

Лекция № 5.

**Пестициды. Классификация. Методы
изолирования из биологических объектов.**

**Химико-токсикологический анализ
основных групп пестицидов.**

«pestis» - зараза «cido» - убиваю

Пестициды — химические вещества, используемые для борьбы с вредителями, наносящими ущерб животным, растениям, грибам или микроорганизмам, а также применяемые в качестве регуляторов роста растений. В мире используется более 1500 пестицидов, в РФ — около 200, некоторые имеют судебно-химическое значение

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ПО ТОКСИЧНОСТИ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ НОВОГО ПЕСТИЦИДА	
Воздействие	Способ введения пестицида, модели животных
Острая токсичность	Перорально, ингаляционно (крысы)
Раздражение	Инстилляция в глаз (кролики), накожно (кролики, свиньи)
Нейротоксичность	Куры
Субхроническая токсичность	90-дневное исследование при введении с пищей — грызуны (крысы, мыши), негрызуны (собаки); накожно, ингаляционно — нагрузка при профессиональном воздействии
Хроническая токсичность	Одно- или двухлетнее исследование при пероральном приеме — грызуны (обычно крысы), негрызуны (собаки); онкогенетическое исследование (крысы или мыши)
Репродуктивная токсичность	Мутагенность <i>in vitro</i> (микроорганизмы); воздействие на потомство — тератогенность (крысы, мыши, кролики)

Государственная химическая комиссия по ядохимикатам регистрирует пестициды. НИИ химических средств защиты растений испытывают пестицидные препараты

Классификация пестицидов

I. Химическая

- Неорганические соединения (соединения меди, мышьяка)
- Металлоорганические соединения (органические соединения Hg и Sn)
- Органические соединения
 - галогенсодержащие углеводороды (ДДТ и его аналоги, ГХЦГ, гептахлор и др.)
 - амины и соли четвертичных аммониевых оснований (дикват, паракват)
 - органические соединения фосфора (ФОП, ФОС: метафос, карбофос)
 - кетоны, спирты, нитрофенолы, простые эфиры (динитрокрезол, нитрофен)
 - алифатические, ароматические, ациклические кислоты и их производные (пиретроиды): перметрин, дельтаметрин, фенвалерат
 - арилоксиалканкарбоновые кислоты и их производные (2,4-дихлорфеноксисукусная кислота)
 - производные карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовых кислот: карбарил
 - производные мочевины, тиомочевины и сернистой кислоты

Группа пестицидов	Назначение, способ проникновения и характер действия
Инсектициды	
Контактного действия	Вызывают гибель вредных насекомых при контакте
Кишечного действия	Вызывают гибель насекомых при попадании в кишечник
Системного действия	Способны продвигаться по сосудистой системе растения и отравлять поедающих его насекомых
Фумиганты	Действуют в газообразном состоянии через органы дыхания насекомых
Гербициды	
Контактного действия	Вызывают гибель сорных растений при контакте
Системного действия	Способны продвигаться по сосудистой системе растений и вызывать их гибель
Почвенного действия	Действуют на корневую систему растений или на прорастающие семена
Избирательного действия	Поражают только определенные виды растений
Сплошного действия	Уничтожают всю растительность
Фунгициды	
Контактного действия	Используют для борьбы с патогенными грибами
Системного действия	Способны продвигаться по сосудистой системе растений и убивать патогенные грибы
Защитного действия	Способны защитить от воздействия патогенных грибов
Лечебного действия	Способны давать лечебный эффект при действии патогенных грибов
Другие группы	
Ларвициды	Уничтожают личинок и гусениц насекомых
Акарициды (органотины)	Уничтожают растительноядных клещей
Овициды	Уничтожают яйца вредных насекомых и клещей
Нематоциды (фораты)	Уничтожают круглых червей
Зооциды, или родентициды	Уничтожают грызунов
Моллюстициды (никлозамиды)	Уничтожают моллюсков
Бактерициды	Уничтожают болезнетворные бактерии

Токсикологическое значение ядохимикатов

ДОК – допустимая остаточная концентрация в природных объектах «остаточные количества пестицидов» ($LD \equiv DL_{50}$, мг/кг)

Классификация по токсичности (при введении в желудок крысы):

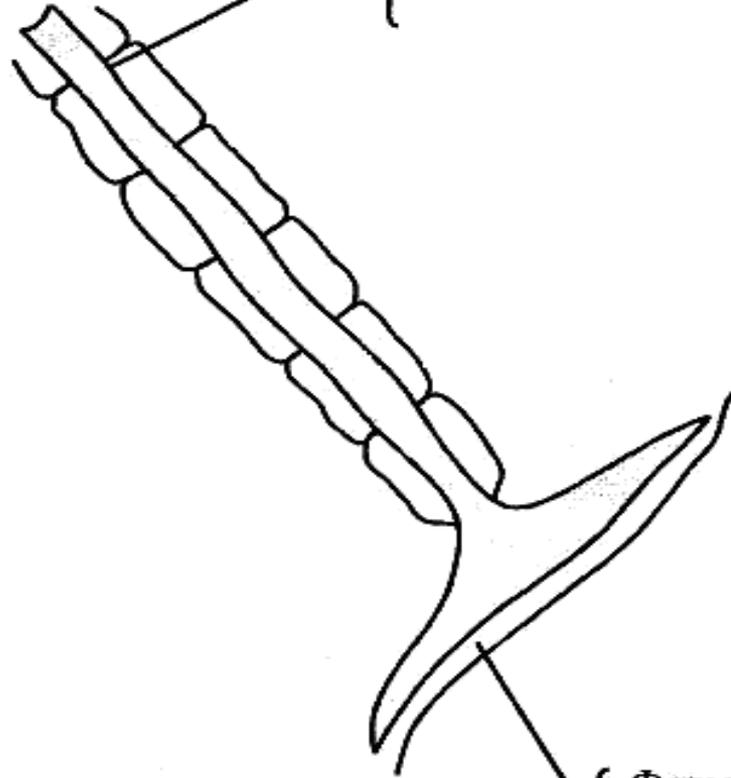
1. Особо токсичные – до 50 мг/кг
2. Высокотоксичные – 50 – 200
3. Среднетоксичные – 200 – 1000
4. Малотоксичные - >1000

Пестициды (ядохимикаты)

Хлорорганические
пиретроиды



Ферменты
Аксонные мембраны
Ионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-)



Фосфорорганические
соединения и эфиры
карбаматов



Ферменты
Нейромедиаторы

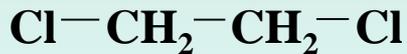
Возможные центры воздействия инсектицидов на аксон
(no Donald J. Ecobichon, 2003).

Химическая классификация ХОП

1. Производные алифатических углеводородов

Дихлорэтан,
ДХЭ

[1,2-дихлорэтан]

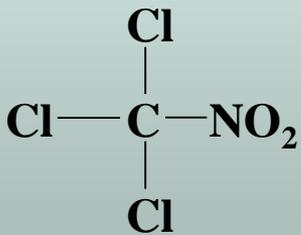


Бесцветная прозрачная легко летучая жидкость с сильным запахом, напоминающим хлороформ. Мало растворим в воде, растворяет жиры. Огнеопасен.

Инсектицид (применялся для обработки зерна).

Хлорпикрин

[1-нитро-1,1,1-трихлорметан]



Бесцветная подвижная жидкость, легко испаряющаяся, с резким характерным запахом, вызывает слезотечение. Смешивается с хлороформом.

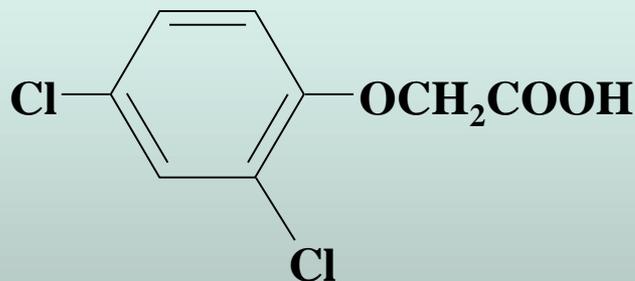
Инсектицид (фумигант), зооцид, фунгицид; в прошлом – БОВ.

2.Производные бензола

Парадихлорбензол
[1,4-дихлорбензол]



Акваклин (2,4 Д)
**[2,4-дихлорфенокси-
уксусная кислота]**



Мелкокристаллический порошок светло-бурого цвета со сладковато-эфирным запахом, практически не растворим в воде.

Контактный инсектицид(фумигант).

Мелкокристаллический порошок зеленоватого цвета с характерным запахом, мало растворим в воде, легко растворим в растворах щелочей.

Инсектицид, гербицид.

Аквалин используется как гербицид, а в небольших концентрациях как регулятор роста.

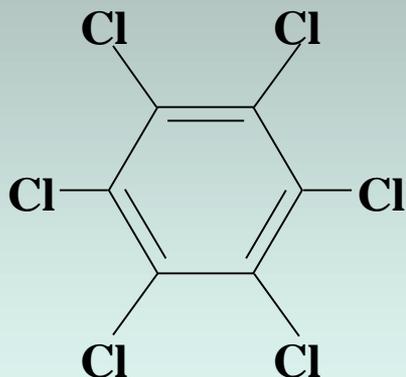
DL50 - 350 - 560 мг/кг, летальная доза - 17 - 22 г.

90% препарата выводится в неизменном виде, остальная часть - в виде продуктов метаболизма:

2, 4 - дихлорфенола и фенола (в виде конъюгатов).

Для определения применяют ГЖХ, ГХ-МС (после дериватизации), УФ-спектрофотометрию, ТСХ и ВЭЖХ.

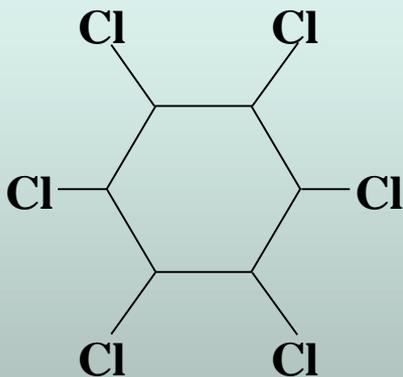
Гексахлорбензол, ГХБ [1,2,3,4,5,6-гексахлорбензол]



Кристаллический порошок белого цвета с характерным сладковатым запахом, практически не растворим в воде. На огне плавится и сгорает зеленоватым пламенем.

Контактный инсектицид.

Гексахлоран, ГХЦГ (линдан) [1,2,3,4,5,6-гексахлорциклогексан]

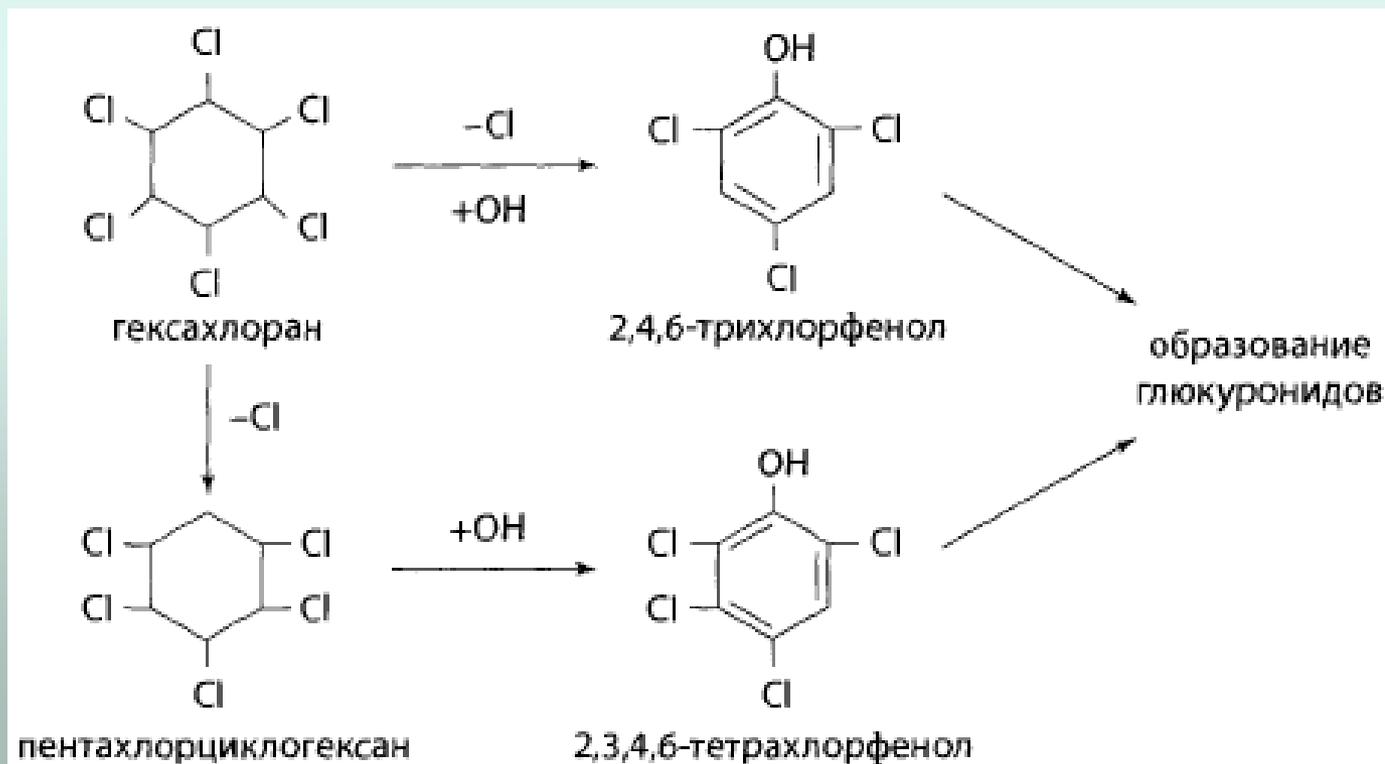


Белое кристаллическое вещество с характерным запахом. Практически не растворим в воде, растворим в хлороформе.

Контактный инсектицид. Применяется в виде дустов (20%). Используется для борьбы с саранчой, клещами.

Токсическое действие ГХЦГ проявляется в виде гиперемии кожи, отечности, раздражении конъюнктивы глаз. ГХЦГ длительно задерживается в организме (в жировой ткани), медленно выводится через почки, ЖКТ, переходит в молоко кормящей матери. При приеме внутрь ГХЦГ вызывает тошноту, при всасывании в кровь поражается ЦНС, наблюдаются клонические и тонические судороги. Летальная доза составляет 200 мг/кг.

Метаболизм гексахлорана в организме проходит по пути дехлорирования, гидроксилирования и образования глюкуронидов во второй фазе метаболизма.



Объекты исследования: желудок с содержимым, печень, почки, кровь, моча.

Изолирование из внутренних органов: перегонка с водяным паром (300 мл дистиллята) серовато-белый налет, а в дистилляте белые частицы ГХЦГ, холодильник промывают эфиром и присоединяют к дистилляту.

Дистиллят экстрагируют диэтиловым эфиром 3 по 100 мл. упаривают

1) Реакция дехлорирования с последующим нитрованием.

2) Реакция с янтарной кислотой и сульфатом железа(!!!).

Изолирование ГХЦГ из крови и мочи : экстракция трижды эфиром по 20 мл.

Обнаружение ГХЦГ в извлечениях из крови и мочи реакции 1 и 2 и ТСХ

Обнаружение ГХЦГ методом ТСХ. Подвижная фаза н-гексан.

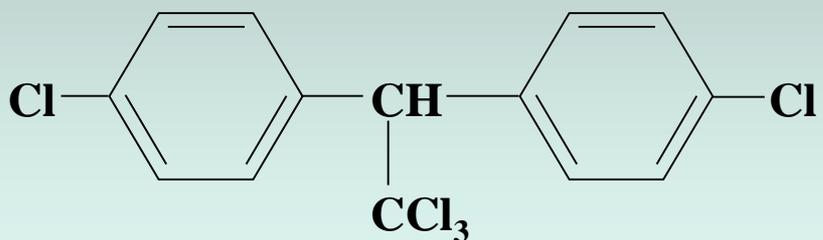
Проявитель водно-ацетоновый аммиачный раствор нитрата серебра, а затем облучают УФ-лучами. серо-черные пятна

Количественное определение ГХЦГ

- ГЖХ,
- фотоколориметрия
- аргентометрия

Производные 1,1-дифенилэтана

ДДТ [1,1-ди(4-хлорфенил)-2,2,2-трихлорэтан]

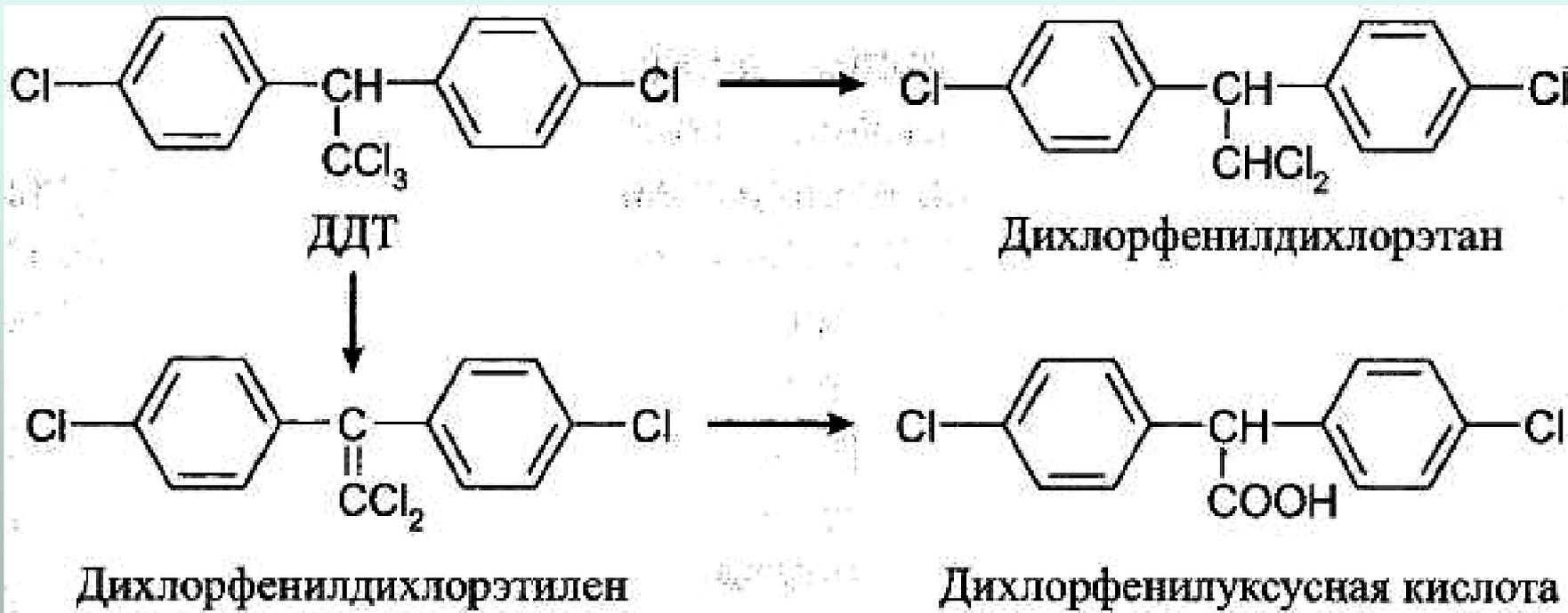


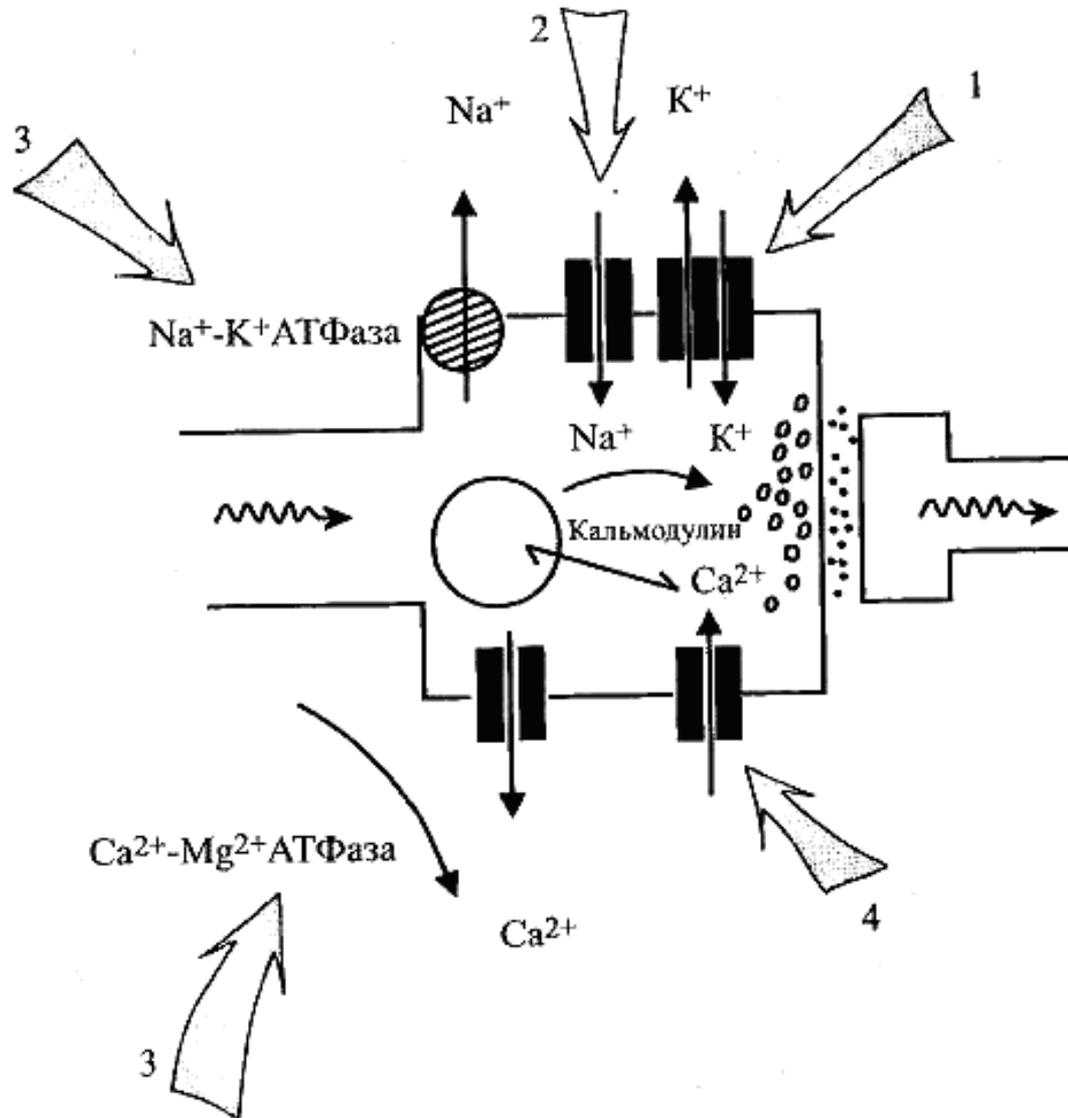
Чешуйчатая комковая масса светло-серого цвета с резким характерным запахом, растворим в липидах, хлороформе, эфире.

Инсектицид (фумигант). Применялся в виде дуста (50%) и эмульсии (50%).

ДДТ был одним из первых новых мощных инсектицидов. Широко применялся против переносчиков малярии и сыпного тифа.

ДДТ использовался как инсектицид, но широкий спектр действия и крайняя устойчивость привели к тому, что сейчас во всем мире отказались от использования ДДТ. Из-за широкого спектра действия вместе с вредными насекомыми уничтожались и полезные. Устойчивость приводила к накоплению ДДТ в пищевых цепях и губительному действию на их концевые звенья. Дальнейшие исследования показали, что ДДТ оказывает влияние практически на все живые организмы.





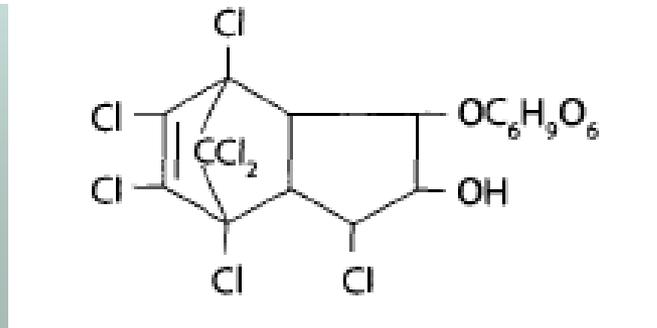
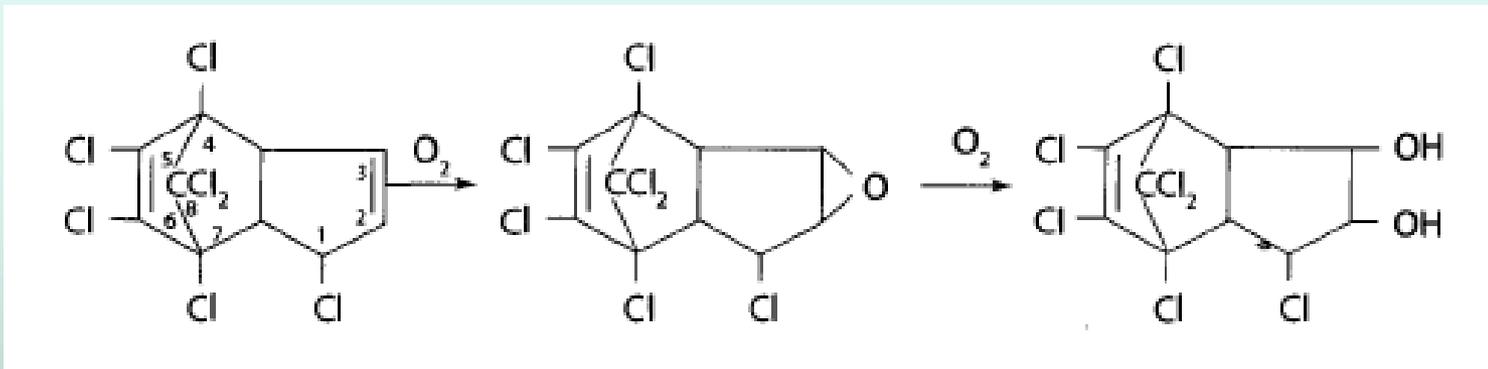
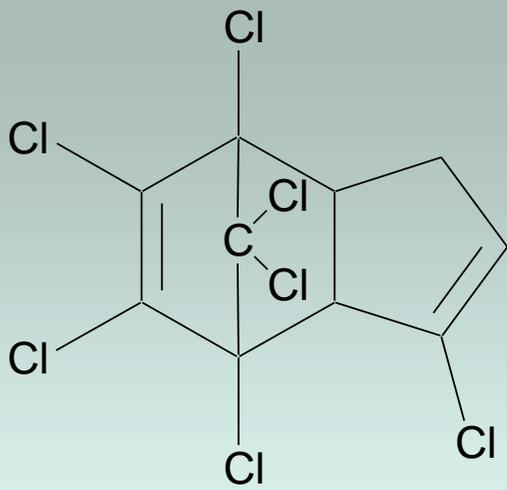
Возможные центры воздействия ДДТ.

- 1 — уменьшение транспорта калия через поры; 2 — инактивация закрытия натриевых каналов; 3 — ингибирование Na⁺, K⁺ и Ca²⁺, Mg²⁺-ATФаз; 4 — ингибирование связывания кальция с кальмодулином и высвобождения нейромедиатора (по Donald J. Ecobichon, 2003).

Гептахлор - инсектицид.

Остаточные количества в пищевых продуктах не допускаются. При попадании в желудок вызывает тяжелые поражения органов и ЦНС.

В организме гептахлор окисляется до эпоксигептахлора (более токсичный) Гептахлор и эпоксигептахлор накапливаются в тканях организма и оказывают токсическое действие. В почве продукты метаболизма гептахлора сохраняются в течение нескольких лет.



Объекты исследования кровь, моча, желудок с содержимым, печень.

Изолирование экстракция диэтиловым эфиром, бензолом, гексаном.

Извлечение:

- *из крови* 3 раза по 10 мл,
- *из мочи* 3 раза по 20 мл экстрагента.

Изолирование из органов 100 г объекта настаивают трехкратно в течение 30 мин с диэтиловым эфиром или гексаном по 100, 50 и 50 мл. Вытяжки взбалтывают с насыщенным раствором сульфата натрия в 20% растворе серной кислоты с целью очистки, упаривают до минимального объема

Обнаружение:

Реакция гептахлора с диэтиламином - зеленая, быстро исчезающая окраска.

Реакция с диэтанолоамином- фиолетовое окрашивание.

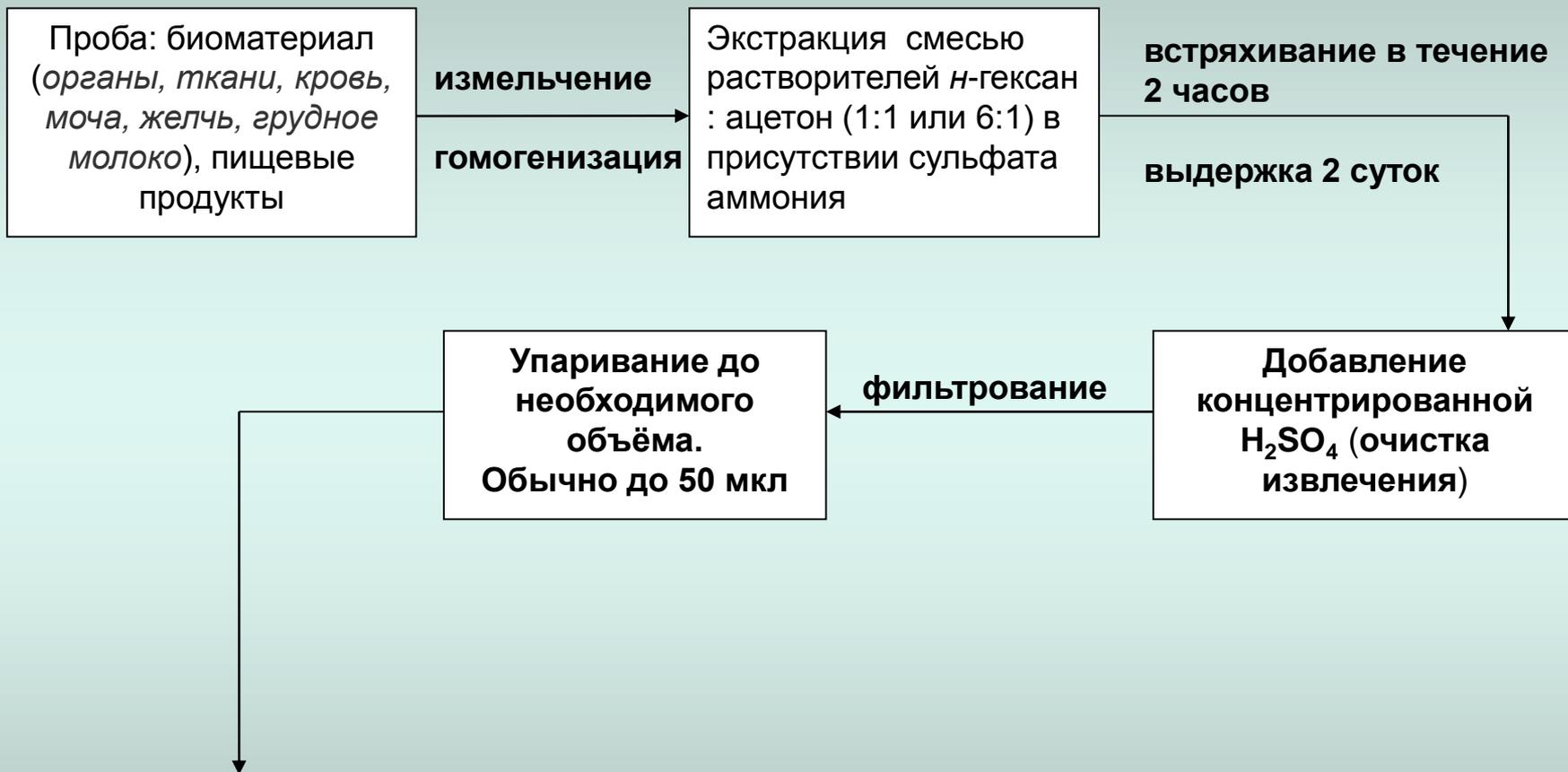
Реакция с анилином и пиридином - темно-зеленое окрашивание.

Реакция с раствором гидроксида калия – розовое или пурпурное окрашивание.

Количественное определение ГЖХ с электронно-захватным детектором.

Определение ведут по высоте или площади пика в присутствии внутреннего стандарта.

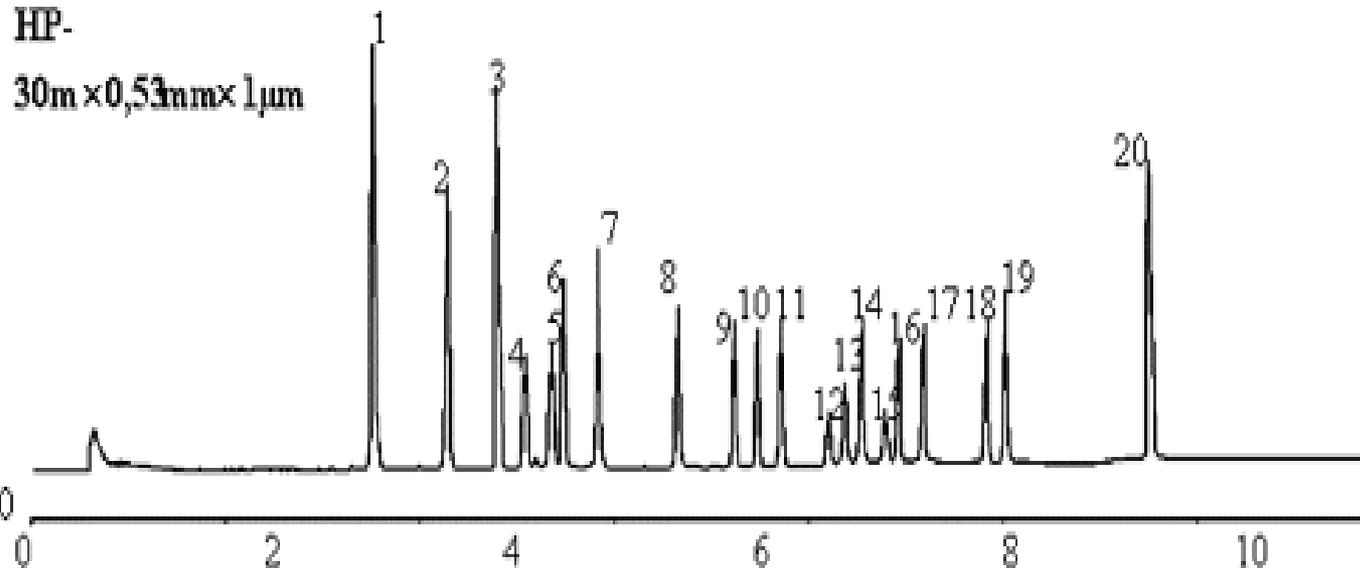
Схема проведения газо-жидкостной хроматографии при анализе хлорорганических пестицидов



Хроматографирование

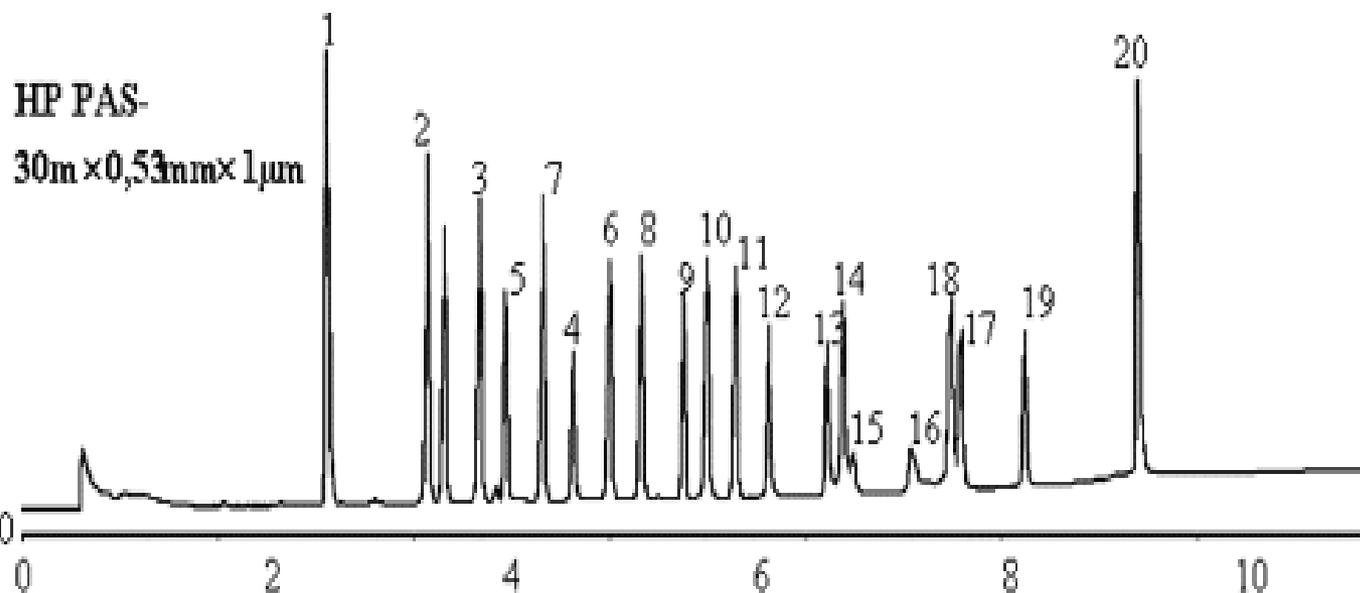
HP-

30m × 0,53mm × 1μm



HP PAS-

30m × 0,53mm × 1μm



№	пестициды
1	Тетрахлор- <i>m</i> -ксилол
2	α -ГХЦГ
3	Линдан
4	β -ГХЦГ
5	Гептахлор
6	δ -ГХЦГ
7	Алдрин
8	Гептахлорэпоксид
9	Эндосульфан I (α -эндосульфан)
10	ДДЕ
11	Диэлдрин
12	Эндрин
13	ДДД
14	Эндосульфан II (β -эндосульфан)
15	ДДТ
16	Эндрина альдегид
17	Эндосульфана сульфат
18	Метоксихлор
19	Эндрина кетон
20	Декахлорбифенил

Хроматограммы стандартной смеси пестицидов, полученные с использованием колонок HP-35 и HP PAS-1701

Большинство синтетических органических соединений появилось в XX столетии. В настоящее время описано свыше 18-миллионов синтетических соединений. Накапливаясь в тканях живых организмов, они способны очень долго (десятки лет) сохраняться в неизменном виде (они относятся к **стабильным органическим загрязнителям** – СОЗ) и вызывать самые различные токсические эффекты. В организме каждого из нас содержится приблизительно 500 антропогенных химических веществ – потенциальных ядов, которые не существовали до 1920 года. Многие из них – СОЗ.

СОЗ, так называемая «грязная дюжина», включает в себя следующие вещества:

- 1. алдрин**
- 2. диэлдрин**
- 3. дихлор-дифенил-трихлорэтан (ДДТ)**
- 4. эндрин**
- 5. хлордан**
- 6. гептахлор**
- 7. мирекс**
- 8. токсафен**
- 9. гексахлорбензол (ГХБ)**
- 10. полихлорированные бифенилы (ПХБ)**
- 11. полихлорированные дибензофураны (ПХДФ)**
- 12. полихлорированные дибензо-п-диоксины (ПХДД)**

Признаки СОЗ

Эти вещества относятся к классу хлорорганических соединений и обладают рядом специфических признаков:

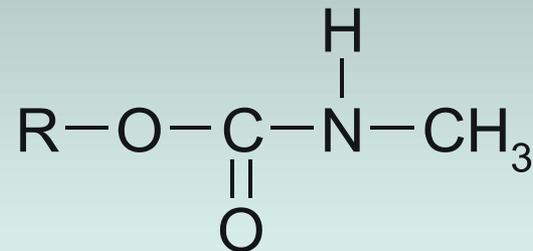
- **биоаккумулируют – за счет высокой растворимости в жирах и липидах;**
- **глобально распространены - переносятся на большие расстояния, причем даже в районы, удаленные на тысячи километров от ближайшего источника СОЗ;**
- **чрезвычайно стойки к физическим, химическим и биологическим изменениям;**
- **оказывают токсическое воздействие на среду обитания и организмы на чрезвычайно низком уровне.**

Антихолинэстеразные пестициды

Фосфорорганические эфиры



Карбаматные эфиры



X { алкил
алкокси
амидо
Y {

Z { арил
алкил
алкокси

R { арил
алкил

На мировом рынке существует около 200 различных инсектицидных препаратов - фосфорорганических эфиров, 25 из которых - на основе эфиров карбаминовых кислот.

Воздействие на организм

При воздействии на организм препараты этой группы дают **стойкий нейротоксический эффект**, могут нарушать нервно-психические, опознавательные и нервно-мышечные функции. Вызывают желудочно-кишечные расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы, признаки преждевременного старения, снижение потенции и либидо. Эти органно-неврологические нарушения могут развиваться и сохраняться в течение 5-10 лет.

- Симптомы острой интоксикации **карбаматными инсектицидами** отличаются от описанных для фосфорорганических соединений (ФОС) *по продолжительности и интенсивности токсического действия.*

Карбаматные инсектициды являются *обратимыми ингибиторами* ацетилхолинэстеразы нервной ткани с быстрой биотрансформацией в организме.

- *ФОС необратимо ингибируют холинэстеразу.*

При отравлении АХЭ веществами наблюдаются следующие эффекты:

Мускариновый эффект

Проявляется в виде чувства стеснения в груди, бронхоспазма, усиления бронхиальной секреции, потери аппетита, тошноты и рвоты, боли в желудке, гиперсаливации, усиленной потливости, слезотечения, бледности, брадикардии, миоза.

Никотиновый эффект

Возбуждение Н-холинорецепторов выражается в мышечных фибриллярных подергиваниях, особенно век, языка, лицевых мышц, мышц шеи и наружных глазных мышц. В тяжелых случаях подергивания приобретают генерализованный характер.

Центральные эффекты

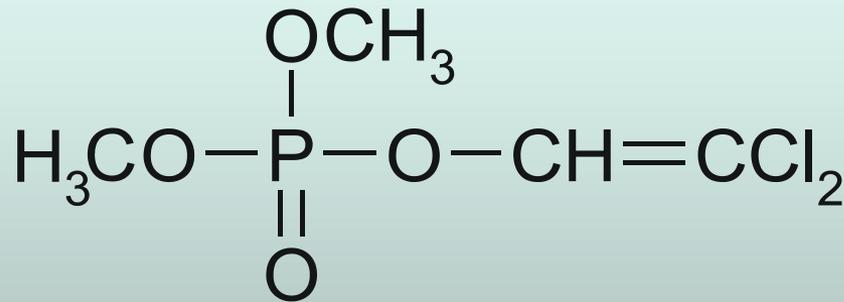
Выражаются головными болями, нарушением сна, спутанностью сознания, в тяжелых случаях наблюдаются судороги, коматозное состояние.

Химическая классификация ФОС

1.1.1.Производные ортофосфорной кислоты

Дихлофос (ДДВФ), O – (2,2 – дихлорэтинил)-
диметил -фосфат (для борьбы с паразитами
животных)

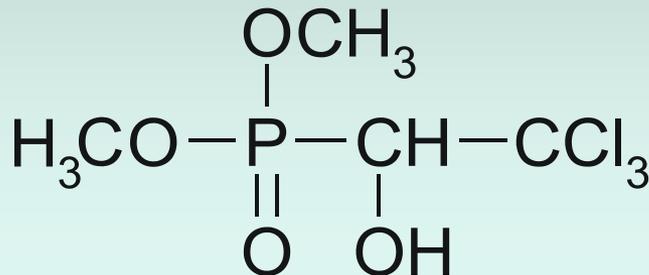
$DL_{50}=80$ мг/кг



1.1.2.Производные фосфоновой кислоты

Хлорофос (трихлорфон) – 1-гидрокси-2,2,2-трихлорэтил-О,О-диметилфосфонат (инсектицид)

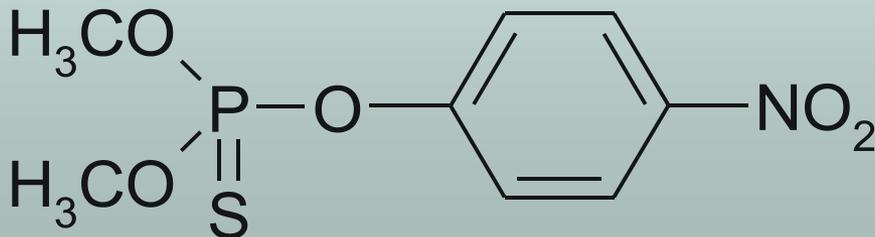
$DL_{50}=560$ мг/кг



1.1.3.Производные тиофосфорной кислоты

Метафос - О,О-диметил-О,п-нитрофенилтиофосфат – инсектицид (для защиты бобовых, ягодных культур и риса)

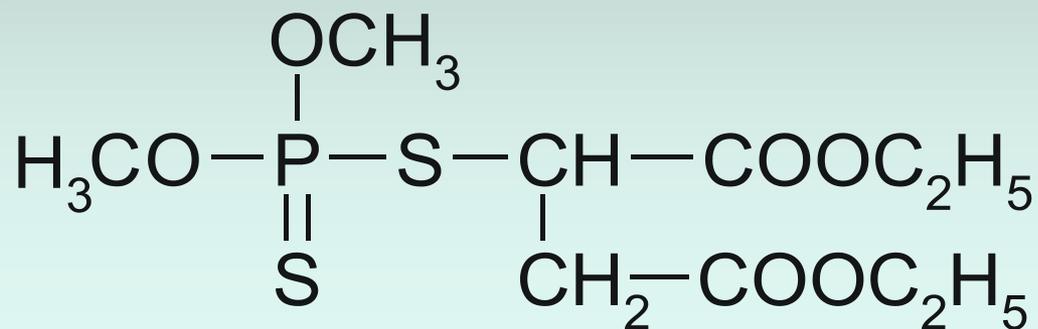
$DL_{50}=25-50$ мг/кг



1.1.4.Производные дитиофосфорной кислоты

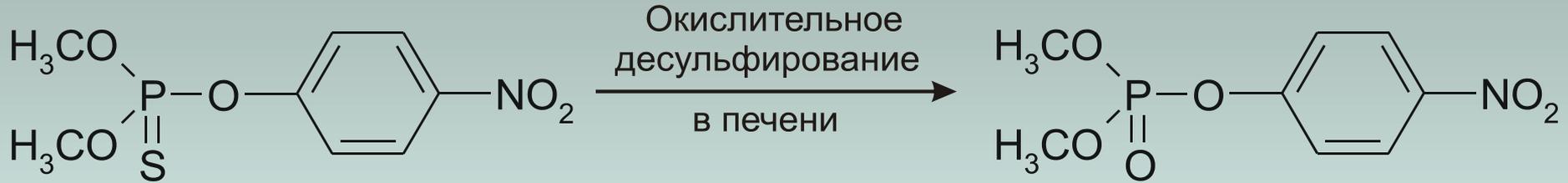
Карбофос - О,О-диметил-S-(1,2-диэтоксикарбонилэтил)
дитиофосфат (малатион) (инсектицид, акарицид)

DL₅₀=1375 мг/кг



Фосфорорганические инсектициды ядовиты для насекомых и для человека, необходима разработка безопасных инсектицидов других классов.

Биотрансформация ФОР на примере метафоса



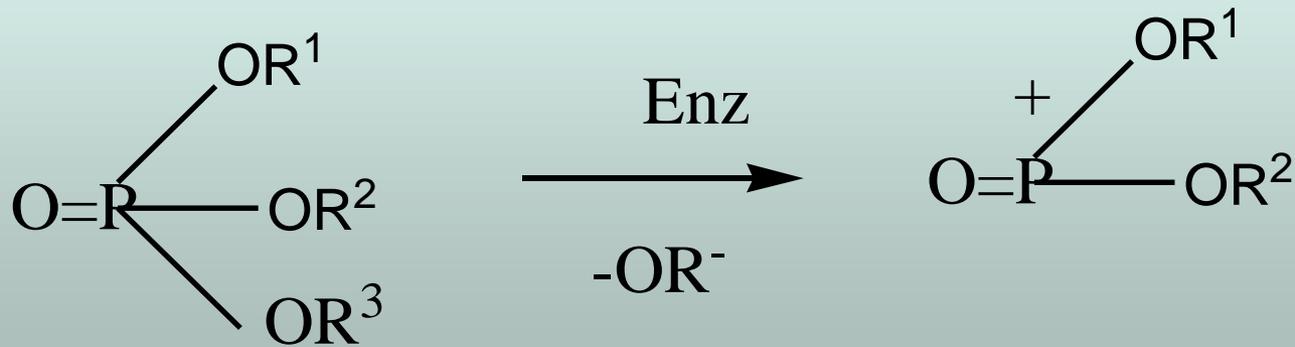
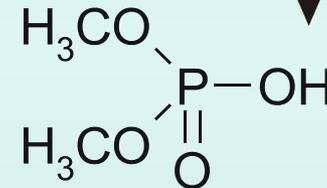
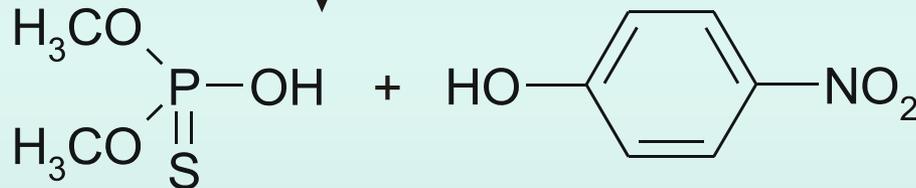
Метафос

Метаксон

(более токсичен, чем метафос)

↓
Гидролиз
эстеразы
плазмы и
тканей

↓
Гидролиз
эстеразы
плазмы и
тканей



Изолирование: органическими растворителями с последующей очисткой извлечений : вымораживанием липидов при низких температурах, реэкстракция, колоночная хроматография.

Карбофос, трихлорметафос-3, тиофос. 100 г измельченного материала добавляют воду до кашицы, 100 мл хлороформа (или бензола) оставляют на 4 ч . органический растворитель сливают и настаивают объект с растворителем еще 2 раза (по 50 мл) в течение 2 ч при взбалтывании. Экстракты объединяют, фильтруют и выпаривают досуха. Остаток растворяют в 10 мл хлороформа и исследуют.

Для извлечения трихлорметафоса-3 используют также ацетон, хлороформ или их смесь.

Хлорофос. 100 г материала заливают 150 мл воды очищенной, подкисляют серной кислотой до pH=2-2,5 и оставляют на 2 ч. Затем извлечение процеживают через марлю. К объекту еще 2 раза добавляют воду очищенную (каждый раз по 75 мл) и настаивают по часу. Полученные извлечения объединяют, центрифугируют и экстрагируют 30 мл хлороформа 4 раза. Хлороформные экстракты объединяют, выпаривают до сухого остатка, который растворяют в 5 мл воды очищенной, раствор фильтруют и анализируют.

Предварительное исследование на фосфорорганические пестициды

1. Холинэстеразная проба. В основе - способность ФОС снижать активность ацетилхолинэстеразы.

Ацетилхолин в присутствии ацетилхолинэстеразы разлагается с образованием уксусной кислоты.

Этот процесс можно зафиксировать, если к смеси добавить индикатор бромфеноловый синий. При появлении в растворе уксусной кислоты окраска индикатора меняется от синей до желтой.

Если в растворе присутствует ФОС, то уксусной кислоты нет и окраска бромтимолового синего не меняется.

Проба имеет судебно-химическое значение при отрицательном результате

2. Обнаружение фосфора. Минерализуют с безводным карбонатом натрия и пероксидом натрия. Фосфаты открывают молибдатом аммония в 10% азотной кислоте. желтая окраска.

При добавлении раствора гидрохлорида бензидина и 10% раствора аммиака при наличии фосфат-ионов появляется синяя окраска.

Подтверждающие методы:

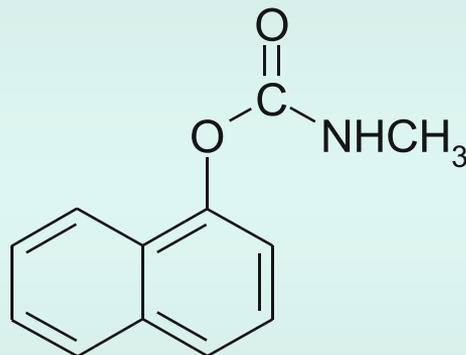
- ***Реакции окрашивания на индивидуальные группы веществ***
- ***ТСХ***
- ***ВЭЖХ***
- ***ГЖХ***
- ***ГХ-МС***

Количественное определение:

- ***Фотоколориметрический метод.*** минерализация ФОС серной и азотной кислотами с последующим взаимодействием с молибдатом аммония и бензидином
- ***Метод газожидкостной хроматографии.*** Анализ проводится по высоте или площади пика. Используются термоионный, пламенно-фотометрический или электроннозахватный детекторы.

1.2.Эфиры карбаминовой кислоты

Эфиры моно-N-алкилзамещенной карбамиловой кислоты с фенолами и нафтолами проявляют инсектицидные свойства, один из них - карбарил (севин), α -нафтил-N-метилкарбамат:



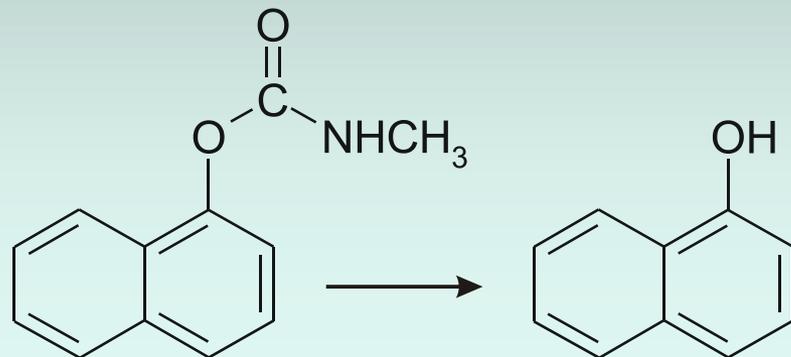
Карбарил

Для животных (крысы) $DL_{50} = 310 - 550$ мг/кг.

Для контроля содержания можно использовать косвенный метод - определение холинэстеразы в крови. Применяют также различные аналитические методы - ГЖХ и ГХ-МС, ВЭЖХ, ТСХ.

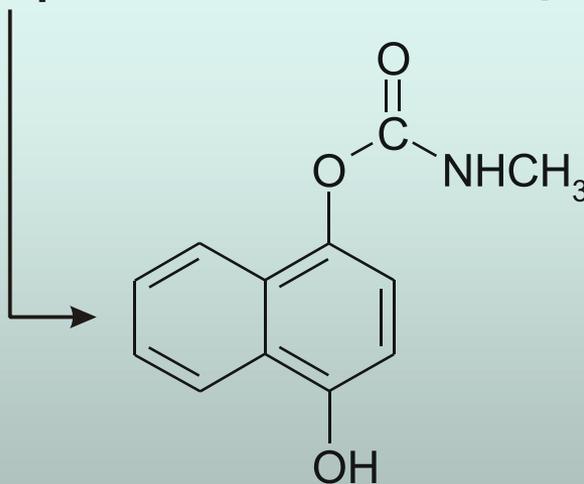
Биотрансформация карбарила

Протекает по двум направлениям – гидролиз эфирных связей и введение гидроксильной группы в пара-положение:



Карбарил

1 - нафтол



p - гидроксикарбарил

Предварительное исследование объекта на карбаматы

Реакция с фурфуролом черный цвет.

Изолирование севина и его метаболита 1-нафтола трехкратная экстракция бензолом по 100 мл, 1 час. Очистку осуществляют 20% раствором аммиака, концентрированной фосфорной кислотой и ацетоном 3:2:5.

Обнаружение севина. Севин гидролизуют до 1-нафтола

- 4-аминофеназоном (оранжево-красное окрашивание)
- хлоридом меди и бромидом калия (красно-фиолетовый цвет)
- с хлоридом железа(Ш)(розовое)
- с нитритом натрия (оранжевое)
- ТСХ - хлороформ - бензол - ацетон (7:2:1). Детектируют УФ светом, затем диазотированной сульфаниловой кислотой (красное окрашивание)
- микрокристаллоскопические реакции.
 - С пикриновой кислотой
 - Перекристаллизации

Количественное определение. фотоколориметрический метод. По реакции с хлоридом меди и бромидом калия

Производные бипиридила

Синтетические гербициды пиридинового ряда - паракват и дикват

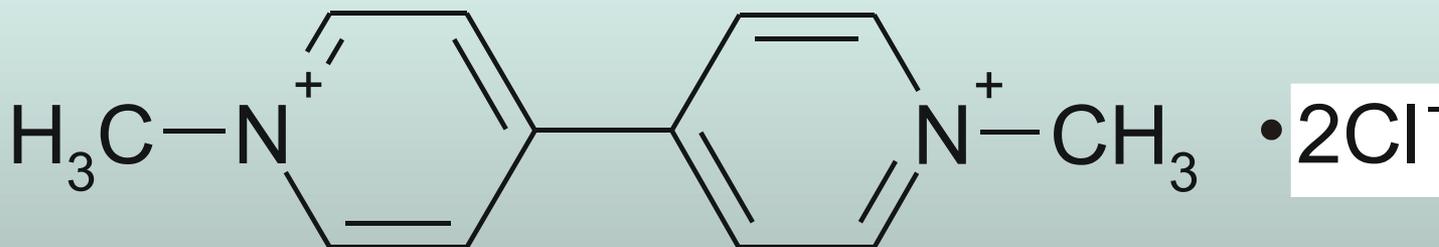
химические вещества, применяемые для уничтожения растительности.

По характеру действия на растения делятся на гербициды сплошного действия, убивающие все виды растений, и избирательного (селективного) действия, поражающие одни виды растений и не повреждающие другие.

Паракват и дикват - контактные гербициды неизбирательного действия, они уничтожают наземную часть сорняка. Дикват обладает также свойствами дефолианта (удаляет листву деревьев).

Паракват

- **1,1'-диметил-4',4'-бипиридилдихлорид**
- Внешний вид: бесцветные или белые кристаллы, без запаха. Продается в виде темно-красного раствора с запахом аммиака.
- Температура плавления (в): 300 °С
- Хорошо растворим в воде и этаноле
- **DL₅₀ – 57 мг/кг (высокотоксичный)**



- Паракват используется для уничтожения сорняков и посадок марихуаны более чем в 100 странах и является одним из наиболее специфических легочных токсикантов.
- Отравления вызывают гипоксию, одышку, тахикардию, диарею, атаксию, чрезмерную возбудимость и конвульсии и сопровождаются высокой смертностью. При вскрытии у животных обнаруживают геморрагии и отек легких, легочный фиброз, некроз печени и почечных канальцев. Масса легких значительно увеличивается, несмотря на уменьшение массы тела.
- Паракват имеет низкую абсорбцию при введении внутрь и в тканях млекопитающих метаболизируется незначительно.
- Выводится преимущественно с мочой.

Паракват концентрируется в легких в альвеолярных клетках.

Далее паракват подвергается НАДФН-зависимому одноэлектронному восстановлению до свободных радикалов, действующих на мембранные липиды.

Затем следуют разрушение альвеолярных клеток, потеря эластичности легочной ткани и неэффективный газообмен.

Окислительный процесс способствует индукции фиброза.

Фатальный итог наступает спустя несколько недель.

Неблагоприятные эффекты состоят также в изъязвлениях кожи и кровоизлияниях в местах контакта.

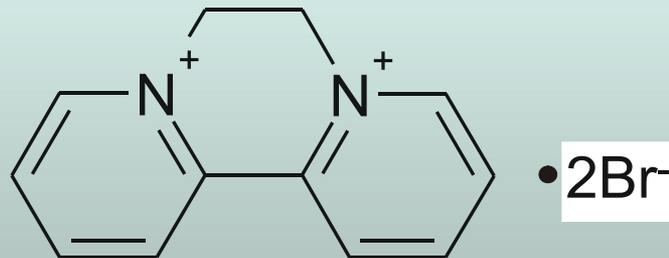
Поглощение внутрь ведет к болям в поджелудочной области, рвоте, дизурии, желтухе.

Основные поражения затрагивают легкие, печень, почки, сердце с развитием экстенсивных фиброзных изменений в легких и почечной недостаточностью, что и становится первичной причиной смерти.

Лечение отравления паракватом остается, главным образом, поддерживающим и направлено на модификацию токсикокинетики яда. В настоящее время нет реальных фармакологических антагонистов параквата и никаких хелатирующих агентов, способных связывать яд в крови или других тканях. Новшества в лечении отравлений паракватом направлены на использование антиоксидантов.

Дикват

- 1,1- этилен - 2, 2' - дипиридиний дибромид
- Внешний вид: белые с желтоватым кристаллы. Продается в виде водного раствора красновато-коричневого цвета
- Растворим в воде, щелочных растворах, устойчив в кислых растворах. Нерастворим в неполярных органических растворителях (хлороформ, диэтиловый эфир, петролейный эфир. Немного растворим в спирте
- Разрушается под действием света
- Температура плавления – 335-340 °С
- LD₅₀ – 231 мг/кг (среднетоксичный)



Дикват

Дикват — быстродействующий контактный гербицид, менее токсичный, чем паракват. Гербицид мало абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Основные органы-мишени: желудочно-кишечный тракт, печень и почки.

Отравление дикватом может вызвать серьезное раздражение рта, горла, пищевода и желудка, сопровождаемого тошнотой, рвотой, диареей, серьезное обезвоживание тканей, желудочно-кишечного дискомфорта, боли в груди, повреждения почек печени.

Очень большие дозы гербицида могут привести к конвульсиям.

Также вызывает раздражение глаз.

Дикват способствует образованию свободных радикалов, некроз тканей связан с пероксидным окислением липидов, как при действии параквата.

Распределение в органах и тканях животных следующее:

кровь — 0,6 мг/кг

легкие — 0,56 мг/кг

печень — 0,33 мг/кг

почки — 1,19 мг/кг.

Скрытый период при отравлении составляет 2—3 дня, поэтому спасти пострадавшего очень трудно.

Биотрансформация производных бипиридила

Дикват и паракват - гербициды, **плохо биотрансформирующиеся в организме человека.**

Вследствие хорошей растворимости в воде они легко выводятся в неизмененном виде с мочой.

У рабочих, подвергшихся действию параквата, его концентрация в моче оказывается ниже предела, доступного методам анализа (0,01 мг/л); в то же время, в тропических странах после неправильно проведенной обработки паракватом, концентрация свыше 0,73 мг/л может быть определена.

Концентрация диквата в моче определяется ниже предела, доступного аналитическим методам (0,047 мг/л) у людей, подвергшихся воздействию химиката через кожу (в дозе 0,17-1,82 мг/ч) и через дыхательные пути (ниже 0,01 мг/ч).

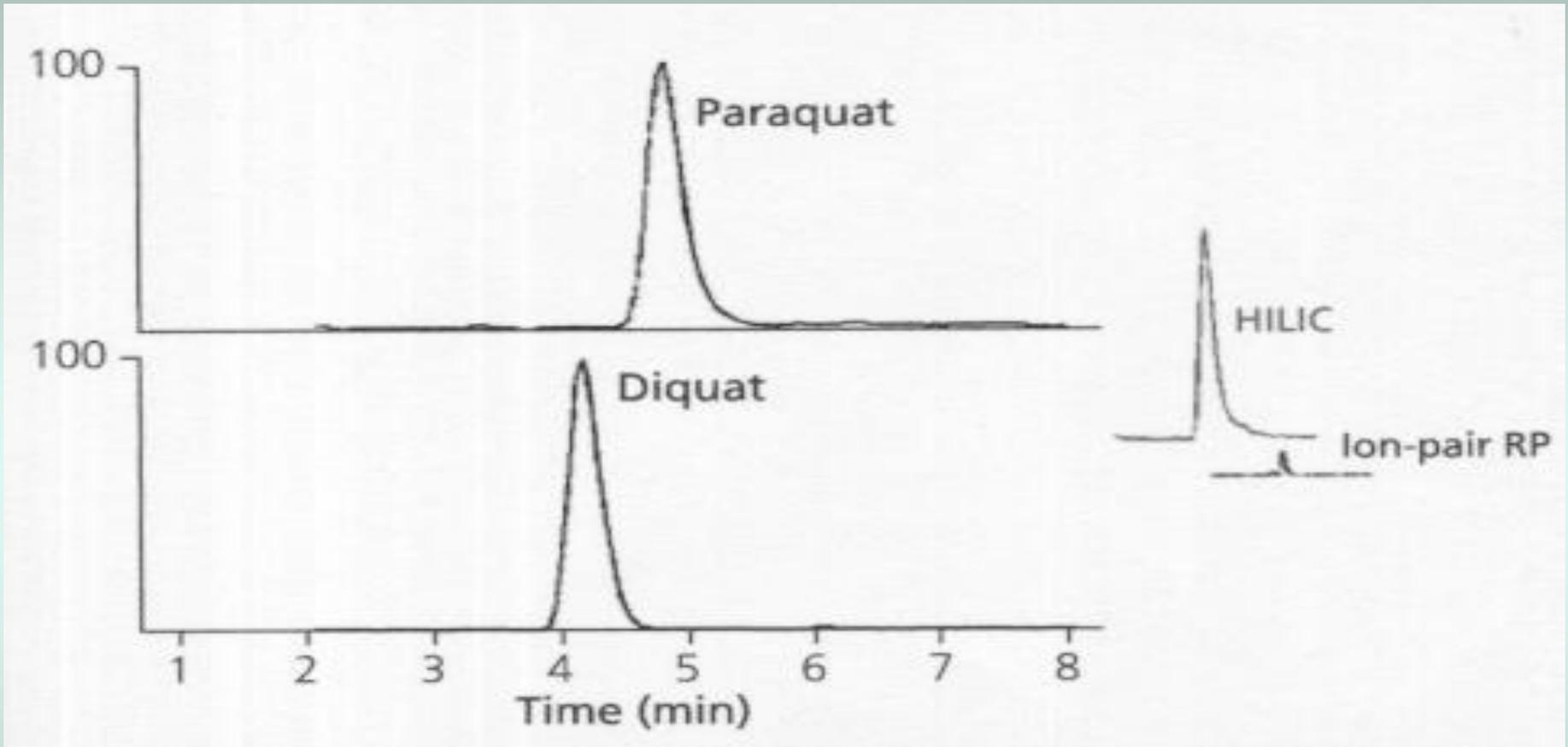
Методы идентификации и количественного определения производных бипиридила

Паракват и дикват в человеческой цельной крови и моче можно анализировать с помощью высокоэффективной жидкой хроматографией с масс-спектрометрией (HPLC/MS/MS).

Селективный контроль реакции показал высокую чувствительность метода для обоих веществ. Обнаружение параквата и диквата составляет 80.8-95.4 % для цельной крови и 84.2-96.7 % для мочи.

Пределы чувствительности: 10 нг/мл для параквата и 5 нг/мл для диквата в обеих биожидкостях.

Хроматограммы параквата и диквата



Параметры колонки: 2.1*150 мм, 3.5 мкм
Мобильная фаза: 40% ацетонитрил, 60% буферный
раствор Рн 3.7

Применение жидкостной хроматографии совместно с УФ-спектрофотометрией

Ultra Quat HPLC Column

particle size: $5\mu\text{m}$, spherical

pH range: 2.5 to 7.5

pore size: 100\AA

temperature limit: 80°C

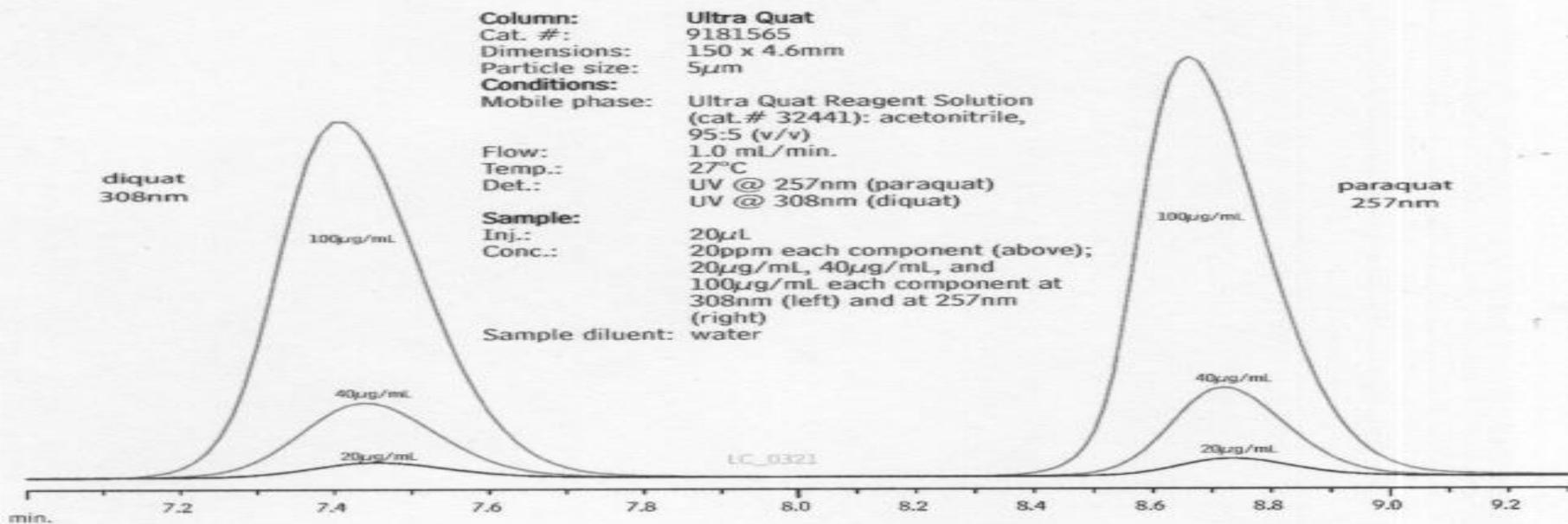
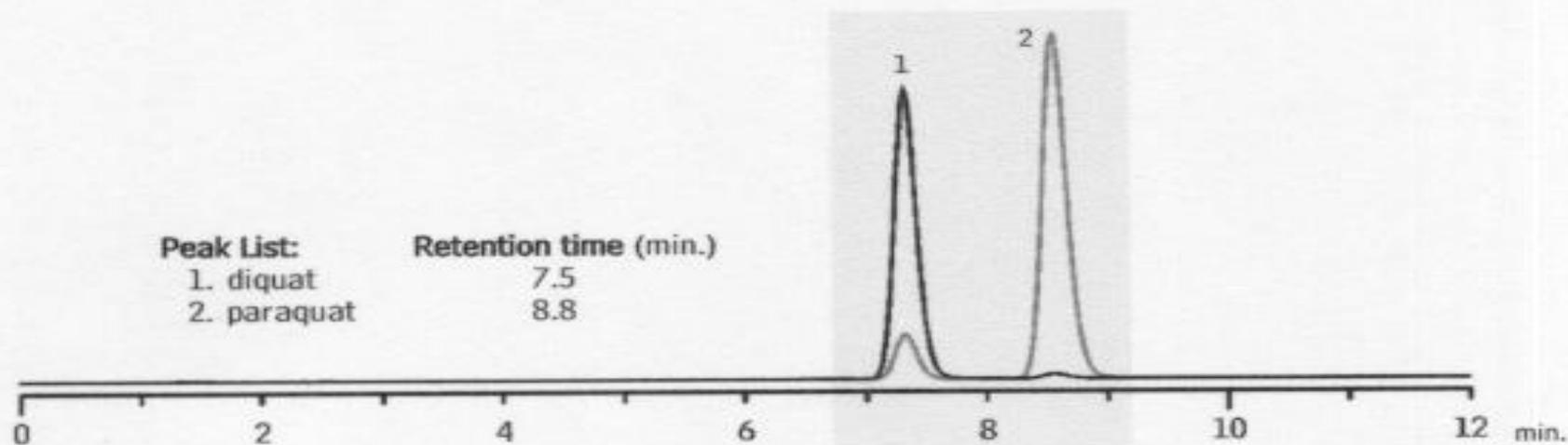


Разделение проводится на колонке Ultra Quat HPLC

Мобильная фаза – раствор реагента Ultra Quat (диметилдихлорсилан), ацетонитрил (95:5)

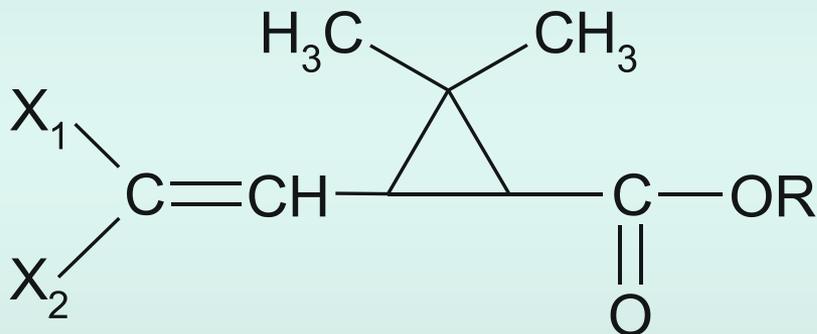
Определение – спектрофотометрия в УФ области (дикват - 308 нм, паракват – 257 нм)

Хроматограммы параквата и диквата



Производные 2,2- диметилциклопропанкарбоновой кислоты - пиретроиды

Циклопропанкарбоновые кислоты (хризатемовая, пиретриновая) в виде сложных эфиров образуют группу природных контактных инсектицидов – пиретроидов:

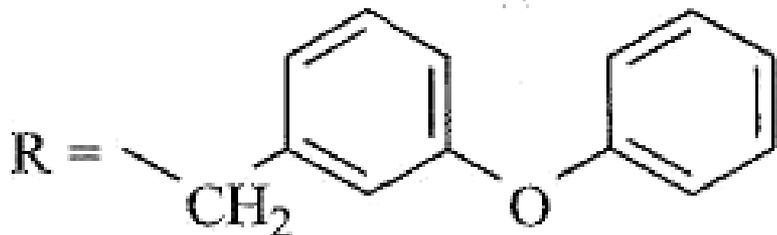


Препараты природных пиретринов получают экстракцией из цветков далматской ромашки (*Pyrethrum cinerariifolium*).

В настоящее время разработаны промышленные методы получения пиретроидов – аналогов природных соединений.

Пиретроиды

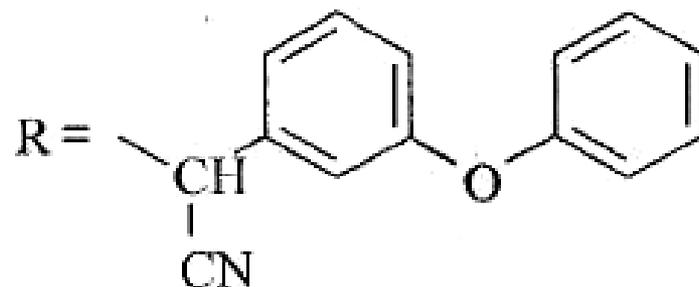
$X_1, X_2 = \text{Cl};$



DL_{50} 500 – 4000 мг/кг

Перметрин (амбуш)

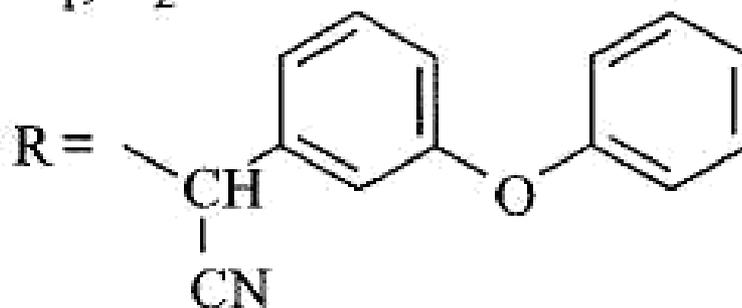
$X_1, X_2 = \text{Br}$



DL_{50} 128 мг/кг

Дельтаметрин

$X_1, X_2 = \text{Cl}$



DL_{50} 250 – 300 мг/кг

Циперметрин

- **Методы изолирования пиретроидов**
- **Изолирование из трупного материала.** экстракция спиртом, эфиром или хлороформом из растворов с pH=2-3.
- **При направленном анализе** гексан, петролейный эфир или смесь гексана и ацетона в соотношении 9:1 или 7:3. очистка реэкстракцией или колоночной хроматографией.
- **Изолирование синтетических пиретроидов из крови и мочи.** твердофазная экстракция. Пиретроиды с колонки элюируют смесью метанол - вода (30:70).

- **Анализ извлечений.**
 - ТСХ,
 - ГЖХ,
 - ГХ/МС и
 - иммунохимический анализ.

- **Количественное определение синтетических пиретроидов**
 - **Метод ГЖХ** по высоте или площади пика с использованием внутреннего стандарта.
 - **Денситометрия.** Проводится на хроматографических пластинках после получения окрашенных пятен. С помощью специальных сканирующих устройств определяют площадь пятна и рассчитывают концентрацию пиретроида, используя стандартные образцы.

- **Благодарю за внимание!**