноидов для млекопитающих.<sup>129,136</sup>

Сравнение соединений **61a** и **65** позволяет предполагать, что у них также разные субсайты связывания. Кроме большей аффинности никотина (**61a**) к *n*AChR человека и легкости его прохождения через гематоэнцефалический барьер, ионы никотина плохо проникают через липофильную кутикулу насекомых, что вместе придает ему обратную селективность: никотин в 5 раз более токсичен для млекопитающих, чем для насекомых (ЛД<sub>50</sub> для комнатной мухи 273 мг/кг).<sup>137</sup>

Замена 4-хлорбензильного заместителя в соединении **66** на никотинильный или 6-хлорпиридин-3-илметильный фрагмент приводит к повышению активности соединений соответственно в 5 и 125 раз.<sup>130b</sup> Пиридиновый атом азота играет дополнительную роль в распознавании лигандов полостью *n*AChR как насекомых, так и млекопитающих, образуя водородную связь через мостиковую молекулу воды с атомом кислорода карбонильной группы лейцина и амидным атомом азота метионина<sup>136</sup> или аспарагина.<sup>138</sup>

К концу 1980-х гг. многие сельскохозяйственные вредители приобрели устойчивость к хлорорганическим и фосфорорганическим инсектицидам, карбаматам и пиретроидам, поэтому неоникотиноиды стали самыми широко используемыми препаратами с разнообразными сферами применения от защиты растений (зерновых, овощных, плодовых культур) и ветеринарии до использования для уничтожения синантропных насекомых и в качестве биоцидов для борьбы с беспозвоночными в аквакультуре.<sup>139</sup> На основе нитенпирама (**69**) компания Novartis выпустила оральный таблетированный препарат Капстар от блох у домашних питомцев.

Неоникотиноиды обладают широким спектром активности против экономически важных вредителей растений, включая виды тли, белокрылок, цикадок, листоедов, шелкоунов, мучнистых червецов, колорад-

ского жука, а также растительноядных клещей. Некоторые из этих насекомых способны переносить вирусы и фитоплазмы, поэтому неоникотиноиды используются в программах борьбы с вредителями – векторами заболеваний. Имидаклоприд (**67a**) – один из самых широко продаваемых инсектицидов с суммой продаж 1.16 млрд долларов в 2014 г., ему уступают ацетамиприд (**70**) (0.27 млрд долларов) и тиаклоприд (**68**) (0.15 млрд долларов).<sup>140</sup> При этом считается, что неоникотиноиды из-за широкого спектра активности и высокой персистентности в окружающей среде (например, у имидаклоприда (**67a**) время полужизни в почве составляет около 6 месяцев) могут наносить урон нецелевым беспозвоночным, в частности снижать популяцию пчел, чему, однако, нет прямых доказательств.<sup>141</sup> Из-за этого в ЕС запрещено использование на открытых пространствах имидаклоприда (**67a**),<sup>142</sup> а для тиаклоприда (**68**) не продлено разрешение с 03.08.2020 г.<sup>143</sup> При этом ацетамиприд (**70**), наименее устойчивый из всех неоникотиноидов, считается малоопасным для пчел и шмелей, к тому же используется на картофеле, не представляющем для них интереса,<sup>144</sup> и разрешение на его применение продлено до 2033 г.<sup>145</sup>

В Восточно-Китайском научно-технологическом университете открыты *cis*-неоникотиноиды циклоксаприд (**71**),<sup>146</sup> выпущенный компанией Jiangsu Kwin, и пайчундин (**72**) (рис. 28), производимый фирмой Shanghai Shengnong Pesticides, у которых нитрогруппа направлена в сторону пиридилметильного заместителя.<sup>147</sup> Циклоксаприд (**71**) и пайчундин (**72**) получают конденсацией нитрометилевого аналога имидаклоприда **67b** (рис. 27) соответственно с янтарным диальдегидом<sup>146</sup> или кротоновым альдегидом и *n*-пропанолом.<sup>147b,148</sup> Оба соединения проявляют высокую активность в отношении цикадок, белокрылок, тлей, трипсов.<sup>147a,149</sup> При том, что циклоксаприд (**71**) и пайчундин (**72**) имеют более низкое сродство к *n*AChR, чем имидаклоприд (**67a**),<sup>147b</sup> они значительно более эффективны на неоникотиноидрезистентных расах.<sup>147a</sup> Они даже более устойчивы к фотодеградации, чем имидаклоприд (**67a**).<sup>147a</sup> Эти соединения также могут быть проинсектицидами и служить фотостабилизированными депо нитрометилевого аналога имидаклоприда **67b**, медленно выделяющими активный инсектицид при гидролизе в организме насекомых.<sup>147a,148</sup> В то же время у мышей циклоксаприд (**71**) подвергается быстрому гидроксигированию имидазолинового цикла и восстановлению нитрогруппы в нитрозо- и аминогруппу без образования соединения **67b**.<sup>150</sup>

Новый ингибитор *n*AChR с аминонитрогуанидиновой токсифорной группой гуадибир (**73a**),<sup>151</sup> которому

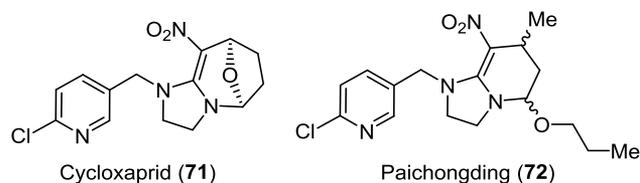
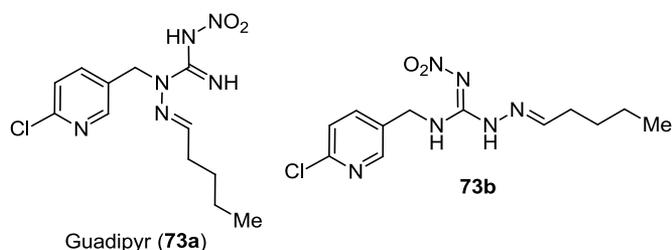


Рисунок 28. Структуры *cis*-неоникотиноидов **71** и **72**.

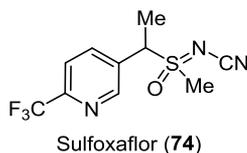


**Рисунок 29.** Структуры гуадипира (**73a**) его структурного изомера (**73b**).

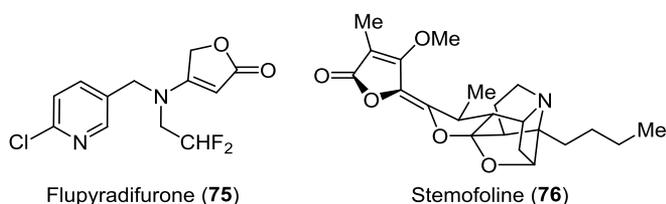
ошибочно приписывали структуру **73b**<sup>147c,152</sup> (рис. 29), был получен в Китайском сельскохозяйственном университете.<sup>147c</sup> Он эффективен против сосущих насекомых, таких как тли и цикадки, и зарегистрирован в Китае.<sup>151</sup>

Сульфоксафлор (Изокласт) (**74**)<sup>153</sup> (рис. 30), открытый компанией Dow AgroSciences, стал первым представителем нового класса сульфоксиминов. Он также действует на *n*AChR, но связывается несколько иным способом, чем неоникотиноиды,<sup>138,154</sup> поэтому Комитет по резистентности к инсектицидам (IRAC) выделил его в отдельную подгруппу (см. www.irc-online.org). Он обладает широким спектром инсектицидной активности против сосущих насекомых. Сульфоксафлор (**74**) не проявляет перекрестной резистентности с неоникотиноидами, поэтому может использоваться для борьбы с устойчивыми расами.<sup>154</sup> В отличие от неоникотиноидов, сульфоксафлор (**74**) не содержит *sp*<sup>3</sup>-гибридизованного аминного атома азота, поэтому не окисляется монооксигеназой CYP6G1 насекомых.<sup>155</sup>

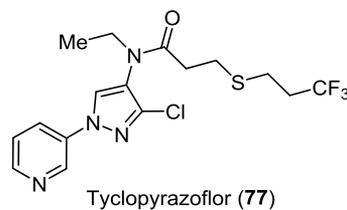
Флупирадифурон (Сиванто) (**75**)<sup>156</sup> был открыт компанией Bayer CropScience с использованием бутенолидного фармакофора алкалоида стемофолина (**76**) (рис. 31), выделенного из стемоны японской (*Stemona japonica*) и стемоны Коллинз (*S. collinsae*) семейства стемоновые однодольных растений.<sup>157</sup> Он обладает инсектицидной активностью и проявляет свойства агониста *n*AChR насекомых<sup>158</sup> с быстрым нокдаун-эффектом, а также репеллентным и анти-фидантным действием. Флупирадифурон (**75**) отличается от других коммерческих агонистов *n*AChR и содержит фармакофор нового типа, поэтому выделен в отдельный субкласс бутенолидов. Флупирадифурон



**Рисунок 30.** Структура сульфоксафлора (**74**).



**Рисунок 31.** Структуры соединений **75** и **76**.



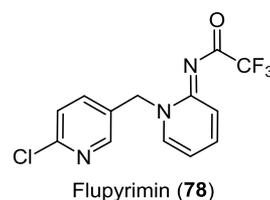
**Рисунок 32.** Структура тиклопиразофлора (**77**).

(**75**) используется против сосущих насекомых и проявляет слабую перекрестную резистентность с имидаклопридом (**67a**).<sup>156</sup> Дифторэтильная группа в нем повышает активность соединения и мешает его взаимодействию с активным участком цитохрома CYP6CM1, что препятствует его окислительной деградации в организме насекомых и отличает от имидаклоприда (**67a**).<sup>156,158</sup>

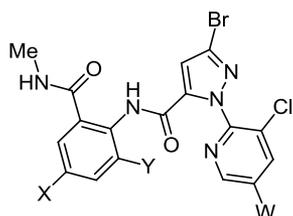
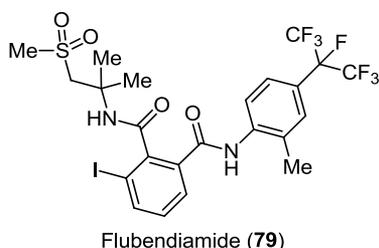
Среди пиридин-3-илпиразолов компанией Dow Chemicals был получен тиклопиразофлор (**77**)<sup>159</sup> (рис. 32). По эффективности против тли он приближается к неоникотиноидам и в настоящее время находится в процессе регистрации.<sup>151</sup>

Компания Meiji Seika Pharma разработала флупиримин (**78**) (рис. 33), который обладает уникальными биологическими свойствами, сочетая высокую активность против имидаклопридрезистентных вредителей риса и безопасность для насекомых-опылителей. Примечательно, что флупиримин (**78**) действует как антагонист никотина (**61a**) в нейронах и связывается с компонентами различных *n*AChR. Один из рецепторов идентичен рецептору имидаклоприда (**67a**), другой – имидаклоприднечувствительный.<sup>160</sup> В настоящее время флупиримин (**78**) производится совместно компаниями Meiji Seika Pharma и Arysta LifeScience для использования на рисе в Индии.

Флубендиамид (**79**)<sup>161</sup> (рис. 34), открытый компанией Nihon Nogyaku и выпущенный в сотрудничестве с Bayer в 2001 г., стал первым инсектицидом группы диамидов, или рианоидов. Эти соединения действуют на тот же рецептор, что и рианодин – дитерпеновый алкалоид риании изящной (*Ryania speciosa*) – южно-американского растения семейства ивовые. При этом диамиды по структуре вовсе не похожи на рианодин и связываются с рецептором в другом центре. Рианодиновые рецепторы осуществляют сопряжение потенциала действия с мышечным сокращением. Тетрамер рианодиновых рецепторов образует кальциевый канал внутри мышечных клеток на эндоплазматическом/саркоплазматическом ретикулуме (ЭР/СР), который находится вблизи потенциалозависимого Ca<sup>2+</sup>-канала (Ca<sub>v</sub>) плазматической мембраны. Активация Ca<sub>v</sub>-каналов



**Рисунок 33.** Структура флупиримина (**78**).



Cyantraniliprole (80b) (W = H, X = CN, Y = Me)  
Tetrachlorantraniliprole (80c) (W = X = Y = Cl)

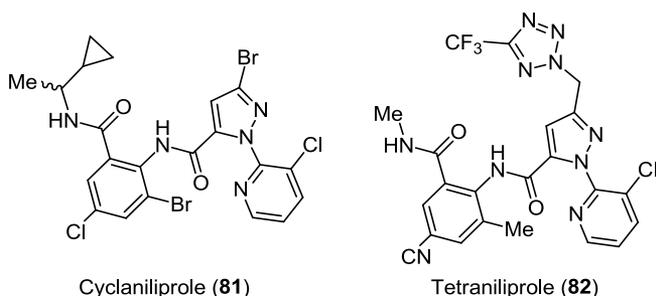


Рисунок 34. Структуры диамидов 79–82.

вызывает локальное проникновение ионов кальция в цитозоль, которое запускает массивный выброс ионов кальция из цистерн ЭР/СР через рианодиновые рецепторы, что приводит к сокращению миоцитов. Активность рианодиновых рецепторов регулируется внутриклеточным содержанием ионов кальция по колоколообразной зависимости, и при возрастании концентраций кальция до микро- и миллимолярных значений рианодиновые рецепторы инактивируются, а состояние покоя клетки восстанавливается благодаря обратному захвату ионов кальция при помощи сарко-/эндоплазматической АТФ-азы. В присутствии диамидов рианодиновые рецепторы сенсibiliзируются к низким концентрациям ионов кальция, но, вероятно, более важно, что они перестают инактивироваться при высоких концентрациях ионов кальция. Считается, что это приводит к опустошению депо кальция и перегруженности им клеток.<sup>161,162</sup> При отравлении флубендиамидом (79) гусеницы застывают в состоянии, описываемом как контрактурный паралич, при том, что их нервная система функционирует нормально.<sup>163</sup> Рианодиновые рецепторы млекопитающих, в сравнении с рецепторами насекомых, на несколько порядков менее чувствительны к диамидам.<sup>164</sup>

Компания DuPont от исследования фталамидов быстро перешла к антраниламидам и, инвертировав одну амидную группу, упростив сульфоналкийный

заместитель, заменив фенильную группу на пиразольную и добавив хлорпиридилный фрагмент, получила хлорантранилипрол (Ринаксипир) (80a)<sup>163–165</sup> (рис. 34). Это соединение оказалось значительно более активным, чем флубендиамид (79)<sup>165</sup> и в настоящее время занимает лидирующие позиции на агрохимическом рынке с продажами 1.24 млрд долларов в 2014 г.<sup>1</sup> При замене одного атома хлора в антранилипроле 80a на цианогруппу был получен циантранилипрол (Циазипир) (80b),<sup>166</sup> действующий, в отличие от предшественника, не только на чешуекрылых, но и на полужесткокрылых и трипсов. Шеньянский институт химической промышленности совместно с Sinochem зарегистрировали в Китае тетрачлорантранилипрол (SYP-9080) (80c)<sup>167</sup> (рис. 34), содержащий 3,5-дихлорпиридилный заместитель, хотя он заявлен в патенте компании DuPont.<sup>166a</sup> Замещением метиламидной группы на циклопропилэтиламидную и атома хлора в фенильном цикле на атом брома компания Ishihara Sangyo получила цикланилипрол (81)<sup>168</sup> (рис. 34), который обладает широким спектром инсектицидной активности против капустной моли, азиатской хлопковой совки, белокрылок, тлей, трипсов, комнатной мухи, минеров, термитов и обладает хорошими системными свойствами.<sup>1,169</sup> Тетранилипрол (82)<sup>170</sup> (рис. 34), полученный компанией Bayer CropScience, проявляет активность в отношении таких отрядов насекомых, как Lepidoptera, Coleoptera и Diptera в очень низких дозах.<sup>1,169</sup>

В 1993 г. компания Rhône-Poulenc Agro (сейчас Bayer CropScience) выпустила новый инсектицид фипронил (83)<sup>171</sup> (рис. 35). Фипронил (83) и его основной метаболит сульфен перекрывает 3 типа хлорных каналов в центральной нервной системе насекомых, в том числе устойчивых к дильдрину и линдану: один из них ГАМК-зависимый, и два других – десенсibiliзирующий (канал GluClD) и недесенсibiliзирующий (канал GluClN) – регулируются глутаматом.<sup>172</sup> Таким

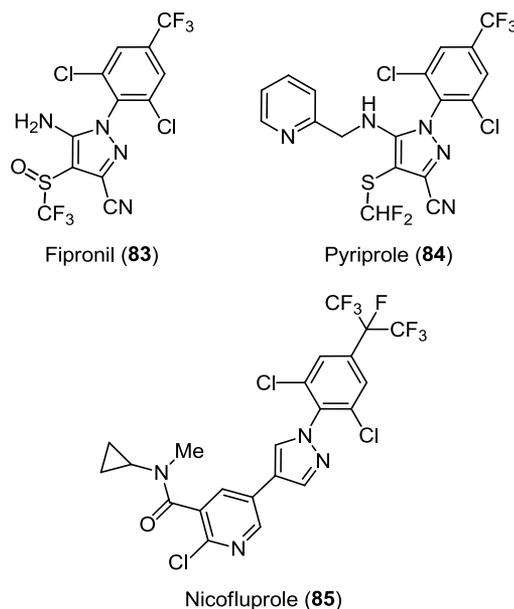


Рисунок 35. Структуры соединений 83–85.

образом, он имеет 3 сайта действия, из-за чего широко используется в качестве системного инсектицида в четырех основных сферах: для защиты культурных и декоративных растений от разнообразных насекомых и клещей; для уничтожения тараканов, муравьев, термитов, ос, мух в жилищах; в ветеринарии против блох и иксодовых клещей; а также в аквакультуре при ротации выращивания калифорнийского рака (*Procambarus clarkii*) с рисом для предотвращения его поражения водяным долгоносиком (*Lissorhoptrus oryzophilus*).<sup>139</sup> Модификацией фипронила (**83**) был получен пирпрол (**84**),<sup>173</sup> который продается компанией Novartis Animal Health для уничтожения блох и клещей у собак.<sup>172</sup> В 2020 г. ISO предварительно зарегистрировала название никофлупрол для 5-{1-[2,6-дихлор-4-(перфторпропан-2-ил)-фенил]-1*H*-пиразол-4-ил}-*N*-циклопропил-*N*-метил-2-хлорпиридин-3-карбоксамида (**85**)<sup>174</sup> (рис. 35) компании Bayer CropScience, сочетающего структуры фипронила (**83**) и диамидов **80a–c**, и содержащего перфторизопропильный фрагмент, как у флубендиамида (**79**). Сведения о механизме его действия не опубликованы.

По-видимому, наличие пиридин-3-ильного заместителя играет решающую роль в активности пиметрозина (Пленума) (**86**) и пирифлуиназона (**87**)<sup>175</sup> (рис. 36). Пиметрозин (**86**) был синтезирован компанией Ciba-Geigy (сейчас Syngenta) в 1986 г.,<sup>176</sup> пирифлуиназон (**87**) впервые описан компанией Nihon Nohyaku в 1999 г.<sup>177</sup> Эти вещества эффективны против сосущих насекомых (тлей, белокрылок, цикадок).<sup>178</sup> При инъекции или скармливании насекомому пиметрозина (**86**) оно необратимо теряет способность принимать пищу и погибает через несколько дней от истощения и обезвоживания, при том что соединение не обладает антифидантной или репеллентной активностью.<sup>175</sup> Пиридиновые азометиновые инсектициды нарушают деятельность нейронов хордотональных органов, специфически активируя гетеромер субъединиц Nan-Iav, образующих ванилоидный тип кальциевого канала транзиторного рецепторного потенциала (TRPV). Хордотональные органы специфичны для членистоногих и расположены почти во всех их суставах, а также входят в состав тимпанальных органов и джонстонова органа, обеспечивая насекомым проприоцепцию, восприятие движения, гравитации и слух.<sup>179</sup> Считается, что такой новый механизм действия пиридиновых азометиновых инсектицидов связан с сигнальным путем серотонина.<sup>175</sup> Показано, что у *Drosophila* spp. и нематоды *Caenorhabditis elegans* каналы TRPV активируются также эндогенным никотинамидом.<sup>180</sup> Под воздействием модуляторов хордотональных органов насекомые приобретают определенные поведенческие особенности, заключающиеся в том, что они немедленно извлекают сосущий аппарат из растения, прекращают попытки зондирования без возникновения нокдаун-эффекта или паралича, характерных для нейроактивных инсектицидов, и в голоде дожидаются исхода.<sup>179</sup> Продажи пиметрозина (**86**) в 2014 г. составили 140 млн долларов, пирифлуиназона (**87**) – 10 млн долларов.<sup>175</sup>

Компания Meiji Seika Pharma совместно с Университетом Китасато и компанией BASF разработали полусинтетический инсектицид афидопиропен (**88**)<sup>181</sup> (рис. 36), эффективный против сосущих вредителей. Его получают из антибиотика пирипиропена А, по структуре аналогичного соединению **88**, только с тремя ацетоксигруппами вместо гидроксильной группы в положении 9 и обеих (циклопропанкарбонил)оксигрупп. Пирипиропен А, специфический ингибитор ацилкофермент-А:холестеринацетилтрансферазы 2 (ACAT 2), получаемый культивированием гриба *Aspergillus fumigatus*, также был предложен в качестве эффективного афицида.<sup>182</sup> Исследование механизма действия афидопиропена (**88**) показало, что он так же модулирует каналы TRPV насекомых, как и пиридиновые азометины **86** и **87**, и отнесен IRAC к тому же классу 9.<sup>183</sup>

В отличие от соединений **86–88** флоникамид (**89**) (рис. 36) помещен IRAC в класс 29 "модуляторов хордотональных органов с неустановленной мишенью". Флоникамид (**89**) и его более активный метаболит 4-(трифторметил)никотинамид, несмотря на структурное сходство с неоникотиноидами, не активируют nAChR, а также не действуют на гетеромеры Nan-Iav, но прекращают питание насекомых.<sup>175</sup> Предполагается, что флоникамид (**89**) действует на серотониновые рецепторы хордотональных органов.<sup>112</sup> Он был открыт компанией Ishihara Sangyo<sup>184</sup> в 1994 г. в результате случайного синтеза и скрининга.<sup>45</sup>

Циперметрин (**90a**) (рис. 37) принадлежит к типу II пиретроидов с  $\alpha$ -цианобензильной группой. Эти соединения продлевают активированное состояние потенциалозависимых натриевых каналов в нейронах насекомых.<sup>185</sup> Фенпиритрин (вивитрин) (**90b**) (рис. 37) был разработан компанией Dow Chemicals в 1977 г. как пиридиновый аналог циперметрина (**90a**).<sup>186</sup> Активностью обычно обладают только ( $\alpha S$ )-цианобензильные эфиры,<sup>187</sup> поэтому ( $\alpha R$ )-энантиомеры оказываются балластной примесью, загрязняющей окружающую среду. Наличие пиридинового цикла обеспечивает

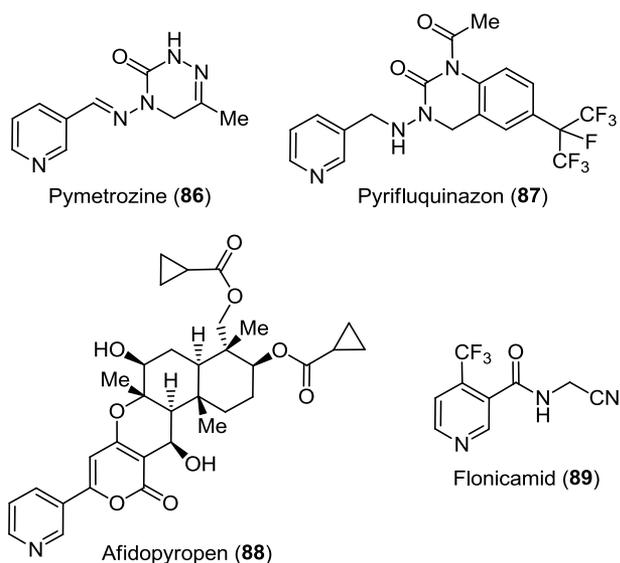
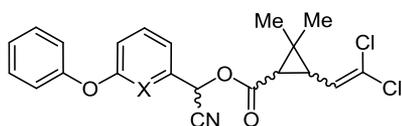


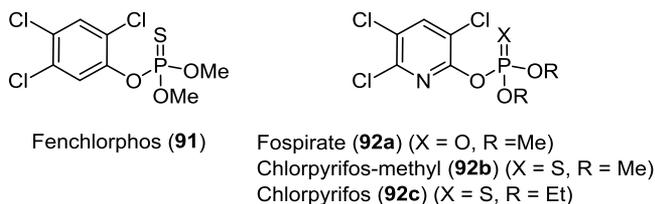
Рисунок 36. Структуры модуляторов хордотональных органов **86–89**.

Cypermethrin (**90a**) (X = CH)Fenpirtinrin (**90b**) (X = N)**Рисунок 37.** Структура пиретроидов **90a,b**.

фенпиритрину (**90b**) легкость эпимеризации соседнего хирального центра, что делает активными оба набора ( $\alpha R$ - и  $\alpha S$ -) изомеров.<sup>188</sup> Фенпиритрин (**90b**) производится в Китае для борьбы с сосущими насекомыми и мухами.

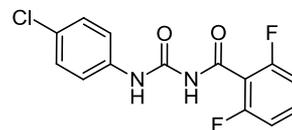
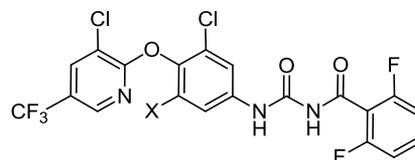
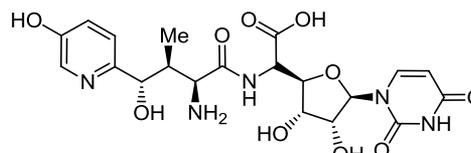
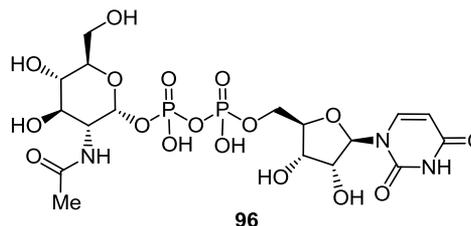
По примеру собственного продукта фенхлорфоса (**91**)<sup>189</sup> компанией Dow Chemicals в 1962 г. были получены аналогичные трихлорпиридильные производные: фоспират (**92a**), хлорпирифос-метил (**92b**) и хлорпирифос (Дурсбан) (**92c**)<sup>190</sup> (рис. 38). Эти соединения ингибируют ацетилхолинэстеразу в постсинаптических мембранах, что приводит к прекращению разрушения нейромедиатора ацетилхолина и гиперстимуляции AChR. Фермент необратимо теряет активность из-за фосфорилирования каталитического остатка серина в его активном сайте,<sup>191</sup> поэтому на свойства ингибитора, в том числе на его фосфорилирующую селективность и способность без гидролиза достичь мишени, сильно влияет полярность связи P–OAr. Модификация фенхлорфоса (**91**) гетероциклическим заместителем не вполне эквивалентна из-за разных электроноакцепторных свойств фенильного и пиридинного циклов: расчетные значения  $pK_a$  для 2,4,5-трихлорфенола и 3,5,6-трихлорпиридин-2-ола равны 7.43 и 3.78 соответственно. Тогда как фенхлорфос (**91**) из-за высокой фитотоксичности использовался для борьбы с мухами и эктопаразитами скота,<sup>192</sup> аналогичный ему хлорпирифос-метил (**92b**) применяется для борьбы с широким спектром вредителей в сельском хозяйстве, а также ползающими насекомыми и комарами – переносчиками малярии. Фоспират (**92a**) находил некоторое применение против цестодозов в ветеринарии.<sup>193</sup>

При том, что применение большинства фосфорорганических продуктов было ограничено или запрещено из-за больших экологических рисков и распространения резистентности, хлорпирифос (**92c**), выпущенный в 1965 г., сохраняет лидирующие позиции среди всех инсектицидов: мировые продажи его в 2013 г. составили 600 млн долларов.<sup>1</sup> Возможно, это связано с его широким диапазоном активности и эффективностью, из-за чего он используется на более чем 100 культурах во многих странах, в том числе для борьбы с клещами

Fenchlorphos (**91**)Fospirate (**92a**) (X = O, R = Me)Chlorpyrifos-methyl (**92b**) (X = S, R = Me)Chlorpyrifos (**92c**) (X = S, R = Et)**Рисунок 38.** Структуры ингибиторов ацетилхолинэстеразы **91** и **92a–c**.

и почвообитающими вредителями, а также для бытовой, медицинской и санитарной дезинсекции, включая уничтожение комаров и их личинок.

Компания Ishihara Sangyo, проводя программу поиска новых продуктов с использованием (трифторметил)пиридинных производных в качестве синтетических блоков, оптимизировала структуру дифлубензурана (**93**), получив хлорфлуазурон (**94a**)<sup>194</sup> (рис. 39). Бензоилмочевины ингибируют биосинтез хитина у насекомых, что приводит их к гибели при линьке или выходе из яиц.<sup>195</sup> Хлорфлуазурон (**94a**) оказался в 10 раз активнее своей модели **93** против азиатской хлопковой совки (*Spodoptera litura*) и капустной моли (*Plutella xylostella*).<sup>196</sup> Флуазурон (**94b**)<sup>197</sup> (рис. 39) – эффективный акарицид – выпускается компанией Novartis в виде системного препарата Акатак против иксодовых клещей *Boophilus microplus* у крупного рогатого скота.<sup>198</sup> Молекулярный механизм действия бензоилмочевин остается невыясненным. При этом антибиотик никкомицин Z (**95**), синтезируемый бактериями *Streptomyces tendae*, структурно схожий с уридиндифосфат-N-ацетилглюкозаминном (**96**) (рис. 39), конкурентно ингибирует хитинсинтазу насекомых, клещей и грибов.<sup>199</sup> О применении в настоящее время никкомицина Z (**95**) в сельском хозяйстве сведений нет, он малоэффективен в отношении патогенов растений, но может использоваться в качестве акарицида<sup>195</sup> и продолжает исследоваться как орфанный лекар-

Diflubenzuron (**93**)Chlorfluazuron (**94a**) (X = Cl)Fluazuron (**94b**) (X = H)Nikkomycin Z (**95**)**96****Рисунок 39.** Структуры ингибиторов биосинтеза хитина **93–95** и уридиндифосфат-N-ацетилглюкозаминна (**96**).

ственный препарат для лечения эндемичных кокцидиозов.<sup>200</sup>

При поиске более устойчивых аналогов ювеноида феноксикарба (**97**) компания Sumitomo Chemical в 1982 г. синтезировала пирипроксифен (**98**)<sup>201</sup> (рис. 40). Будучи миметиком ювенильных гормонов, пирипроксифен (**98**) действует на специфических стадиях развития насекомых, а именно: ингибирует их выход из яиц, метаморфоз личинок при последней линьке, вылет взрослых особей, а также репродукцию, снижая численность кладки и выводимость.<sup>202</sup> Он используется против белокрылок, калифорнийской щитовки, периковой тли, яблонной плодовой гни, хлопковой совки, пальмового трипса. Компания Nissan Chemical разработала 2-(3,4-дихлорфенил)-4-хлор-5-[(6-хлорпиридин-3-ил)-метокси]пиридазин-3(2H)-он (**99**) (рис. 40) с селективной ювеноидной активностью в отношении цикадок.<sup>203</sup> Он не получил названия ISO и производится и используется в Китае для защиты риса под названием даютун (NC-170).

Получая аналоги и антагонисты ювенильного гормона, компания Sumitomo Chemical обнаружила пиридалил (**100**)<sup>204</sup> (рис. 41), обладающий высокой инсектицидной активностью. Механизм его действия не установлен, обработанные им гусеницы погибают в течение нескольких часов без видимых признаков недомогания. Он не имеет перекрестной резистентности с другими инсектицидами. Пиридалил (**100**) нарушает какие-то важные клеточные процессы, характерные только для чешуекрылых, за исключением тутового шелкопряда (*Bombux mori*), на которого он не действует.<sup>205</sup> Предполагается, что пиридалил (**100**) активируется цитохромом P-450 и неустановленный

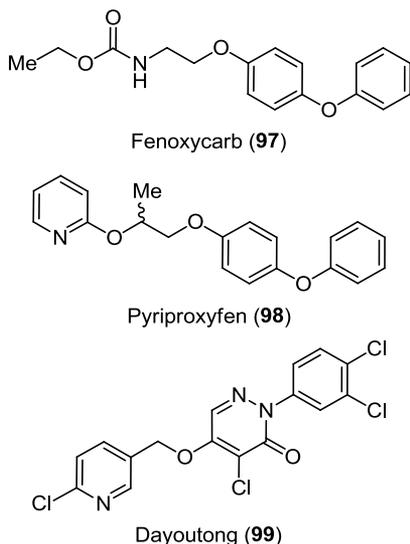


Рисунок 40. Структуры аналогов ювенильного гормона 97–99.

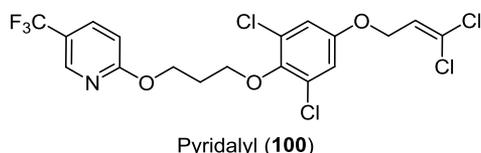


Рисунок 41. Структура пиридалила (**100**).

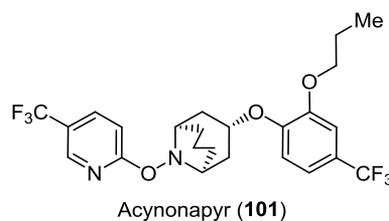


Рисунок 42. Структура ацинонапира (**101**).

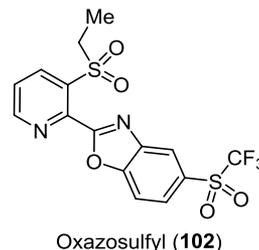


Рисунок 43. Структура оксазосулфила (**102**).

его реакционноспособный метаболит вызывает образование активных форм кислорода, что приводит к некротической гибели клеток.<sup>206</sup>

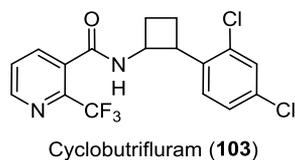
Специфический акарицид ацинонапир (Даниот) (**101**) (рис. 42) был зарегистрирован компанией Nippon Soda в 2019 г. в Японии. Сообщается, что он ингибирует рецепторы глутамата и нарушает передачу нервного импульса. Ацинонапир (**101**) действует на паутиных клещей *Tetranychus* и *Panonychus* и предназначен для обработки плодовых, овощных культур, чайного куста и роз.<sup>151</sup>

Оксазосулфил (Аллес) (**102**)<sup>207</sup> (рис. 43) был открыт компанией Sumitomo Chemical в 2012 г. и не имеет аналогов среди агрохимических препаратов. Механизм его действия не установлен, но он обладает инсектицидной активностью широкого спектра против таких отрядов насекомых, как Hemiptera, Coleoptera и Lepidoptera,<sup>151</sup> поэтому может стать родоначальником нового класса инсектицидов. Сейчас оксазосулфил (**102**) находится в процессе регистрации, завершение которой намечено на 2020 г.

## Нематоциды

Перечень препаратов для обработки почвы против паразитических нематод существенно короче, чем перечень веществ для борьбы с другими вредителями и болезнями растений.

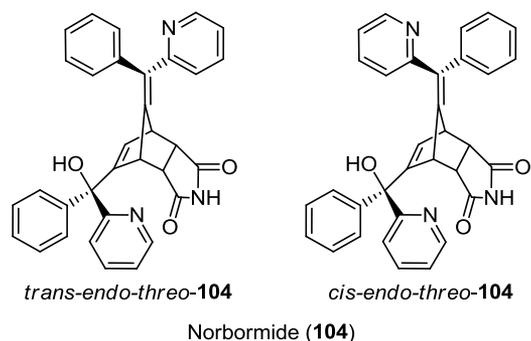
Среди производных пиридина нематоцидным действием обладают ингибитор ацетилхолинэстеразы хлорпирифос (**92c**),<sup>208</sup> ингибитор SDH флуопирам<sup>209</sup> (**35**), фунгицид с неизвестным механизмом действия флуопимомид<sup>72</sup> (**39**). Среди них только для флуопирама (**35**) разработаны формы для почвенного применения против нематод *Meloidogyne* spp. и *Heterodera glycines* на овощных культурах, картофеле, табаке, сое, сахарном тростнике, кофейных плантациях под названиями Велум, Верандо, ИЛеВо. В многочисленной группе ингибиторов SDH флуопирам (**35**) единственный продукт, сочетающий фунгицидную и нематоцидную активность, пригодный для листового и почвенного применения и протравливания семян.

Рисунок 44. Структура циклобутрифлурама (**103**).

В 2020 г. название ISO циклобутрифлурам получил *N*-[2-(2,4-дихлорфенил)циклобутил]-2-(трифторметил)-пиридин-3-карбоксамид (**103**)<sup>151</sup> (рис. 44), разработанный компанией Syngenta против широкого спектра нематод. Исходя из его структуры, можно предполагать, что он, как и флуопирам (**35**), подавляет клеточное дыхание, ингибируя SDH.

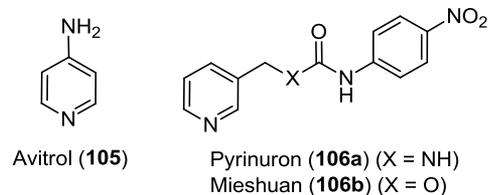
### Зооциды и репелленты

В середине 1960-х гг. компания McNaill Laboratories открыла аддукт реакции Дильса–Альдера малеимида и необычного фульвена, получаемого конденсацией 2-бензоилпиридина с циклопентадиеном, обладающий чрезвычайно селективным ратицидным действием, названный норбормидом (**104**)<sup>210</sup> (рис. 45). Из восьми возможных стереоизомеров высокой активностью обладают только 4 *эндо*-изомера, причем основной вклад в токсичность норбормида (**104**) вносят *транс-эндо-трео*-изомер (ЛД<sub>50</sub> для крыс <5 мг/кг) и *цис-эндо-трео*-изомер (ЛД<sub>50</sub> для крыс 2.1 мг/кг), суммарное содержание которых в продукте превышает 50%. Для смеси изомеров, образующихся при синтезе норбормида (**104**), ЛД<sub>50</sub> для крыс – 5.3 мг/кг.<sup>211</sup> Норбормид (**104**) высокоселективен в отношении представителей рода *Rattus* (*R. norvegicus*, *R. exulans* и *R. rattus*), тогда как для другого самого чувствительного грызуна, хомячка, ЛД<sub>50</sub> – 140 мг/кг; у мышей, кошек, собак, свиней, обезьян, птиц, рыб и других животных дозы 1000 мг/кг не вызывают патологических изменений и гибели.<sup>212</sup> Норбормид (**104**) оказывает уникальное сосудосуживающее действие на периферические артерии крысы, в то время как у других видов и на аорте крыс проявляет вазодилаторную активность, что только у крыс вызывает ишемию мозга и сердца и коллапс. Механизм этого явления предстоит выяснить, предположительно вазоконстрикторный эффект вызван несколькими путями сигнальной трансдукции, которые приводят к увеличению выброса ионов кальция, опосредованном рецепторами, ассоциированными с фосфолипазой C в миоцитах периферических артерий, тогда как релаксантное действие может быть связано с блокированием потенциалозависимых кальциевых каналов L-типа.<sup>213</sup> Кроме этого, норбормид (**104**) образует поры во внутренней мембране митохондрий крыс, обеспечивая утечку ионов и небольших молекул. Транспорт норбормида (**104**) внутрь митохондрий осуществляется специфическим для крыс переносчиком, периферическим бензодиазепиновым рецептором.<sup>213b</sup> Третий фактор токсичности норбормида (**104**) – его кардиотоксическое/коронароконстрикторное действие.<sup>213a</sup> Вкус норбормида (**104**) неприятен для крыс, что снижает его эффективность в приманках, поэтому он был вытеснен

Рисунок 45. Структуры двух (из восьми) наиболее активных изомеров норбормида (**104**).

в 1970-х гг. более эффективными антикоагулянтами. Примечательно, что ратицидная активность норбормида (**104**) уникальна, и все попытки получения его более эффективных аналогов не увенчались успехом. В связи с развитием у грызунов устойчивости к антикоагулянтам интерес к норбормиду (**104**) в наши дни возродился: исследуются соединения на его основе, более привлекательные для животных.<sup>214</sup>

Авитрол (**105**)<sup>215</sup> (рис. 46) – самый популярный авицид и репеллент от птиц. Он разработан компанией Phillips Petroleum и продается с 1963 г., в настоящее время фирмой Avitrol Corporation. Авитрол (**105**) селективно блокирует потенциалозависимые калиевые каналы, удлиняет потенциал действия, из-за чего потенцирует нервную и нервномышечную передачу.<sup>216</sup> При поедании приманок с авитролом (**105**) птицы испытывают сильный дискомфорт, истошно кричат вследствие непроизвольных сокращений диафрагмы, хлопают крыльями и беспорядочно летают. При тяжелом отравлении возникают нарушения центральной нервной системы, птицы теряют способность не только летать, но и ходить, у них возникают тремор и сильные эпилептоидные судороги, которые заканчиваются гибелью или выздоровлением в течение 1–15 ч.<sup>215,216</sup> Такое обескураживающее поведение соплеменников отпугивает других членов стаи. При правильном применении авитрола (**105**) погибает только 1% особей.<sup>216</sup> Авитрол (**105**) используется для защиты от птиц полей, стойл, складов, памятников, аэропортов, зданий. Авитрол (**105**) высокотоксичен для многих животных (для крыс ЛД<sub>50</sub> составляет 20 мг/кг, собак – 3.7 мг/кг, кроликов – 326 мг/кг, цыплят – 10–12 мг/кг, чаек – 8 мг/кг, ворон – 3 мг/кг, воробьев – 3.8–4 мг/кг, голубей – 4–7 мг/кг).<sup>215</sup> Вместе с тем пиридин-4-амин (дальфампридин) (**105**) с 2010 г. одобрен в качестве лекарственного препарата для поддерживающей терапии при рассеянном склерозе (препараты Ампира в США и Фампира в ЕС).<sup>217</sup>

Рисунок 46. Структуры соединений **105** и **106a,b**.

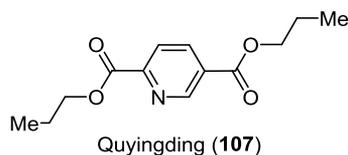


Рисунок 47. Структура соединения 107.

Пиринурон (пириминил, Вакор, RH-787) (**106a**)<sup>218</sup> и мешуань (RH-945) (**106b**)<sup>219</sup> (рис. 46) были открыты компанией Rohm and Haas в начале 1970-х гг. Пиринурон (**106a**) выпущен в США в 1975 г. для уничтожения крыс и мышей, но был выведен с рынка производителем в 1979 г.,<sup>220</sup> вероятно, из-за случаев отравления домашних животных и человека. Пиринурон (**106a**) и мешуань (**106b**)<sup>221</sup> до настоящего времени в небольшом количестве производятся для внутреннего рынка, например в Китае. Пиринурон (**106a**) специфически ингибирует комплекс I митохондрий (НАДН:убихиноноксидоредуктазу), прекращая клеточное дыхание. В сублетальных дозах он способен убивать  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, вызывая сахарный диабет 1 типа. Токсичность пиринурона (**106a**), выраженная в среднесмертельных дозах ЛД<sub>50</sub>, составляет для крыс-альбиносов 12.3 мг/кг, серых крыс – 4.75 мг/кг, черных крыс – 18.0 мг/кг, домашних мышей – 98 мг/кг, кроликов – 300 мг/кг, собак – 500 мг/кг, кошек – 62 мг/кг, макак-резусов – 2000–4000 мг/кг.<sup>220</sup>

Дипропилизоциномеронат (цзойиндин, MGK Repellent 326) (**107**) (рис. 47) был зарегистрирован Министерством сельского хозяйства США в 1957 г. в качестве репеллента от кровососущих насекомых, хотя задолго до этого использовался в составах для человека совместно с *N,N*-диэтил-*m*-толуамидом (ДЭТА).<sup>221</sup> Сегодня его производят в объемах 6–9 т в год<sup>222</sup> и применяют в смесях с ДЭТА или *N*-октил-бициклопентендикарбосимидом (MGK-264) в репеллентных составах для защиты людей, лошадей, кошек и собак.

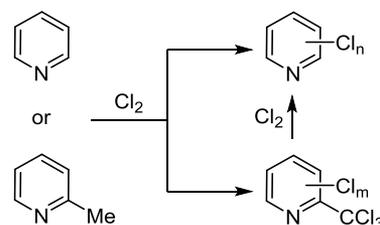
### Синтез пиридиновых интермедиатов, применяемых для получения агрохимических препаратов

Химия пиридина – специфический раздел науки, не позволяющий механически использовать в нем закономерности классической органической химии бензола. Для получения многотоннажных продуктов на основе пиридина используется достаточно ограниченный набор ключевых исходных веществ, производство которых было оптимизировано по критериям себестоимости, выхода, доступности сырья, малоотходности и т. п.

Важнейшие полупродукты для синтеза пестицидов – галогенипиридины и галогенипиколины, синтез которых обсуждается в обзорах.<sup>223</sup> Лидером в исследовании галогенирования пиридинов для производства агрохимических препаратов стала компания Dow Chemicals (сейчас – Corteva Agriscience), одна из первых начавшая выпуск гербицидов на основе 2,4-Д и 2,4,5-Т (**2**) в 1940-х гг.,<sup>224</sup> открывшая нитрапирин (**3**), пиридинил-оксиуксусные и галогенипиколиновые кислоты **1a,b** и **4a–c**. До 1970–1980-х гг. ценнейшим и востребованным уни-

версальным синтетическим блоком служил 2,4,5-трихлорфенол, использовавшийся в получении гербицидов (2,4,5-Т (**2**), 2,4,5-ТП, 2,4,5-ТМ), инсектицидов (фенхлорфоса (**91**), трихлорметафоса-3, трихлороната), фунгицидов и бактерицидов (трихлорфенолята меди, гексахлорофена). Его производство и использование признаны диоксиногенными и вызывают крайне отрицательную общественную реакцию. В некоторых продуктах успешно эксплуатируется изостерная 3,5,6-трихлорпиридинилоксигруппа. Для получения соединений **1a,b**, **42**, **43** и **92** используются пентахлор- и 2,3,5,6-тетрахлорпиридины; для получения соединений **4a–c**, **6**, **7**, **11** и **41** – 2-(трихлорметил)(поли)хлорпиридины, которые синтезируют хлорированием пиридина или  $\alpha$ -пиколина в различных условиях<sup>225</sup> (схема 1). 2,3,5,6-Тетрахлорпиридин можно получить восстановлением пентахлорпиридина цинком или электрохимическими методами.<sup>226</sup>

Схема 1



Алкилирование пиридин-2-олов протекает неоднозначно, поэтому триклопир (**1a**) стал доступным только после изобретения метода его получения взаимодействием 2,3,5,6-тетрахлорпиридина (**108**) с параформом и NaCN в безводном водорастворимом растворителе (DMCO, ДМФА, MeCN, глиме, диглиме) через формирование 2-[(3,5,6-трихлорпиридин-2-ил)окси]ацетонитрила (**109**) (схема 2), тогда как триклопикарб (**42**) предложено получать алкилированием 3,5,6-трихлорпиридин-2-ола (**110**)<sup>227</sup> (схема 3).

Схема 2

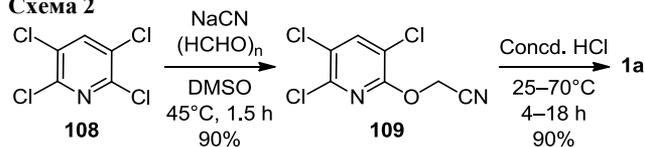
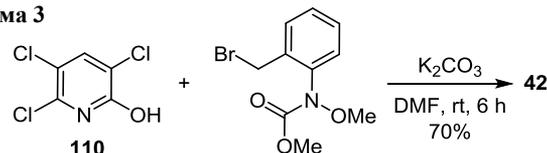


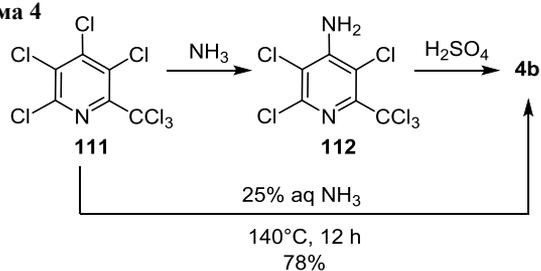
Схема 3



Для получения флуроксипира (**1b**) используют 3,5-дихлор-2,4,6-трифторпиридин, образующийся при перегалогенировании пентахлорпиридина действием HF.<sup>228</sup>

Пиклорам (**4b**) получают взаимодействием 3,4,5,6-тетрахлор-2-(трихлорметил)пиридина (**111**) с водным NH<sub>3</sub><sup>229</sup> или жидким NH<sub>3</sub> при 100–120 °C под давлением и последующим гидролизом промежуточного продукта **112** в избытке 50–80% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>14</sup> (схема 4).

Схема 4



Клопиралид (**4a**) получают восстановлением 3,4,5,6-тетрахлорпиколиновой кислоты гидразином<sup>230</sup> или электрохимическим восстановлением.<sup>231</sup> Аналогично электрохимическим восстановлением пиклорама (**4b**) получают аминопиралид (**4c**).<sup>15</sup>

Особенно "плодоносным" стал 2-хлор-5-(хлорметил)пиридин (**113**), который используют в синтезе соединений **67–73**, **75**, **78** и **99**. Разнообразные способы его получения, основанные на применении никотиновой и изоцинохомероновой кислот, 5-метил-2-хлорпиридина, (6-хлорпиридин-3-ил)метанола, 5-метилпиридин-2-ола, 2-амино-5-метилпиридина и других соединений, обсуждаются в обзорах, посвященных синтезу неоникотиноидов.<sup>232</sup> В Китае используется четыре метода производства 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (**113**): из акрилонитрила (**114**) через образование аддукта Дильса–Альдера на основе циклопентадиена (**115**) (схема 5); из 5-метил-2-хлорпиридина (**116**), получаемого из бензиламина (**117**) и пропаналя (**118**) (схема 6); из 5-метил-2-хлорпиридина (**116**), полученного формированием *N*-оксида β-пиколина (**119**) (схема 7); прямым хлорированием β-пиколина.<sup>147c</sup>

Схема 5

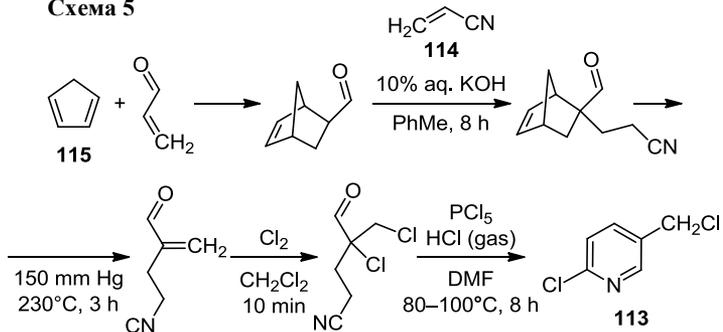
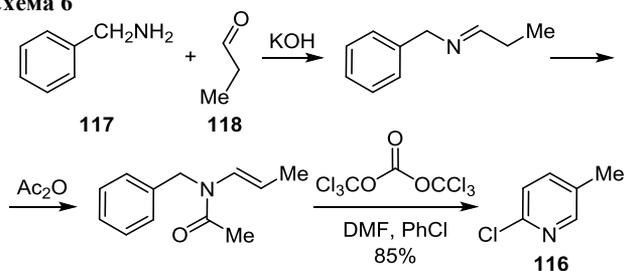
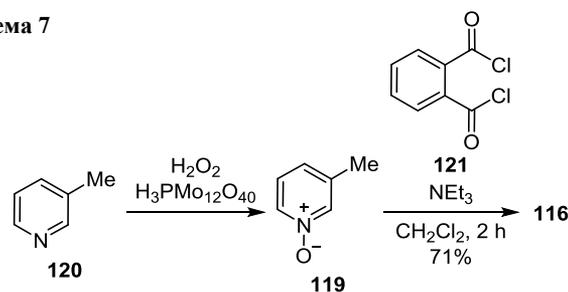


Схема 6



Самый дешевый способ синтеза 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (**113**) основан на реакции Дильса–Альдера циклопентадиена (**115**), взаимодействии образовавшегося аддукта Дильса–Альдера с акрилонитрилом

Схема 7



(**114**), ретрореакции Дильса–Альдера и хлорирования<sup>233</sup> (схема 5). Однако это производство связано со значительным загрязнением окружающей среды из-за большого количества образующихся отходов, поэтому его доля сокращается.<sup>147c</sup> По второму методу 5-метил-2-хлорпиридин (**116**) получают из основания Шиффа бензиламина (**117**) и пропаналя (**118**)<sup>234</sup> (схема 6). По третьему методу окислением β-пиколина (**120**) получают его *N*-оксид **119**, который в Китае хлорируют фталоилхлоридом (**121**), получая 5-метил-2-хлорпиридин (**116**)<sup>235</sup> (схема 7). Запатентованы методы хлорирования *N*-оксида β-пиколина (**119**) POCl<sub>3</sub> и другими хлорангидридами.<sup>236</sup> 5-Метил-2-хлорпиридин (**116**) затем хлорируют в жидкой или газовой фазе.<sup>237</sup>

Хлорирование β-пиколина (**120**) проходит в жестких условиях и приводит к образованию смеси продуктов<sup>238</sup> (схема 8). 5-(Трихлорметил)-2-хлорпиридин (**122**) можно восстановить цинком или оловом в AcOH, HCl или H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (**113**)<sup>239</sup> (схема 9). При условии использования остальных продуктов хлорирования – это самый малоотходный и перспективный процесс для получения 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (**113**).<sup>147c</sup>

Схема 8

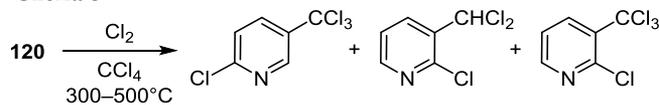
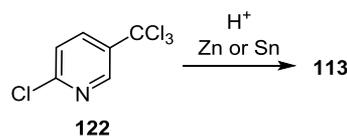
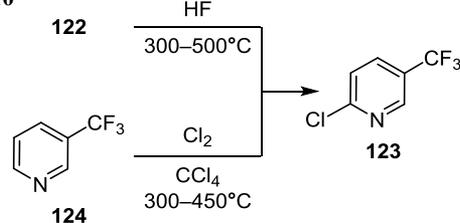


Схема 9



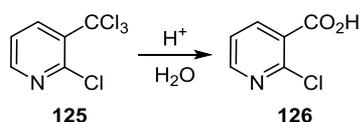
Взаимодействием 5-(трихлорметил)-2-хлорпиридина (**122**) с HF получают 5-(трифторметил)-2-хлорпиридин (**123**),<sup>240</sup> используемый для синтеза соединений **21b** и **101**. Соединение **123** можно получить также хлорированием 3-(трифторметил)пиридина (**124**)<sup>241</sup> (схема 10).

Схема 10



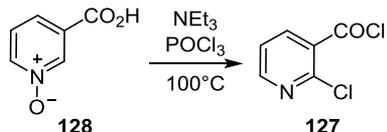
3-(Трихлорметил)-2-хлорпиридин (**125**) используют для получения 2-хлорникотиновой кислоты (**126**)<sup>242</sup> (схема 11), полупродукта для синтеза соединений **10** и **33**.

Схема 11



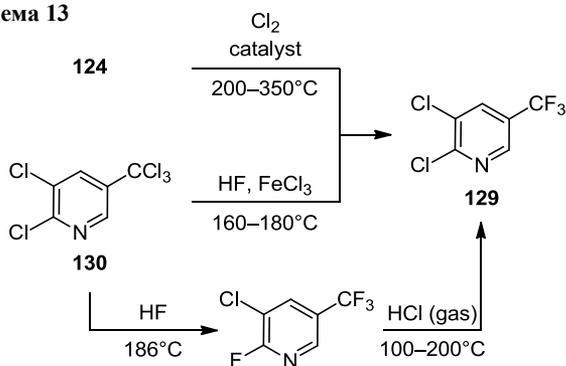
Хлорангидрид 2-хлорникотиновой кислоты (**127**) можно получить хлорированием *N*-оксида никотиновой кислоты (**128**)<sup>243</sup> (схема 12).

Схема 12



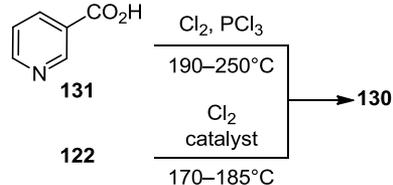
Универсальный полупродукт для синтеза соединений **21c**, **35**, **37**, **39**, **55** и **94a,b** – 2,3-дихлор-5-(трифторметил)пиридин (**129**). Для его получения запатентованы способы хлорирования 3-(трифторметил)пиридина (**124**) при катализе галогенидами алюминия, меди, железа, сурьмы, олова, молибдена, вольфрама и рутения<sup>244</sup> или взаимодействием 2,3-дихлор-5-(трихлорметил)пиридина (**130**) с  $\text{HF}$  при катализе  $\text{FeCl}_3$  или другими галогенидами<sup>245</sup> (схема 13).

Схема 13



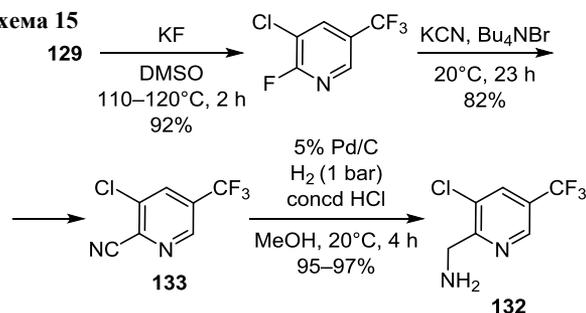
2,3-Дихлор-5-(трихлорметил)пиридин (**130**) предложено получать хлорированием никотиновой кислоты (**131**)<sup>246</sup> или 5-(трихлорметил)-2-хлорпиридина (**122**)<sup>247</sup> (схема 14).

Схема 14



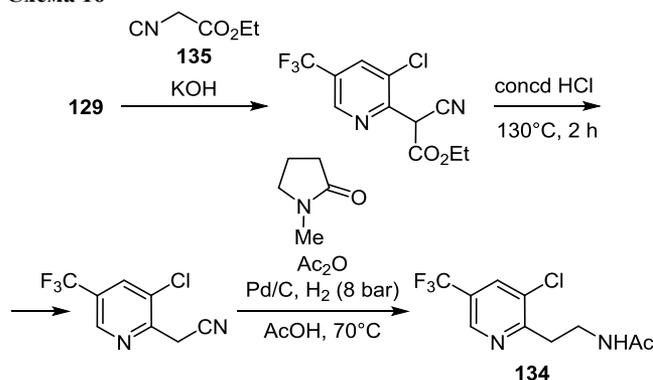
Для синтеза амидов **37** и **39** используют [5-(трифторметил)-3-хлорпиридин-2-ил]метиламин (**132**). Его можно получить гидрированием 5-(трифторметил)-3-хлорпиколиннитрила (**133**)<sup>248</sup> (схема 15).

Схема 15



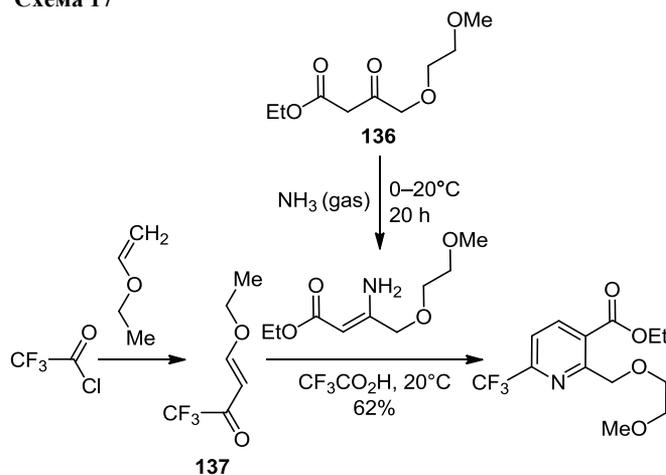
Ацелированный 2-[5-(трифторметил)-3-хлорпиридин-2-ил]этиламин **134**, полупродукт для синтеза флуо-пирама (**35**), получают взаимодействием 2,3-дихлор-5-(трифторметил)пиридина (**129**) с циануксусным эфиром **135** с последующим гидролизом, гидрированием и ацилированием промежуточных продуктов<sup>249</sup> (схема 16).

Схема 16



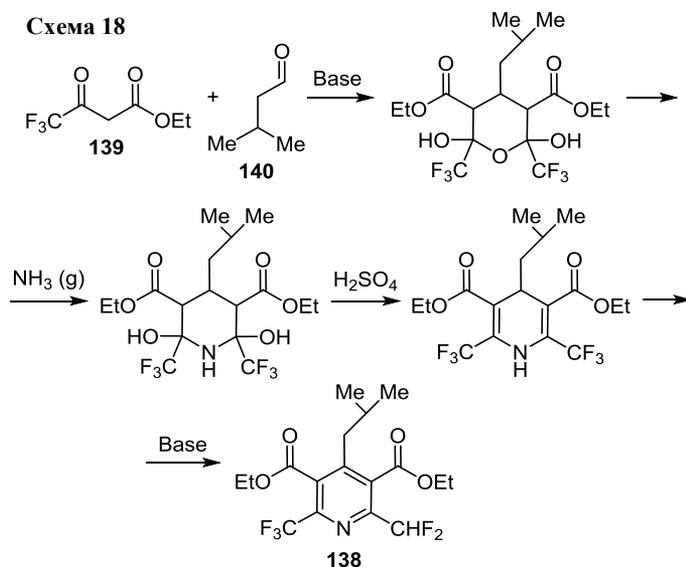
Пиридиновый цикл бициклопирона (**26**) синтезируют из этилового эфира 4-(2-метоксиэтокси)-3-оксобутановой кислоты (**136**) и 1,1,1-трифтор-4-этоксипут-3-ен-2-она (**137**)<sup>250</sup> (схема 17).

Схема 17



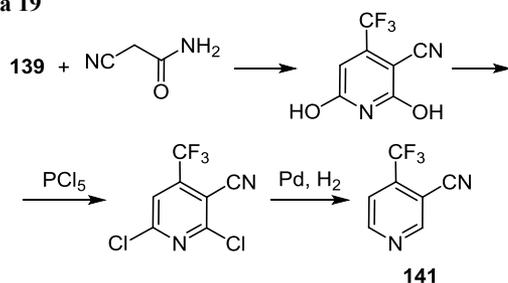
Дитиопир (**23**) и тиазопир (**24**) получают из общего интермедиата **138**, который образуется при конденсации этил-3-оксо-4,4,4-трифторбутаноата (**139**) и изовалерианового альдегида (**140**)<sup>47,48</sup> (схема 18).

Схема 18



Флоникамид (**89**) синтезируют из 4-(трифторметил)-3-пиридинкарбонитрила (**141**), пиридиновый цикл которого также "собирают" из алифатических предшественников<sup>45,184</sup> (схема 19).

Схема 19



Таким образом, в настоящем обзоре показано, что многие производные пиридина обладают высокой эффективностью против широкого спектра сорняков, вредителей и болезней растений, малоопасны для человека и окружающей среды. Они занимают беспрецедентную часть рынка пестицидов, оценка которой колеблется в зависимости от методики и используемых баз данных, обычно отсутствующих в открытом доступе. Имеющиеся показатели потребительского спроса продуктов, не упомянутые в тексте, приведены в табл. 1.

Среди химических средств защиты растений впечатляет структурное многообразие производных пиридина и многочисленность механизмов их активности. Из 95 описанных здесь агрохимических препаратов 45 были выпущены, зарегистрированы или открыты только в нынешнем столетии. Некоторые из них имеют уникальную структуру и неизвестные ранее механизмы действия, что чрезвычайно важно для предотвращения развития резистентности вредителей и патогенов и обеспечения устойчивого сельскохозяйственного производства. Учитывая открытие в прошедшее десятилетие нескольких веществ, содержащих фрагмент пиридина, с неизвестными ранее свойствами, можно

Таблица 1. Объем рынка агрохимических препаратов в 2014 г. в ценах для конечного потребителя<sup>251</sup>

Соединение	Спрос, млн долларов	Доля рынка в своем классе, %
Гербициды		
Клопиралид ( <b>4a</b> )	1 070	3.6
Дикват	903	3.1
Имазапик ( <b>13b</b> )	790	2.7
Дифлуфеникан ( <b>10</b> )	411	1.4
Дифлуфензопир ( <b>9</b> )	34	0.1
Дитиопир ( <b>23</b> )	25	0.1
Всего	29 767	100.0
Фунгициды		
Флуопиколид ( <b>37</b> )	80	0.4
Всего	18 582	100.0
Инсектициды		
Имидаклоприд ( <b>67a</b> )	4 973	26.6
Хлорпирифос ( <b>92c</b> )	1 668	8.9
Хлорантранилипрол ( <b>80a</b> )	1 593	8.5
Пиридалил ( <b>100</b> )	129	0.7
Флоникамид ( <b>89</b> )	120	0.6
Пиметрозин ( <b>86</b> )	114	0.6
Пирипроксифен ( <b>98</b> )	74	0.4
Сульфоксафлор ( <b>74</b> )	67	0.3
Всего	18 714	100.0

предполагать, что ассортимент агрохимических препаратов на основе пиридина будет существенно расширен в ближайшем будущем.

### Список литературы

- Guan, A.-Y.; Liu, C.-L.; Sun, X.-F.; Xie, Y.; Wang, M.-A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 342.
- Shimanskaya, M. V.; Leitis, L. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 477. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 579.]
- Мельников, Н. Н. *Пестициды. Химия, технология и применение*; Химия: Москва, 1987.
- (a) Koyanagi, T.; Haga, T. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV, ACS Symposium Series*; Baker, D. R.; Fenyves, J. G.; Basarab, G. S., Eds.; American Chemical Society: Washington, 1995, vol. 584, p. 15. (b) Moreira Lima, L.; Barreiro, E. J. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 23.
- Zimdahl, R. L. *A History of Weed Science in the United States*; Elsevier: Amsterdam, 2010, p. 102.
- Fedtko, K. *Biochemistry and Physiology of Herbicide Action*; Springer: Berlin, 1982.
- Harris, R. M. In *Molecules of Death*; Waring, R. H.; Steventon, G. B.; Mitchell, S. C., Eds.; Imperial College Press: London, 2007, p. 265.
- Dinham, B. *Outlooks on Pest Management* **2004**, 268. DOI: 10.1564/15dec10.
- Markley, L. D. US Patent 3862952.
- McGregor, S. D. US Patent 4110104.
- Goring, C. A. I. US Patent 3135594.
- Epp, J. B.; Gast, R. E.; Nelson, J. A.; Lo, W. C. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 1, p. 318.
- Johnston, H. US Patent 3317549.
- Johnston, H.; Tomita, M. S. US Patent 3285925.

15. Krumel, K. L.; Bott, C. J.; Gullo, M. F.; Hull J. W., Jr.; Scortichini, C. L. US Patent 6352635.
16. Bell, J. L.; Schmitzer, P. R.; Walsh, T. A. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 1, p. 303.
17. Balko, T. W.; Buysse, A. M.; Epp, J. B.; Fields, S. C.; Lowe, C. T.; Keese, R. J.; Richburg, J. S., III; Ruiz, J. M.; Weimer, M. R.; Green, R. A.; Gast, R. E.; Bryan, K.; Irvine, N. M.; Lo, W. C.; Brewster, W. K.; Webster, J. D. WO Patent 2003011853.
18. Epp, J. B.; Alexander, A. L.; Balko, T. W.; Buysse, A. M.; Brewster, W. K.; Bryan, K.; Dauble, J. F.; Fields, S. C.; Gast, R. E.; Green, R. A.; Irvine, N. M.; Lo, W. C.; Lowe, C. T.; Renga, J. M.; Richburg, J. S.; Ruiz, J. M.; Satchivi, N. M.; Schmitzer, P. R.; Siddall, T. L.; Webster, J. D.; Weimer, M. R.; Whiteker, G. T.; Yerkes, C. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 362.
19. (a) Walsh, T. A.; Neal, R.; Merlo, A. O.; Honma, M.; Hicks, G. R.; Wolff, K.; Matsumura, W.; Davies, J. P. *Plant Physiol.* **2006**, 142, 542. (b) Schmitzer, P. R.; Morell, M.; Gast, R. E.; Weimer, M. R. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 1, p. 343.
20. Brunn, S. A.; Muday, G. K.; Haworth, P. *Plant Physiol.* **1992**, 98, 101.
21. (a) Morris, D. A.; Friml, J.; Zažímalová, E. In *Plant Hormones. Biosynthesis, Signal Transduction, Action!*; Davies, P. J., Ed.; Springer: Dordrecht, 2010, p. 451. (b) Teale, W.; Palme, K. *J. Exp. Bot.* **2018**, 69, 303.
22. Bowe, S.; Landes, M.; Best, J.; Schmitz, G.; Graben, M. In *Proceedings of the Brighton Crop Protection Conference – Weeds*; British Crop Protection Council: Farnham, 1999, vol. 1, p. 35.
23. Cobb, A. H.; Reade, J. P. H. *Herbicides and Plant Physiology*; John Wiley & Sons: Chichester, 2010, p. 148.
24. Cramp, M. C.; Gilmour, J.; Parnell, E. W. EP Patent 0053011.
25. Foster, C. J.; Gilkerson, T.; Stocker, R. EP Patent 0447004.
26. Witschell, M.; Hamprecht, G. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 1, p. 213.
27. Los, M. US Patent 4638068.
28. Shaner, D. L.; Stidham, M.; Singh, B.; Tan, S. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 1, p. 95.
29. Levitt, G. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II. ACS Symposium Series*; Baker, D. R.; Fenyes, J. G.; Moberg, W. K., Eds.; American Chemical Society: Washington, 1991, vol. 443, p. 16.
30. Hanagan, M. A. US Patent 4789393.
31. Palm, H. L.; Liang, P. H.; Fuesler, T. P.; Leek, G. L.; Strachan, S. D.; Wittenbach, V. A.; Swinchatt, M. L. In *Proceedings of the Brighton Crop Protection Conference – Weeds*; British Crop Protection Council: Farnham, 1989, vol. 1, p. 23.
32. Andrea, T. A.; Liang, P. H. T. EP Patent 0502740.
33. Haga, T.; Tsujii, Y.; Hayashi, K.; Kimura, F.; Sakashita, N.; Fujikawa, K. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II. ACS Symposium Series*; Baker, D. R.; Fenyes, J. G.; Moberg, W. K., Eds.; American Chemical Society: Washington, 1991, vol. 443, p. 107.
34. Föry, W. WO Patent 97/41112.
35. Kim, D. S.; Koo, S. J.; Lee, J. N.; Hwang, K. H.; Kim, T. Y.; Kang, K. G.; Hwang, K. S.; Joe, G. H.; Cho, J. H. *Proceedings of the International Congress – Crop Science & Technology*; British Crop Protection Council: Farnham, 2003, p. 87.
36. Yamamoto, S. U.; Kakuta, T.; Sato, T.; Morimoto, K.; Oya, E.; Ikai, T.; Nawamaki, T. EP Patent 0189069.
37. Мельников, Н. Н.; Новожилов, К. В.; Белан, С. П. *Пестициды и регуляторы роста растений*; Химия: Москва, 1995, с. 213.
38. Johnson, T. C.; Ehr, R. J.; Johnston, R. D.; Kleschick, W. A.; Martin, T. P.; Pobanz, M. A.; Van Heertum, J. C.; Mann, R. K. US Patent 5858924.
39. Johnson, T. C.; Mann, R. K.; Schmitzer, P. R.; Gast, R. E.; de Boer, G. J. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 1, p. 106.
40. (a) Nahm, H.; Granzer, E. DE Patent 2136828. (b) Becker, W.; Langelueddeke, P.; Leditschke, H.; Nahm, H.; Schwerdtle, F. DE Patent 2223894. (c) Koch, M.; Mildenerberger, H. EP Patent 0009796. (d) Chow, P. N. P. *Weed Sci.* **1978**, 26, 352.
41. (a) Wenger, J.; Niderman, T.; Mathews, C.; Wailes, S. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 1, p. 501. (b) Jablonkai, I. In *Herbicides – Mechanisms and Mode of Action*; Hasaneen, M. N., Ed.; IntechOpen: Rijeka, 2011, p. 3.
42. (a) Schurter, R.; Rempfler, H. EP Patent 0083556. (b) Schurter, R.; Rempfler, H. US Patent 4713109.
43. Nishiyama, R.; Haga, T.; Sakashita, N. GB Patent 1599121.
44. Cartwright, D. EP Patent 0003890.
45. Guan, A.; Liu, C.; Yang, X.; Dekeyser, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 7079.
46. Vaughn, K. C.; Lehnen, L. P., Jr. *Weed Sci.* **1991**, 39, 450.
47. Lee, L. F. US Patent 4692184.
48. Lee, L. F.; Sing, Y. L. L. US Patent 4988384.
49. Lehnen, L. P., Jr.; Vaughn, K. C. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1991**, 40, 58.
50. Mitchell, G.; Bartlett, D. W.; Fraser, T. E. M.; Hawkes, T. R.; Holt, D. C.; Townson, J. K.; Wichert, R. A. *Pest Manag. Sci.* **2001**, 57, 120.
51. Edmunds, A.; Seckinger, K.; Lüthy, C.; Kunz, W.; Mesmaeker, A.; Schaetzer, J. WO Patent 2000/015615.
52. Lee, D. L.; Knudsen, C. G.; Michaely, W. J.; Chin, H.-L.; Nguyen, N. H.; Carter, C. G.; Cromartie, T. H.; Lake, B. H.; Shribbs, J. M.; Fraser, T. *Pestic. Sci.* **1998**, 54, 377.
53. Shantz, E. M.; Steward, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 6133.
54. Ricci, A.; Bertolotti, C. *Plant Biol.* **2009**, 11, 262.
55. Kurosaki, F.; Takahashi, S.; Shudo, K.; Okamoto, T.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3751.
56. Okamoto, T.; Shudo, K.; Isogai, Y. In *Pesticide Chemistry: Human Welfare and the Environment*; Miyamoto, J.; Kearney, P. C., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1983, vol. 1, p. 333.
57. Takahashi, S.; Shudo, K.; Okamoto, T.; Yamada, K.; Isogai, Y. *Phytochemistry* **1978**, 17, 1201.
58. Okamoto, T.; Shudo, K.; Takahashi, S.; Kawachi, E.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3748.
59. Shirakawa, N.; Tomioka, H.; Koizumi, M.; Takeuchi, M.; Sugiyama, H.; Okada, M.; Yoshimoto, M.; Iwane, Y.; Murakami, Y. US Patent 4377407.
60. Miki, T.; Kamiya, Y.; Fukazawa, M.; Ichikawa, T.; Sakurai, A. *Plant Cell Physiol.* **1990**, 31, 201.
61. Toyama, Y.; Komori, T.; Sanemitsu, Y. US Patent 2004/0254077.
62. Zagar, C.; Liebl, R.; Theodoridis, G.; Witschel, M. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 1, p. 173.
63. Eicken, K.; Goetz, N.; Harreus, A.; Ammermann, E.; Lorenz, G.; Rang, H. EP Patent 0545099.
64. Rheinheimer, J. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 2, p. 681.
65. Coqueron, P.-Y.; Lhermitte, F.; Perrin-Janet, G.; Dufour, P. EP Patent 1674455.

66. Coqueron, P.-Y.; Rieck, H.; Kleemann, J.; Mehl, A. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 2, p. 694.
67. Veloukas, T.; Karaoglanidis, G. S. *Pest Manag. Sci.* **2012**, 68, 858.
68. (a) Kasahara, R. JP Patent 2019-112333. (b) Hua, X.; Liu, W.; Su, Y.; Liu, X.; Liu, J.; Liu, N.; Wang, G.; Jiao, X.; Fan, X.; Xue, C.; Liu, Y.; Liu, M. *Pest Manag. Sci.* **2020**, 76, 2368.
69. Moloney, B. A.; Hardy, D.; Saville-Stones, E. A. WO Patent 99/42447.
70. (a) Toquin, V.; Barja, F.; Sirven, C.; Gamet, S.; Latorse, M. P.; Zundel, J. L.; Schmitt, F.; Beffa, R. In *Modern Fungicides and Antifungal Compounds V. Proceedings of the 15th International Reinharbbrunn Symposium*; Dehne, H. W.; Deising, H. B.; Gisi, U.; Kuck, K. H.; Russell, P. E.; Lyr, H., Eds.; Deutsche Phytomedizinische Gesellschaft: Braunschweig, 2008, p. 27. (b) Toquin, V.; Latorse, M. P.; Beffa, R. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 2, p. 871.
71. Tang, J.; Liu, J.; Niu, F.; Zhao, G.; Wu, J.; Tian, W. CN Patent 104542604.
72. Li, J.; Meng, Z.; Li, N.; Dong, B.; Ji, X.; Zhang, S.; Qiao, K. *Crop Prot.* **2020**, 129, 105040.
73. Zakharychev, V. V.; Kovalenko, L. V. *Russ. Chem. Rev.* **1998**, 67, 535. [*Vcnexu xumuu* **1998**, 67, 595.]
74. (a) Godwin, J. R.; Barlett, D. W.; Clough, J. M.; Godfrey, C. R. A.; Harrison, E. G.; Maund, S. In *Proceedings of the Brighton Crop Protection Council: Farnham, 2000*, p. 533. (b) Gewehr, M.; Sauter, H. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 2, p. 634.
75. Balba, H. J. *Environ. Sci. Health B* **2007**, 42, 441.
76. Захарычев, В. В.; Марцынкевич, А. М. *Агрохимия* **2013**, 64.
77. Hu, W.; Chen, J.; Zhu, W.; Zheng, Y.; Xu, Y.; Xing, J. CN Patent 102239850.
78. Ozaki, M.; Fukumoto, S.; Tamai, R.; Ikegaya, K.; Yonekura, N.; Kawashima, T.; Sakai, J.; Muramatu, N.; Takagaki, M.; Nagayama, K. EP Patent 1201648.
79. Kataoka, S.; Takagaki, M.; Kaku, K.; Shimizu, T. *J. Pestic. Sci.* **2010**, 35, 99.
80. Takagaki, M.; Kataoka, S.; Kida, K.; Miura, I.; Fukumoto, S.; Tamai, R. *J. Pestic. Sci.* **2010**, 35, 10.
81. Miyazaki, H.; Yanaka, S.; Tsubokura, S.; Sugiura, T.; Noda, K.; Suzuki, K. US Patent 9018385.
82. Liu, X.; Xiao, Y.; Li, J.-Q.; Fu, B.; Qin, Z. *Mol. Diversity* **2019**, 23, 809.
83. Yang, J.; Zhang, Q.; Liao, M.; Xiao, M.; Xiao, W.; Yang, S.; Wan, J. *Pest Manag. Sci.* **2009**, 65, 260.
84. Ji, H.; Zhang, W.; Zhou, Y.; Zhang, M.; Zhu, J.; Song, Y.; Lü, J.; Zhu, J. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2493.
85. Stenzel, K.; Vors, J.-P. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 2, p. 797.
86. Van Heyningen, E. M. US Patent 3396224.
87. Büchel, K. H. In *Fungicide Chemistry, ACS Symposium Series*; Green, M. B.; Spilker, D. A., Eds.; American Chemical Society: Washington, 1986, vol. 304, p. 1.
88. Thayer, P. L.; Ford, D. H.; Hall, H. R. *Phytopathology* **1967**, 57, 833.
89. Tanaka, S.; Mine, A.; Ozaki, T.; Hino, N.; Satomi, T.; Tanaka, K.; Yamamoto, S.; Ooishi, T. US Patent 3832351.
90. Kato, T. *Neth. J. Plant Pathol.* **1977**, 83, 113.
91. (a) Dorn, F. EP Patent 0049854. (b) Dorn, F.; Pfiffner, A.; Schlageter, M. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals II. ACS Symposium Series*; Baker, D. R.; Fenyés, J. G.; Moberg, W. K., Eds.; American Chemical Society: Washington, 1991, vol. 443, p. 506.
92. Shaber, S. H.; Zhang, L.; Szapacs, E. M.; Quinn, J. A. EP Patent 1035122.
93. Chen, F.; Han, P.; Liu, P.; Si, N.; Liu, J.; Liu, X. *Sci. Rep.* **2014**, 4, 6473.
94. Qin, Z.-H.; Mu, C.-W.; Mao, S.-F.; Dong, Y.-H.; Li, N.; Zhang, S.-S. CN Patent 1566095.
95. Kuhn, P. J.; Pitt, D.; Lee, S. A.; Wakley, G.; Sheppard, A. N. *Mycol. Res.* **1991**, 95, 333.
96. Yan, X.; Qin, W.; Sun, L.; Qi, S.; Yang, D.; Qin, Z.; Yuan, H. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58, 2720.
97. Xiao, Y.-M.; Esser, L.; Zhou, F.; Li, C.; Zhou, Y.-H.; Yu, C.-A.; Qin, Z.-H.; Xia, D. *PLoS ONE* **2014**, 9, e93765/93761.
98. Curtz, J.; Rudolph, C. H. G.; Schroeder, L.; Albert, G.; Rehnig, A. E. E.; Sieverding, E. G. EP Patent 0727141.
99. Nishide, H.; Ogawa, M.; Tanimura, T.; Higuchi, K.; Kominami, H.; Okamoto, T.; Nishimura, A. US Patent 2006/0089390.
100. Nave, B. T.; Koehle, H.; Kogel, K.-H.; Opalski, K. In *Modern Fungicides and Antifungal Compounds V. Proceedings of the 15th International Reinharbbrunn Symposium*; Dehne, H. W.; Deising, H. B.; Gisi, U.; Kuck, K. H.; Russell, P. E.; Lyr, H.; Eds.; Deutsche Phytomedizinische Gesellschaft: Braunschweig, 2008, p. 39.
101. Kunova, A.; Pizzatti, C.; Bonaldi, M.; Cortesi, P. *Pest Manag. Sci.* **2016**, 72, 398.
102. Nakajima, T.; Komyoji, T.; Akagi, T.; Nagatani, K.; Haga, T.; Matsuo, N.; Suzuki, K. In *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV, ACS Symposium Series*; Baker, D. R.; Fenyés, J. G.; Basarab, G. S., Eds.; American Chemical Society: Washington, 1995, vol. 584, p. 443.
103. Nizamani, S. M.; Hollingworth, R. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, 96, 704.
104. (a) Brandt, U.; Schubert, J.; Geck, P.; von Jagow, G. *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, 1101, 41. (b) Guo, Z.-J.; Miyoshi, H.; Komyoji, T.; Haga, T.; Fujita, T. *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, 1056, 89.
105. Hollingworth, R. M.; Gadelhak, G. G. *Rev. Toxicol.* **1998**, 2, 253.
106. Whittingham, W. G. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 2, p. 703.
107. Owen, W. J.; Yao, C.; Myung, K.; Kemmitt, G.; Leader, A.; Meyer, K. G.; Bowling, A. J.; Slanec, T.; Kramer, V. *J. Pest Manag. Sci.* **2017**, 73, 2005.
108. Hanafi, M.; Shibata, K.; Ueki, M.; Taniguchi, M. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 1226.
109. Bravo-Altamirano, K.; Lu, Y.; Loy, B.; Buchan, Z.; Jones, D.; Wilmot, J.; Rigoli, J.; Dekorver, K.; Daeuble, J.; Herrick, J.; Wang, X.; Yao, C.; Meyer, K. WO Patent 2016/109257.
110. Breuniger, J. M. US Patent 2020/0077654.
111. Aizawa, R.; Okada, I.; Fukuchi, T.; Hatamoto, M. PCT WO Patent 2014/006945.
112. Dayan, F. E.; Haesaert, G.; Van Leeuwen, T.; Holden-Dye, L.; Crossthwaite, A.; Nauen, R. *Outlooks Pest Manag.* **2019**, 30, 157.
113. Hatamoto, M.; Aizawa, R.; Kobayashi, Y.; Fujimura, M. *Pest. Biochem. Physiol.* **2019**, 156, 1.
114. (a) Tsuzuki, K.; Uotani, T.; Murakami, M. JP Patent 60-067463. (b) Iwata, K.; Takematsu, T.; Nonaka, Y.; Nakanishi, A.; Morinaka, H.; Tsuzuki, K.; Murakami, M.; Uotani, T. EP Patent 0144570.
115. (a) Ryder, N. S.; Frank, I.; Dupont, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, 29, 858. (b) Morinaka, H.; Kitamura, Y.;

- Tsuzuki, K.; Usui, K.; Matsumoto, H.; Ishizuka, K. *J. Weed Sci. Technol.* **1993**, 38, 167.
116. Griffith, R.; Tracy, T. In *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*; Williams, D. A.; Foye, W. O.; Lemke, T. L., Eds.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2002, p. 891.
117. Oto, H. *Survey Reports on the Systemization of Technologies* **2013**, 18, 1.
118. Stumpf, C. F.; Comins, D. L.; Sparks, T. C.; Donohue, K. V.; Roe, R. M. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2007**, 87, 211.
119. (a) Smith, C. R. In *Yearbook of Agriculture 1928*; Eisenhower, M. S.; Chew, A. P., Eds.; U. S. Department of Agriculture: Washington, 1929, p. 388. (b) Smith, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 277.
120. (a) Orekhov, A. P. *Compt. Rend.* **1929**, 189, 945. (b) Orekhov, A.; Menshikov, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, 64B, 266.
121. (a) Roark, R. C. *A Review of Information on Anabasine*; U. S. Department of Agriculture: Washington, 1941. (b) Садыков, А. С. *Химия алкалоидов Anabasis aphylla*; АН УзССР: Ташкент, 1956, с. 146.
122. Copping, L. G.; Menn, J. J. *Pest Manag. Sci.* **2000**, 56, 651.
123. (a) Commission Decision 2009/9/EC. *Off. J. EU*; L 5, 9.1.2009, p. 9. (b) 7 CFR § 205.602. Nonsynthetic Substances Prohibited in Organic Crop Production. (c) Keigwin, R. P., Jr. *Federal Register* **2009**, 74, 26695.
124. Casanova, H.; Ortiz, C.; Peláez, C.; Vallejo, A.; Moreno, M. E.; Acevedo, M. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 6389.
125. Yang, Y.; Cheng, J.; Garamus, V. M.; Li, N.; Zou, A. *J. Agric. Food Chem.* **2018**, 66, 1067.
126. Isman, M. B. *Annu. Rev. Entomol.* **2006**, 51, 45.
127. (a) Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Edwards, M. W.; Yeh, H. J. C.; Pannell, L.; Daly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3475. (b) Yogeeswari, P.; Sriram, D.; Ratan Bal, T.; Thirumurugan, R. *Nat. Prod. Res.* **2006**, 20, 497. (c) Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Williams, M. *Heterocycles* **2009**, 70, 207. (d) Salehi, B.; Sestito, S.; Rapposelli, S.; Peron, G.; Calina, D.; Sharifi-Rad, M.; Sharopov, F.; Martins, N.; Sharifi-Rad, J. *Biomolecules* **2019**, 9, 6.
128. (a) Powell, J. E.; Roman, S. A. FR Patent 2270251. (b) Soloway, S. B.; Henry, A. C.; Kollmeyer, W. D.; Padgett, W. M.; Powell, J. E.; Roman, S. A.; Tieman, C. H.; Corey, R. A.; Horney, C. A. In *Pesticide and Venom Neurotoxicology*; Shankland, D. L.; Hollingworth, R. M.; Smyth, T., Jr., Eds.; Plenum: New York, 1978, p. 153.
129. (a) Schroeder, M. E.; Flattum, R. F. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1984**, 22, 148. (b) Jeschke, P.; Nauen, R. *Pest Manag. Sci.* **2008**, 64, 1084.
130. (a) Kagabu, S.; Medej, S. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1995**, 59, 980. (b) Kagabu, S. In *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*; Yamamoto, I.; Casida, J. E., Eds.; Springer: Tokyo, 1999, p. 91.
131. (a) Elbert, A.; Overbeck, H.; Iwaya, K.; Tsuboi, S. In *Proceedings of the Brighton Crop Protection Conference – Pests and Diseases*; British Crop Protection Council: Farnham, 1990, p. 21. (b) Elbert, A.; Becker, B.; Hartwig, J.; Erdelen, C. *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* **1990**, 44, 113. (c) Shiokawa, K.; Tsuboi, S.; Kagabu, S.; Moriya, K. EP Patent 0192060.
132. Elbert, A.; Erdelen, C.; Kühnhold, J.; Nauen, R.; Schmidt, H. W.; Hattori, V. In *Proceedings of the Brighton Crop Protection Conference – Pests and Diseases*; British Crop Protection Council: Farnham, 2000, p. 21.
133. Minamida, I.; Iwanaga, K.; Tabuchi, T.; Aoki, I.; Fusaka, T.; Ishizuka, H.; Okauchi, T. *J. Pestic. Sci.* **1993**, 18, 41.
134. (a) Takahashi, H.; Mitsui, J.; Takakusa, N.; Matsuda, M.; Yoneda, H.; Suzuki, J.; Ishimitsu, K.; Kishimoto, T. In *Proceedings of the Brighton Crop Protection Conference – Pests and Diseases*; British Crop Protection Council: Farnham, 1992, p. 89. (b) Ishimitsu, K.; Suzuki, J.; Ohishi, H.; Yamada, T.; Hatano, R.; Takakusa, N.; Mitsui, J. US Patent 5304566, 1993.
135. (a) Talley, T. T.; Harel, M.; Hibbs, R. E.; Radić, Z.; Tomizawa, M.; Casida, J. E.; Taylor, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2008**, 105, 7606. (b) Tomizawa, M.; Casida, J. E. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 2825.
136. Tomizawa, M.; Casida, J. E. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, 45, 247.
137. Sheets, L. P.; Li, A. A.; Minnema, D. J.; Collier, R. H.; Creek, M. R.; Peffer, R. C. *Crit. Rev. Toxicol.* **2016**, 46, 153.
138. Wang, N. X.; Watson, G. B.; Loso, M. R.; Sparks, T. S. *Pest Manag. Sci.* **2016**, 72, 1467.
139. Simon-Delso, N.; Amaral-Rogers, V.; Belzunces, L. P.; Bonmatin, J. M.; Chagnon, M.; Downs, C.; Furlan, L.; Gibbons, D. W.; Giorio, C.; Girolami, V.; Goulson, D.; Kreutzweiser, D. P.; Krupke, C. H.; Liess, M.; Long, E.; McField, M.; Mineau, M.; Mitchell, E. A. D.; Morrissey, C. A.; Noome, D. A.; Pisa, L.; Settele, J.; Stark, J. D.; Tapparo, A.; Van Dyck, H.; Van Praagh, J.; Van der Sluijs, J. P.; Whitehorn, P. R.; Wiemers, M. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* **2015**, 22, 5.
140. Crossthwaite, A. J.; Bigot, A.; Camblin, P.; Goodchild, J.; Lind, R. J.; Slater, R.; Maiefisch, P. *J. Pestic. Sci.* **2017**, 42, 67.
141. (a) Cresswell, J. E.; Desneux, N.; vanEngelsdorp, D. *Pest Manag. Sci.* **2012**, 68, 819. (b) Lundin, O.; Rundlöf, M.; Smith, H. G.; Fries, I.; Bommarco, R. *PLoS ONE* **2015**, 10, e0136928.
142. Commission Implementing Regulation (EU) 2018/783. *Off. J. EU*; L 8, 14.1.2020, p. 8.
143. Commission Implementing Regulation (EU) 2020/23. *Off. J. EU*; L 132, 30.5.2018, p. 31.
144. Anonymous. *EFSA J.* **2016**, 14, 4610.
145. Commission Implementing Regulation (EU) 2018/113. *Off. J. EU*; L 20, 25.1.2018, p. 7.
146. Qian, X.; Li, Z.; Shao, X.; Xu, X.; Xu, Z.; Song, G. US Patent 2012/0245126.
147. (a) Shao, X.; Ye, Z.; Bao, H.; Liu, Z.; Xu, X.; Li, Z.; Qian, X. *Chimia* **2011**, 65, 957. (b) Shao, X.; Lee, P. W.; Liu, Z.; Xu, X.; Li, Z.; Qian, X. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 2943. (c) Shao, X.; Liu, Z.; Xu, X.; Li, Z.; Qian, X. *J. Pestic. Sci.* **2013**, 38, 1.
148. Shao, X.-S.; Zhang, W.-W.; Peng, Y.-Q.; Li, Z.; Tian, Z.-Z.; Qian, X.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 6513.
149. (a) Qin, X.; Zhang, R.; Zhang, J.; Shi, Y. *Arc. Insect Biochem. Physiol.* **2014**, 87, 72. (b) Cui, L.; Wang, Q.; Wang, Q.; Wang, L.; Yuan, H.; Rui, C. *Pest Manag. Sci.* **2020**, 76, 1705. (c) Cui, L.; Qi, H.; Yang, D.; Yuan, H.; Rui, C. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2016**, 132, 96.
150. Shao, X.; Swenson, T. L.; Casida, J. L. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, 61, 7883.
151. Umetsu, N.; Shirai, Y. *J. Pestic. Sci.* **2020**, 45, 54.
152. Qin, Z.; Ma, Y.; Su, W.; Wang, L.; Zhang, Z.; Zhao, B.; Fang, J. WO Patent 2010/060231.
153. Zhu, Y.; Loso, M. R.; Watson, G. B.; Sparks, T. C.; Rogers, R. B.; Huang, J. X.; Gerwick, B. C.; Babcock, J. M.; Kelley, D.; Hegde, V. B. Nugent, B. M.; Renga, J. M.; Denholm, I.; Gorman, K.; DeBoer, G. J.; Hasler, J.; Meade, T.; Thomas, J. D. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 2950.
154. Sparks, T. C.; Watson, G. B.; Loso, M. R.; Geng, C.; Babcock, J. M.; Thomas, J. D. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2013**, 107, 1.
155. Sparks, T. C.; DeBoer, G. J.; Wang, N. X.; Hasler, J. M.; Loso, M. R.; Watson, G. B. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2012**, 103, 159.

156. Jeschke, P.; Nauen, R.; Gutbrod, O.; Beck, M. E.; Matthiesen, S.; Haas, M.; Velten, R. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2015**, 121, 31.
157. Tamura, S.; Sakata, K.; Sakurai, A. JP Patent 53-127825.
158. Nauen, R.; Jeschke, P.; Velten, R.; Beck, M. E.; Ebbinghaus-Kintscher, U.; Thielert, W.; Wölfel, K.; Haas, M.; Kunz, K.; Raupach, G. *Pest Manag. Sci.* **2015**, 71, 850.
159. Buysse, A. M.; Niyaz, N. M.; Demeter, D. A.; Zhang, Y.; Walsh, M. J.; Kubota, A.; Hunter, R.; Trullinger, T. K.; Lowe, C. T.; Kneueppel, D. I.; Patny, A.; Garizi, N.; LePlae, P. R., Jr.; Wessels, F. J.; Ross, R., Jr.; Deamicis, C.; Borromeo, P. US Patent 8901153.
160. Onozaki, Y.; Horikoshi, R.; Ohno, I.; Kitsuda, S.; Durkin, K. A.; Suzuki, T.; Asahara, C.; Hiroki, N.; Komabashiri, R.; Shimizu, R.; Furutani, S.; Ihara, M.; Matsuda, K.; Mitomi, M.; Kagabu, S.; Uomoto, K.; Tomizawa, M. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, 65, 7865.
161. (a) Tohnishi, M.; Nishimatsu, T.; Motoba, K.; Hirooka, T.; Seo, A. *J. Pestic. Sci.* **2010**, 35, 508. (b) Ebbinghaus-Kintscher, U.; Lümmer, P.; Hamaguchi, H.; Hirooka, T. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1549.
162. Lahm, G. P.; Stevenson, T. M.; Selby, T. P.; Freudenberger, J. H.; Cordova, D.; Flexner, L.; Bellin, C. A.; Dubas, C. M.; Smith, B. K.; Hughes, K. A.; Hollingshaus, J. G.; Clark, C. E.; Benner, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6274.
163. (a) Sattelle, D. B.; Cordova, D.; Cheek, T. R. *Invert. Neurosci.* **2008**, 8, 107. (b) Ebbinghaus-Kintscher, U.; Lümmer, P.; Hamaguchi, H.; Hirooka, T.; Masaki, T. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1541.
164. Cordova, D.; Benner, E. A.; Sacher, M. D.; Rauh, J. J.; Sopa, J. S.; Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M.; Flexner, L.; Gutteridge, S.; Rhoades, D. F.; Wu, L.; Smith, R. M.; Tao, Y. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2006**, 84, 196.
165. (a) Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. WO Patent 2003/015519. (b) Lahm, G. P.; Cordova, D.; Barry, J. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4127.
166. (a) Hughes, K. A.; Lahm, G. P.; Selby, T. P.; Stevenson, T. M. WO Patent 2004/067528. (b) Lahm, G. P.; Cordova, D.; Barry, J. D.; Andaloro, J. T.; Annan, I. B.; Marcon, P. C.; Portillo, H. E.; Teixeira, L. A.; Stevenson, T. M.; Selby, T. P. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1562.
167. Li, B.; Yang, H.; Wang, J.; Yu, H.; Zhang, H.; Li, Z.; Song, Y. EP Patent 2295425.
168. Koyanagi, T.; Morita, M.; Nakamoto, K.; Hisamatsu, A. WO Patent 2005/077934.
169. Jeanguenat, A. *Pest. Manag. Sci.* **2013**, 69, 7.
170. Fischer, R.; Funke, C.; Gesing, E. R.; Grondal, C.; Hense, A.; Becker, A.; Franken, E.-M.; Malsam, O.; Voerste, A.; Görgens, U.; Wroblowsky, H.-J. WO Patent 2010/069502.
171. Buntain, I. G.; Hatton, L. R.; Hawkins, D. W.; Pearson, C. J.; Roberts, D. A. EP Patent 0295117.
172. Salgado, V. L.; Schnatterer, S.; Holmes, K. A. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1449.
173. (a) Okano, K.; He, L.-Y. WO Patent 2002/066423. (b) Okui, S.; Kyomura, N.; Fukuchi, T.; Okano, K.; He, L.-Y.; Miyauchi, A. WO Patent 2002/010153.
174. Maue, M.; Ilg, K.; Décor, A.; Bretschneider, T.; Hallenbach, W.; Fischer, R.; Schwarz, H.-J.; Görgens, U.; Raming, K.; Köbberling, J.; Hübsch, W.; Turberg, A.; Lindner, N. EP Patent 2953942.
175. Maienfisch, P. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1501.
176. Kristinsson, H. EP Patent 0314615.
177. Uehara, M.; Watanabe, M.; Kimura, M.; Morimoto, M.; Yoshida, M. EP Patent 1097932.
178. Fuog, D.; Fergusson, S. J.; Flückiger, C. In *Insecticides with Novel Modes of Action. Mechanisms and Application*; Ishaaya, I.; Degheele, D., Eds.; Springer: Berlin, 1998, p. 40.
179. Salgado, V. L. *J. Pestic. Sci.* **2017**, 42, 1.
180. Upadhyay, A.; Pisupati, A.; Jegla, T.; Crook, M.; Mickolajczyk, K. J.; Shorey, M.; Rohan, L. E.; Billings, K. A.; Rolls, M. M.; Hancock, W. O.; Hanna-Rose, W. *Nat. Commun.* **2016**, 7, 13135.
181. Leichter, C. A.; Thompson, N.; Johnson, B. R.; Scott, J. G. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2013**, 107, 169.
182. Horikoshi, R.; Goto, K.; Mitomi, M.; Oyama, K.; Sunazuka, T.; Ōmura, S. *J. Antibiot.* **2017**, 70, 272.
183. Kandasamy, R.; London, D.; Stam, L.; von Deyn, W.; Zhao, X.; Salgado, V. L.; Nesterov, A. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2017**, 84, 32.
184. Toki, T.; Koyanagi, T.; Morita, M.; Yoneda, T.; Kagimoto, C.; Okada, H. EP Patent 0580374.
185. Ujihara, K. *J. Pestic. Sci.* **2019**, 44, 215.
186. Malhotra, S. K.; Ricks, M. J. US Patent 4163787.
187. Simon, J. Yu. *The Toxicology and Biochemistry of Insecticides*; CRC Press: Boca Raton, 2015, p. 57.
188. Mukerjee, S. K. *Proc. Indian Natl. Sci. Acad.* **1986**, B52, 35.
189. Moyle, C. L. US Patent 2599516.
190. Rigterink, R. H. US Patent 3244586.
191. Čolović, M. B.; Krstić, D. Z.; Lazarević-Pašti, T. D.; Bondžić, A. M.; Vasić, V. M. *Curr. Neuropharmacol.* **2013**, 11, 315.
192. McBean, C. *The Pesticide Manual*; British Crop Protection Council: Alton, 2012, p. 250.
193. (a) Gemmell, M. A.; Oudemans, G. *Res. Vet. Sci.* **1975**, 19, 216. (b) *Encyclopedia of Parasitology*; Mehlhorn, H., Ed.; Springer: Berlin, 2008, vol. 1, p. 43.
194. Nishiyama, R.; Fujikawa, K.; Nasu, R.; Toki, T.; Yamamoto, T. US Patent 4173638.
195. Merzendorfer, H. *Insect Sci.* **2013**, 20, 121.
196. Sun, R.; Liu, C.; Zhang, H.; Wang, Q. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, 63, 6847.
197. Ishaaya, I.; Nemny, N. E.; Ascher, K. R. S. *Phytoparasitica* **1984**, 12, 193.
198. de Oliveira, P. R.; Calligaris, I. B.; Roma, G. C.; Bechara, G. H.; Pizano, M. A.; Camargo Mathias, M. I. *Exp. Parasitol.* **2012**, 131, 35.
199. (a) Mothes-Wagner, U. *Pest. Sci.* **1984**, 15, 455. (b) Spomer, N. A.; Sheets, J. J. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1067.
200. Nix, D. E.; Swezey, R. R.; Hector, R.; Galgiani, J. N. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, 53, 2517.
201. Nishida, S.; Matsuo, N.; Hatakoshi, M.; Kisida, H. EP Patent 0128648.
202. Hatakoshi, M.; Natsuhara, K. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1049.
203. (a) Miyake, T.; Haruyama, H.; Ogura, T.; Mitsui, T.; Sakurai, A. *J. Pestic. Sci.* **1991**, 16, 441. (b) Miyake, T.; Haruyama, H.; Mitsui, T.; Sakurai, A. *J. Pestic. Sci.* **1992**, 17, 75. (c) Grapov, A. F. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68, 697. [*Успехи химии* **1999**, 68, 773.]

204. Sakamoto, N.; Matsuo, S.; Suzuki, M.; Hirose, T.; Tsushima, K.; Umeda, K. WO Patent 96/11909.
205. (a) Sakamoto, N. In *Discovery and Synthesis of Crop Protection Products, ACS Symposium Series*; Maienfisch, P.; Stevenson, T. M., Eds.; American Chemical Society: Washington, 2015, vol. 1204, p. 39. (b) Saito, S.; Sakamoto, N. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1530.
206. Powell, G. F.; Ward, D. A.; Prescott, M. C.; Spiller, D. G.; White, M. R. H.; Turner, P. C.; Earley, F. G. P.; Phillips, J.; Rees, H. H. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2011**, 41, 459.
207. Takahashi, M.; Tanabe, T.; Ito, M.; Iwata, A.; Nokura, Y. US Patent 9615580.
208. Krishna Prasad, K. S.; Seshagiri Rao, Y. *J. Plant Dis. Prot.* **1976**, 83, 665.
209. (a) Maienfisch, P.; Loiseleur, O.; Slaats, B. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1585. (b) Lümme, P.; Fürsch, H. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1630.
210. Roszkowski, A. P.; Poos, G. I.; Mohrbacher, R. J. *Science* **1964**, 144, 412.
211. Poos, G. I.; Mohrbacher, R. J.; Carson, E. L.; Paragamian, V.; Puma, B. M.; Rasmussen, C. R.; Roszkowski, A. P. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 537.
212. Roszkowski, A. P.; Nause, B. R.; Michael, E. H.; Jacobs, L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1965**, 149, 288.
213. (a) Rennison, D.; Bova, S.; Cavalli, M.; Ricchelli, F.; Zulian, A.; Hopkins, B.; Brimble, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2963. (b) Zulian, A.; Šileikytė, J.; Petronilli, V.; Bova, S.; Dabbeni-Sala, F.; Cargnelli, G.; Rennison, D.; Brimble, M. A.; Hopkins, B.; Bernardi, P.; Ricchelli, F. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, 1807, 1600.
214. Shapiro, L.; Rennison, D.; Brimble, M.; MacMorran, D.; Eason, Ch. In *Proceedings of the 28th Vertebrate Pest Conference*; Woods, D. M., Ed.; University of California: Davis, 2018, p. 47.
215. Gupta, R. C. In *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*; Gupta, R. C., Ed.; Academic Press, Elsevier: New York, 2007, p. 561.
216. King, A. M.; Menke, N. B.; Katz, K. D.; Pizon, A. F. *J. Med. Toxicol.* **2012**, 8, 314.
217. Dunn, J.; Blight, A. *Curr. Med. Res. Opin.* **2011**, 27, 1415.
218. Ware, J. E.; Peardon, D. L.; Kilbourn, E. E. DE Patent 2409686.
219. Ware, J. E.; Kilbourn, E. E.; Peardon, D. L. US Patent 3931202.
220. Pelfrene, A. F. In *Handbook of Pesticide Toxicology*; Krieger, R. I.; Krieger, W. C., Eds.; Academic Press: San Diego, 2001, vol. 2, p. 1793.
221. Lund, M. *EPPA Bull.* **1977**, 7, 503.
222. (a) Paluch, G.; Bartholomay, L.; Coats, J. *Pest Manag. Sci.* **2010**, 66, 925. (b) Xue, R.; Ali, A.; Day, J. F. In *Insect Repellents: Principles, Methods, and Uses*; Debboun, M.; Frances, S. P.; Strickman, D., Eds.; CRC Press: Boca Raton, 2007, p. 405.
223. (a) Green, M. B. In *Polychloroaromatic Compounds*; Suschitzky, H., Ed.; Plenum Press: London, 1974, p. 403. (b) Shvekhgeimer, M.-G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 987. [Химия гетероцикл. соединений **1996**, 1155.]
224. Rasmussen, N. *Isis* **2001**, 92, 291.
225. (a) Taplin, W. H., III US Patent 3420833. (b) Taplin, W. H., III US Patent 3424754. (c) Brewer, T. K.; Crawford, C. D. US Patent 3732230. (d) Dietsche, T. J.; Love, J. US Patent 4256894. (e) Dietsche, T. J.; Love, J. EP Patent 0005064.
226. (a) Dean, N. L.; Embrey, W. E.; Marshal, J. T. US Patent 3993654. (b) Parker, V. D. US Patent 3694332. (c) Murphy, F. H. US Patent 4703123.
227. Yang, C.; Geng, L.; Zhou, D.; Peng, L.; Zhang, H.; Cui, D.; Li, Z.; Wang, L.; Zang, S.; Zhang, Z. US Patent 7666884.
228. Carson, S. C.; Howard, R. D. GB Patent 1272475.
229. Гребенюк, И. Б.; Данильченко, В. П.; Есипов, Г. В.; Овчинников, В. Г.; Ткаченко, Е. И. А. с. СССР 445662; *Бюл. изобрет.* **1974**, (37).
230. McGregor, S. D. US Patent 4087431.
231. Edamura, F. Y.; Kyriacou, D.; Love, J. US Patent 4217185.
232. (a) Wollweber, D.; Tietjen, K. In *Nicotinoid Insecticides and the Nicotinic Acetylcholine Receptor*; Yamamoto, I.; Casida, J. E., Eds.; Springer: Tokyo, 1999, p. 109. (b) Kovganko, N. V.; Kashkan, Zh. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40, 1709. [*Журн. орган. химии* **2004**, 40, 1759.] (c) Shaefer, B. *Natural Products in the Chemical Industry*; Springer-Verlag: Berlin, 2014, p. 741. (d) Jeschke, P.; Moriya, K. In *Modern Crop Protection Compounds*; Jeschke, P.; Witschel, M.; Krämer, W.; Schirmer, U., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2019, vol. 3, p. 1293.
233. Zhang, T. Y.; Scriven, E. F. V. US Patent 5229519, 1993.
234. (a) Lantzsck, R. EP Patent 0546418, 1992. (b) Lantzsck, R.; Jelich, K.; Casser, C.; Mannheims, C.; Lawrenz, K. EP Patent 0662474. (c) Jelig, K.; Lindel, H.; Mannheims, C.; Lantzsck, R.; Merz, W. EP Patent 0722934.
235. Kaufmann, D.; Jelich, K.; Braden, R.; Rosen, W. EP Patent 0438691.
236. (a) Kaufmann, D.; Gallenkamp, B. US Patent 5010201. (b) Gallenkamp, B.; Knops, H. J. DE Patent 3800179. (c) Kaufmann, D.; Gallenkamp, B. EP Patent 0370317. (d) Jelich, K.; Kaufmann, D.; Gallenkamp, D.; Lantzsck, R. EP Patent 0439745.
237. (a) Bowden, R. D.; Seaton, T. US Patent 4205175. (b) Nishimura, Y.; Itou, Y.; Morino, A.; Nishihara, K.; Kawamura, S. US Patent 5324841. (c) Gallenkamp, B. US Patent 4778896. (d) Günther, A. EP Patent 0458109.
238. (a) Bowden, R. D.; Seaton, T. US Patent 4205175. (b) Nishiyama, R.; Fujikawa, K.; Yokomichi, I.; Nasu, R.; Awazu, T.; Kawashima, J. EP Patent 0009212. (c) Nishiyama, R.; Fujikawa, K.; Yokomichi, I.; Nasu, R.; Awazu, T.; Kawashima, J. US Patent 4241213.
239. Awazu, T.; Okada, H.; Matsumoto, M. EP Patent 0512436.
240. Fujikawa, K.; Nishimura, S.; Nishiyama, R.; Tsujii, Y.; Yokomichi, I. JP Patent 5585564.
241. Roberts, N. L.; Whittaker, G.; O'Brien, A. EP Patent 0013474.
242. (a) Haga, T.; Koyanagi, T.; Nakajima, T.; Ohshima, T. US Patent 4504665. (b) Литвиненко, Г. С.; Овчинников, В. Г.; Мраморнова, С. А.; Максименко, Н. М.; Марченко, С. Г.; Матюша, А. Г.; Макогончук, П. П.; Ясногородский, А. А. А. с. СССР 1705285; *Бюл. изобрет.* **1992**, (2).
243. Said, A. US Patent 4144238.
244. (a) Whittaker, G. EP Patent 0074192. (b) Fujikawa, J.; Tsujii, Y.; Shigehara, I.; Isogai, T.; Yoshisawa, H.; Miyaji, H. EP Patent 0078410.
245. (a) Fung, A. P.; Wilson, C. A.; Fujioka, G. S.; Werner, J. A. EP Patent 0110690. (b) Gatlin, J. E.; VanDort, M. A.; Volkman, C. L. US Patent 4547577.
246. Andersen, C. S. US Patent 9809543.
247. (a) Wemer, J. A.; Wilson, C. A.; Mixan, C. E. US Patent 4331811. (b) Dai, X.; Zhang, J.; Tang, Y. CN Patent 101092392.
248. Dann, N.; Riordan, P. D.; Amin, M. R.; Mellor, M. US Patent 6921828.
249. Coqueron, P.-Y.; Lhermitte, F.; Perrin-Janet, G.; Dufour, P. EP Patent 1674455.
250. Jackson, D. A.; Bowden, M. C. WO Patent 2004/078729.
251. Sparks, T. S.; Hahn, D. R.; Garizi, N. V. *Pest Manag. Sci.* **2017**, 73, 700.