

УДК 543.544

**ВОЗМОЖНОСТИ УСТАНОВЛЕНИЯ ИЗОМЕРНОГО СОСТАВА
ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ИНСЕКТИЦИДНЫХ КОМПОЗИЦИЯХ**Л.А. Носикова^{1,2}, А.Н. Кочетов³¹МИТХТ им. М.В. Ломоносова:

119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86;

²ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина» РАН:

119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 31;

³ЗАО «МЕТТЭМ-Технологии»:

143900, г. Балашиха, Парковая ул., д. 3.

Рост резистентности насекомых требует увеличения эффективности инсектицидных средств. Приготовление максимально эффективных инсектицидных композиций возможно за счет увеличения доли активных изомеров в составе субстанций, в результате применения современных схем синтеза или очистки последних. Рассмотрены возможности определения изомерного состава некоторых инсектицидных субстанций основных подгрупп дезинфекционных средств (пиретроиды, фенилпиразолы, неоникотиноиды и триазолы) методами ВЭЖХ и ГЖХ. Предложены адаптированные схемы проведения пробоподготовки и анализа методом ОФ ВЭЖХ в изократическом режиме на тривиальных (не хиральных) стационарных фазах с УФ-детектированием модельных растворов и тестовых композиций, с целью установления изомерного состава основных субстанций, используемых при осуществлении мероприятий в рамках «pest control». Установлено, что наиболее универсальными сольвентами для приготовления модельных растворов являются системы на основе хлороформа и изопропанола. Для производных пиретроидного ряда (циперметрин и перметрин) установлены оптимальные режимы определения/обнаружения геометрических изомеров (*цис*-, *транс*-) как индивидуальных субстанций, так и в составе модельной композиции на основе семи гомологов. Для производного гомологического ряда триазолов пропиконазол удалось подобрать режим разделения геометрических изомеров, однако в этом случае наиболее активные хиральные компоненты оказываются равномерно распределены между *цис*- и *транс*- формами. Определению изомерного состава других исследованных производных мешают как протекание внутренних молекулярных процессов (таутомерные превращения для субстанции ацетамиприда), так и внешние факторы, например, вследствие недостаточной эффективности хроматографической системы и отсутствию веских оснований для интерпретации оптических изомеров субстанции фипронил только по данным одного УФ-детектора. Зафиксировано двоение аналитического сигнала на хроматограмме субстанции альфациперметрин, что позволяет только в этом случае интерпретировать наиболее активный оптический изомер данной субстанции. В целом, данное исследование показывает возможность определения изомерного состава широкого спектра инсектицидных субстанций при помощи метода ОФ ВЭЖХ, на оборудовании, доступном большому кругу исследовательских и производственных организаций, что может быть востребовано при входном контроле инсектицидных субстанций (оценке поставщиков).

Ключевые слова: пиретроидные инсектициды, субстанции, циперметрин, перметрин, фипронил, ацетамиприд, пропиконазол, изомерный состав, *цис*-, *транс*-, ОФ ВЭЖХ, «pest control».

Синтетические органические соединения, обладающие инсектицидными свойствами, с конца

40-х гг прошлого века повсеместно используются в различных препаративных формах для нужд

сельского хозяйства и в практике медицинской дезинфекции [1, 2]. Бурная химизация этих областей, поначалу, вселила уверенность в полном контроле за численностью целевых видов, однако, массовое применение инсектицидных композиций [3] привело к быстрому развитию резистентности (устойчивости) к таким субстанциям как перметрин спустя всего десятилетие. На сегодняшний момент свыше 700 видов насекомых устойчивы к пестицидам [4].

Развитие резистентности заставило увеличивать используемые концентрации действующих веществ (ДВ) в готовых композициях, совершенствовать существующие субстанции и постоянно осуществлять скрининг новых соединений синтетического или природного происхождения, способных заменить применяющиеся производные. Одно из направлений увеличения эффективности существующих субстанций заключается в получении максимально активных изомерных форм пестицидов [5]. В настоящее время более четверти [6] всех используемых пестицидов являются индивидуальными изомерными формами или смесями, с увеличенным содержанием активных изомеров в составах [7].

Наличие хиральных центров в химических структурах ДВ обеспечивает существование нескольких энантиомерных форм. Например, для фенпропатрина, имеющего один хиральный центр, возможны две изомерные формы (*S* и *R*), для производного перметрина наличие двух таких центров обеспечивает существование уже 4 форм, которые можно сгруппировать по конфигурации объемных заместителей на *цис*- и *транс*-, тогда как для циперметрина (три оптически активных центра) реализуются уже 8 форм. Биологическая активность изомерных форм отличается (табл. 1, 2). Разница в активности энантиомеров накладывает на выполнение анализа по установлению содержания субстанций в различных объектах дополнительное условие определения изомерного состава. Установление полного энантиомерного состава субстанций относится к нетривиальной задаче. Подобное разделение возможно с привлечением специального оборудования и неподвижных стационарных (хиральных) фаз для пиретроидных инсектицидов [8, 9], и подходит скорее для выполнения исследовательских задач, чем при рутинных измерениях, например, при установлении механизмов действия, выявлении фармакокинетических, фармакодинамических и токсикохимических характеристик субстанций и их метаболитов.

Вариантов аналитического определения инсектицидов в различных объектах разработано много, однако далеко не всегда удается одновременно с количественным определением содержания субстанций установить их изомерный

состав. В случае анализа смесевых композиций, содержащих несколько действующих веществ, задача определения изомерного состава усложняется за счет наложения аналитических сигналов. Мешают определению, например, синтетических пиретроидов, часто использующиеся с ними в смесях другие классы ДВ и синергисты, значительно усиливающие действие индивидуальных препаративных форм [10–12].

Использование стереоселективного синтеза давно стало нормой для инсектицидных субстанций, так как различие в биоактивности энантиомеров исчисляется уже порядками [13]. Но иногда эта разница мала, например, оптические изомеры субстанции фипронил отличаются по активности не более чем на 10–20% для разных видов насекомых [14]. Последний пример демонстрирует селективность в оценке значимости процедуры установления изомерного состава.

Новые производные пиретроидных инсектицидов синтезируются используя схемы, обеспечивающие региоселективность [15–17]. Большинство исследователей пытается усилить инсектицидную активность вводя заместители во второе положение циклопропанового кольца (см. табл. 1), есть попытки модифицирования заместителей в первом положении [18]. Также ведется скрининг органических производных других групп веществ: производных хромана [19], пиперидина [20], кумарина [21, 22], пиперина [23], фталимида [24], сульфоксимида [25], этоксазола [26], триазола [27] и др. на предмет поиска инсектицидной активности, сопоставимой с ныне используемыми производными. Требования к подобному рода новым субстанциям достаточно просты – они должны быть более избирательны, дешевы и доступны с точки зрения исходных компонентов для синтеза субстанций оптимального энантиомерного состава со степенью чистоты приближающейся к 100% и быть более безопасны для окружающей среды и человека.

В рамках одного исследования невозможно охватить все субстанции и варианты определения, однако мы попытались сконцентрироваться на тривиальных объектах/системах, которые можно проанализировать силами минимального числа сотрудников и весьма скромного лабораторного оснащения (жидкостной хроматограф с УФ-детектором). Данное оснащение можно рассматривать как стартовое для проведения оценки изомерного состава ДВ.

Опыт анализа субстанций, представленный в литературе, позволяет в качестве наиболее универсального метода оценки изомерного состава ДВ рассматривать метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) универсальный для оценки инсектицидов (табл. 3) и родентицидов [35], при

этом типами используемых детекторов являются ультрафиолетовый, ультрафиолетовый с диодной матрицей и кругового дихроизма. Другие типы детектирования (флуоресцентный, рефрактометрический, электрохимический, масс-спектрометрический) можно отнести к экзотике.

Использование метода ГЖХ в рутинном анализе, например, пиретроидных инсектицидов, может служить альтернативой ВЭЖХ, поскольку эти инсектициды имеют высокие температуры кипения (120–200 °С), мало полярны и достаточно стабильны. Наличие электроотрицательных элементов (хлор, бром) в химической структуре пиретроидов способствует высокой чувствительности при их определении методом ГЖХ с использованием электронно-захватного (ЭЗД) или масс-спектрометрического (МСД) детектирования, что достаточно для определения их следовых количеств в объектах окружающей среды (примером чему служат многочисленные методики анализа в почве, воде, воздухе). Для определения содержания действующих веществ в продукции дезинфекционного профиля подходят и самые простые приборы ГЖХ, снабженные пламенно-ионизационным (ПИД) детектором [36]. Однако, для определения оптических изомеров пиретроидов используют дорогостоящие капиллярные колонки с хиральными стационарными фазами и более чувствительные/дорогие типы

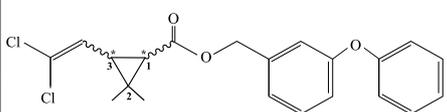
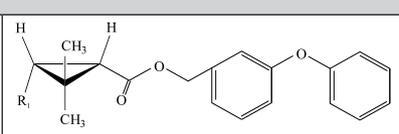
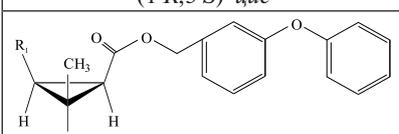
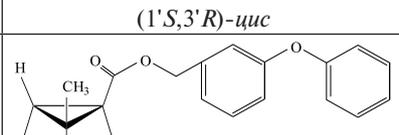
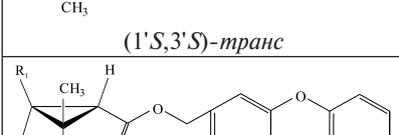
детекторов (ЭЗД и МСД) [29, 30, 32]. Между тем, ЭЗД содержит радиоактивные изотопы (^{60}Co , ^{63}Ni), а стоимость МСД превышает в несколько раз стоимость базового хроматографа. Лучшими аналитическими объектами приложения метода ГЖХ с различными вариантами детектирования для титульных субстанций являются летучие пиретроидные инсектициды, но метод ОФ ВЭЖХ позволяет добиться лучшего разделения оптических изомеров даже для них (табл. 3).

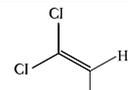
Более детально мы остановимся на некоторых производных синтетических пиретроидных инсектицидов (перметрин и циперметрин), для которых установление изомерного состава крайне важно для приготовления максимально эффективных инсектицидных композиций. Целью настоящего исследования является выработка подходов (рекомендаций) по внедрению методов ОФ ВЭЖХ в практику аналитических/производственных лабораторий, занимающихся анализом упомянутых выше соединений с минимальными затратами.

Материалы и методы. Для проведения исследований использовали следующие аналитические стандарты (НПК «Блок-1», Россия): перметрин 99,5% (ГСО 7715-99), циперметрин 96,4% (ГСО 7736-99), пропиконазол 96,7% (ГСО 7717-99), дельтаметрин 98,1% (ГСО 7500-98), лямбдацигалотрин 97,5% (ГСО 7732-99), α -ципер-

Таблица 1

Изомеры перметрина

| Соединение | Энантиомерный состав* | Соотношение биоактивностей изомеров |
|--|---|---|
|  <p>Перметрин</p> |  (1' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)- <i>цис</i> | <i>цис</i> -/ <i>транс</i> - = 10 [8] (1' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)- <i>цис</i> / (1' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)- <i>цис</i> = 15 ÷ 38 [9] (1' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)- <i>транс</i> / (1' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)- <i>транс</i> [9] |
| |  (1' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)- <i>цис</i> | |
| |  (1' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)- <i>транс</i> | |
| |  (1' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)- <i>транс</i> | |

Примечание: * – R₁ = 

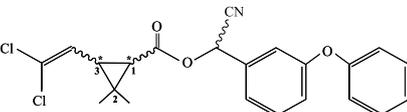
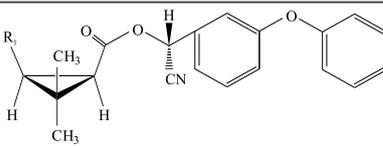
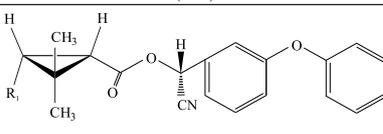
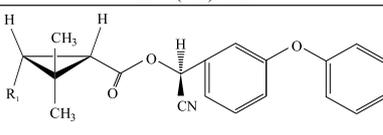
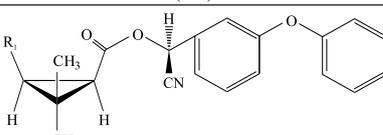
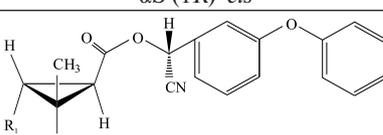
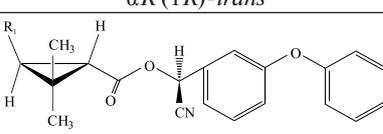
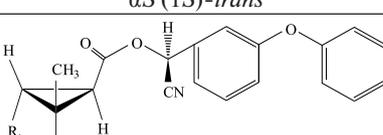
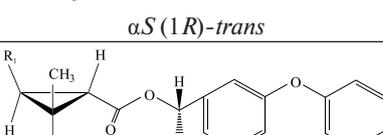
метрин 98,6% (ГСО 7735-99), фипронил 97,3% (ГСО 8629-2004).

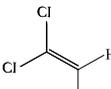
Изопропанол (х. ч., ГОСТ 18300-87), уксусная кислота (х. ч., ГОСТ 61-75), вода дистиллированная (ГОСТ 6709-72) и ацетонитрил (для ВЭЖХ,

«Pangeas», Испания) использовались без предварительной очистки. Использовали ряд других инсектицидных субстанций китайского производства с заявленным содержанием основного компонента не ниже 95%.

Таблица 2

Изомеры циперметрина и их относительная эффективность

| Соединение | Энантимерный состав* | Эффективность** | Наличие изомеров в технических субстанциях | |
|--|---|---|--|--|
|  <p>Циперметрин</p> |  <p>$\alpha R(1R)$-cis</p> | 82 | - | |
| | цис- |  <p>$\alpha R(1S)$-cis</p> | - | α -циперметрин β -циперметрин |
| | |  <p>$\alpha S(1S)$-cis</p> | - | Z-циперметрин |
| | |  <p>$\alpha S(1R)$-cis</p> | 2400 | α -циперметрин β -циперметрин Z-циперметрин |
| | транс- |  <p>$\alpha R(1R)$-trans</p> | 81 | - |
| | |  <p>$\alpha S(1S)$-trans</p> | - | Z-циперметрин |
| | |  <p>$\alpha S(1R)$-trans</p> | 1400 | β -циперметрин Z-циперметрин θ -циперметрин |
| | |  <p>$\alpha R(1S)$-trans</p> | - | β -циперметрин θ -циперметрин |

Примечание: * — $R_1 =$ 

** — данные приведены для комнатной мухи (нокдаун эффект) относительно биоресметрина, активность которого принята за 100 [2]

Проведение ВЭЖХ в сочетании с УФ детекцией проводили на хроматографе «Waters 490» («Waters Ltd., Watford», UK), оснащенный насосом Altex модели 110А, инжектором «Rheodyne» с объемом петли 20 мкл, УФ-детектором модели 490 с переменной длиной волны. Использовали колонки из нержавеющей стали (4.0×150 мм), заполненные Сепарон SGX C18 Супер (RP-S), зернение 5 мкм («Элсико», Россия) и Сепарон SGX C18 Супер, зернение 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижные фазы (состав указан в подписи к хроматограммам) ацетонитрил – вода, ацетонитрил – вода – уксусная кислота и метанол – вода – уксусная кислота, скорость потока 0.5 или 1.0 мл/мин (предварительно дегазировали при помощи ультразвуковой установки). Детекцию осуществляли на УФ-детекторе при 250 и 280 нм (температура комнатная). Запись хроматограмм проводили с помощью программы «Мультихром» (Ampersand Ltd. версия 1.52i, Россия).

Исследовали модельные растворы смеси инсектицидов: тетраметрин – 50.0 мкг/мл (15.1 мМ); трансфлутрин – 49.0 мкг/мл (13.2 мМ); лямбдацигалотрин – 9.93 мкг/мл (22.1 мкМ); циперметрин – 9.60 мкг/мл (23.1 мкМ); дельта-

метрин – 9.95 мкг/мл (19.7 мкМ); перметрин – 9.50 мкг/мл (24.3 мкМ) и фенотрин – 10.0 мкг/мл (28.5 мкМ), а также другие модельные растворы и растворы технических субстанций.

Результаты и их обсуждение. Существующее методическое сопровождение исследований, направленных на установление содержания действующих веществ в дезинфекционных препаратах [36–38], не обеспечивает проведение стадии аналитического определения изомерного состава инсектицидных субстанций. Утвержденное руководство Р 4.2.2643-10 [36] носит скорее рекомендательный характер и не лишено досадных пропусков и опечаток. Вместе с тем, именно крупные производители дезсредств должны быть заинтересованы в соответствующем духу времени аналитическом обеспечении своей производственной деятельности. Например, проводимые мероприятия по оценке поставщиков в рамках ГОСТ Р ИСО 9001-2001, помимо прочего, включают входной контроль сырья, которое для большинства инсектицидных субстанций производится за пределами таможенного союза [39]. Между тем, оценка содержания максимально активных изомеров в субстанциях может служить одним из важнейших критериев при отборе тех

Таблица 3

Хроматографическое разделение оптических изомеров пиретроидных инсектицидов с использованием хиральных стационарных фаз

| Название Номер CAS | Формула | Оптич. центры | Число изомеров | Разделение (число пиков) |
|------------------------------|---------|------------------|-------------------|-----------------------------|
| Цифлутрин [68359-37-5] | | 3 | 8 | 5* [28] 4** [29] |
| Фенотрин [26002-80-2] | | 2 | 4 | 4** [30] |
| Циперметрин [52315-07-8] | | 3 | 8 | 8* [31] 7** [32] |
| Дельтаметрин [52918-63-5] | | 3 | 8 | 8* [33] |
| Перметрин [52645-53-1] | | 2 | 4 | 4* [34] |

Примечание: * – на основании данных ВЭЖХ
** – на основании данных ГХ

или иных производителей субстанций ДВ дезинфекционных средств.

Необходимо отметить, что методическое обеспечение дезинфектологической деятельности предоставляет информацию о подходах к анализу титульных субстанций методами спектрофотометрии (СФ) и газо-жидкостной хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием (ГЖХ ПИД) [36–38]. Метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) в этих документах рекомендуется использовать только для анализа родентицидных препаратов [36], тогда как аналитическая практика использования ОФ ВЭЖХ, при корректном подходе, в некоторых случаях обеспечивает большую чувствительность определения. Запас по чувствительности определения ДВ, позволяет осуществлять мониторинг на всех этапах проведения дезинфектологических мероприятий от этапа производства (включая входной контроль сырья) до оказания услуг конечным потребителям с возможностью установления остаточных количеств ДВ после обработок (в смывах, остатках средств и объектах окружающей среды). При размещении хроматографического комплекса, обеспечивающего исследование методом ВЭЖХ, не требуется соблюдения жестких норм для производственных помещений, установленных при работе с газовым оборудованием, являющимся неотъемлемой частью комплекса ГЖХ. Используемая нами хроматографическая система (насос, устройство ввода проб, аналитическая колонка и УФ-детектор) не требует постоянного мониторинга за газовыми линиями и контроля за состоянием газобаллонного оборудования в процессе работы и хранения.

Проведенные исследования были направлены на установление возможности определения изомерного состава ДВ разных гомологических рядов; выработку общих подходов по пробоподготовке; подбору режимов хроматографирования и оценке пределов чувствительности метода ОФ ВЭЖХ. Для ряда объектов были подобраны режимы разделения с возможностью проведения оценки содержания геометрических и оптических изомеров субстанций, а также условия группового определения гомологов.

Пробоподготовка. Для анализа субстанций методом ОФ ВЭЖХ можно рекомендовать смеси любых органических растворителей, смешивающихся с подвижной фазой, однако при этом необходимо учитывать возможность протекания тауомерных превращений, изомеризации и обменных процессов с сольвентами, что может заметно снизить как разрешение, так и общую чувствительность определения [35]. Наиболее универсальными оказались системы на основе хлороформа и изопропанола. В хлороформе хорошо растворяется большинство исследованных

субстанций, что востребовано в процессе приготовления премиксов анализируемых растворов с концентрациями 2–10 мг/мл. Разбавлением премиксов изопропанолом до концентраций 0.01–1 мг/мл удается получить стабильные растворы (хранение 3 месяца в холодильнике $T = 2 \pm 6^\circ\text{C}$) для аналитического определения методом ОФ ВЭЖХ с широким охватом полярностей подвижной фазы. Аналитические стандартные растворы готовят в соответствии с нормативной документацией, прилагающейся к стандартному образцу (смеси с аттестованным значением содержания определяемого компонента).

Гораздо сложнее провести пробоподготовку при разработке методов аналитического контроля субстанций в конечной продукции. Главной проблемой является максимально полное извлечение ДВ из сложных матриц с высокой сорбционной емкостью в отношении определяемых компонентов. При этом не стоит целиком полагаться на соответствующую методическую документацию, предоставляемую производителем, в которой могут содержаться неточности, опечатки, а подчас и описания некорректного проведения всех стадий аналитического определения ДВ. В этой связи необходимо дополнительно опираться на мировой опыт, представленный в научной периодической печати, на примеры успешного определения ДВ в дезинфекционных средствах схожего состава [35, 37, 38] и выработанные общие рекомендации [36].

Оборудование и персонал. Безусловно, приборная база является лимитирующей стадией в анализе изомерного состава субстанций. Использование градиентных режимов элюирования, комбинации различных вариантов детектирования и использование неподвижных фаз на основе хиральных сорбентов позволяет решать сложнейшие аналитические задачи по разделению и детекции оптических изомеров (табл. 3), однако стоимость подобного исследовательского комплекса весьма высока. Использование даже изократического режима элюирования на тривиальном хроматографическом оборудовании позволяет оценить содержание геометрических изомеров субстанций в условиях проведения непосредственно аналитической стадии, несколько отличающихся от выполнения рутинных измерений (использование более полярных систем для лучшего разделения липофильных соединений). Подобные исследования проводят после информирования заказчика представителями аналитических лабораторий о дополнительной возможности, а в ряде случаев и необходимости, определения изомерного состава. Персонал подразделений аккредитованных лабораторий должен быть информирован/подготовлен на соответствующих тематических курсах повышения квалификации о возможностях и необходимости

определения изомерного состава ДВ дезинфекционных средств.

Инсектицидные субстанции. Исследования изомерного состава инсектицидных субстанций принято осуществлять с использованием специальных хиральных стационарных фаз (табл. 3), однако нам удалось осуществить разделение изомеров для ряда субстанций без использования хиральных фаз. Например, показана возможность проводить определение изомерного состава пиретроидов циперметрин и перметрин (рис. 1, 2). Подобранные условия позволяют контролировать содержание более активных *цис*-изомеров (табл. 1, 2) при входном контроле субстанций. Например, для перметрина, при изучении раствора технического образца в изопропанол обнаруживается, что последний представляет собой достаточно чистую субстанцию, правда с неоптимальным содержанием более активных *цис*-изомеров (рис. 2Б) относительно аналитического стандарта (рис. 2А): 25% против 45%.

Стремление идентифицировать наиболее активные оптические изомеры, максимально увеличивая полярность подвижной фазы, не всегда приводит к положительным результатам, поскольку важно подобрать оптимальную для протекания равновесных процессов скорость элюента. В случае изомеров циперметрина (рис. 1) удалось добиться не только разделения геометрических изомеров, но и «двоения» пиков *цис*-формы, что указывает на возможность идентификации групп оптических изомеров. Сопоставление двух хроматограмм аналитического стандарта и технической субстанции китайского производства (рис. 1 А, Б), помимо содержания ДВ, свидетельствует о большей биологической эффективности образца технической субстанции из-за большего содержания более активных *цис*-форм циперметрина: 50% против 36% в стандартном образце (ГСО).

При определении изомерного состава субстанции α -циперметрин удается детектировать (рис. 3 А) оба оптических изомера, включая самую активную (αS (1*R*)-*cis*) форму из 8 оптических изомеров субстанции циперметрин (см. табл. 2), в то время как меньшая скорость элюирования не обеспечивают должного разделения (рис. 3 Б).

Меньшая скорость элюирования при определении оптических изомеров субстанции фипронил (рис. 4 А), относящейся к подгруппе инсектицидов ряда фенилпиразола, не позволяют добиться лучшего разделения. В этом случае затруднительно провести корректное отнесение сигналов на хроматограмме к оптическим (*S* и *R*) изомерам без дополнительного оборудования (CD-детектора), поскольку в литературе недостаточно сведений о характере удерживания изомеров веществ данного класса.

На идентификацию инсектицидной субстанции ацетамиприд (подгруппа неоникотиноидов) оказывает влияние изомеризация под влиянием растворителя/подвижной фазы. Ацетамиприд в кристаллическом состоянии имеет *транс*-строение, однако в растворах способен существовать в виде двух геометрических (*цис*- (*Z*) и *транс*- (*E*)) изомеров (рис. 4 Б), которые постоянно находятся друг относительно друга в динамическом равновесии (по-видимому, реализуется заторможенное вращение относительно положения двойной связи) с преобладанием *транс*-формы. На основании этого некоторое количество *цис*-формы всегда будет детектироваться при проведении анализа методом ВЭЖХ. Данная особенность ацетамиприда заставила авторов работы [40], занимавшихся оценкой устойчивости неоникотиноидов в растворах, усомниться в качестве используемого стандарта с заявленной высокой степенью чистоты (99%), поскольку на ¹H ЯМР спектрах исходных растворов

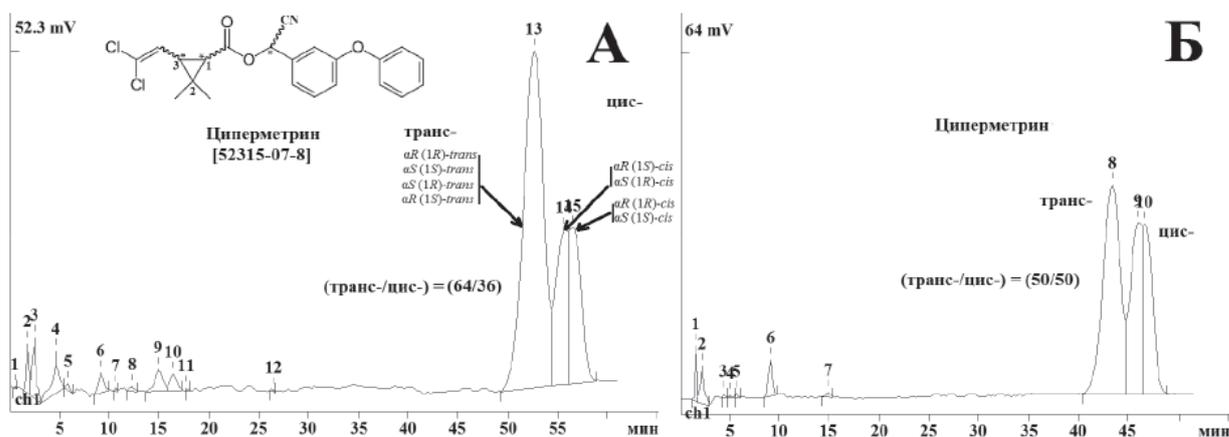


Рис. 1. Хроматограммы модельных растворов циперметрина и его изомеров: 0.99 мг/мл и 1.00 мг/мл, приготовленных из ГСО (А) и из технической субстанции китайского производства (Б).

Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм. Система CH₃CN : H₂O (55 : 45); λ = 280 нм; 0.5 мл/мин – (А) и CH₃CN : H₂O (60 : 40); λ = 280 нм; 0.5 мл/мин – (Б).

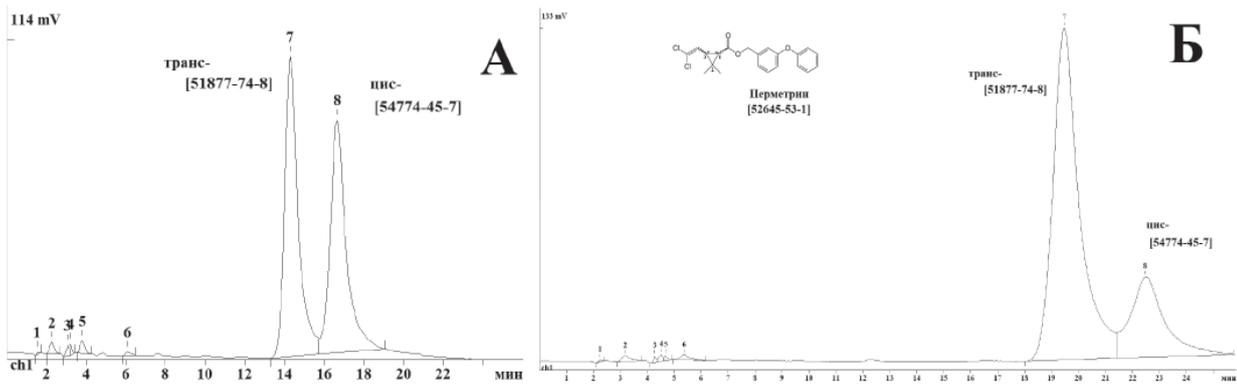


Рис. 2. Хроматограммы модельных растворов перметрина и его изомеров: 0.99 мг/мл и 0.96 мг/мл, приготовленных из ГСО (А) и из технической субстанции китайского производства (Б), соответственно.

Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм. Система CH₃CN : H₂O (80 : 20); λ = 280 нм; 0.5 мл/мин (А).

Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер (RP-S), 5 мкм. Система CH₃CN : H₂O (80 : 20); λ = 280 нм; 0.5 мл/мин (Б).

обнаруживается до 25% *цис*- формы. Этот курьез заставил фирмы, производящие стандартные образцы (аттестованные смеси), указывать на возможное наличие *цис*- формы [41] при приготовлении градуировочных и стандартных растворов для аналитического определения этой субстанции (эффект динамического равновесия не обнаруживается для других неоникотиноидов [40]).

В некоторых случаях изомерный состав не несет прямой информации об эффективности субстанции, однако может служить, например, для идентификации производителя. Примером этому является субстанция пропиконазол, использующаяся как фунгицид и усилитель действия инсектицидных производных. Установлено, что *S*- оптические изомеры во втором положении (рис. 4 В) обладают большей биологической активностью, однако существенной разницы между (2*S*,4*S*)- и (2*S*,4*R*)- производными не выявлено, при этом рацемическая смесь изомеров (2*R*,4*S*)- и (2*S*,4*R*)- может быть выделена в кристаллическом состоянии, тогда

как во всех остальных случаях субстанция представляет собой вязкую маслообразную жидкость [42]. Поскольку наиболее активные изомеры входят в состав и *транс*- и *цис*- составляющих, то в этом случае хроматограмма может быть информативна только с точки зрения идентификации производителя субстанции, путем установления соотношения между изомерами и составом примесных фаз.

Групповое определение пиретроидных инсектицидов, включая установление изомерного состава, при реализации изократического режима проведения хроматографического разделения накладывает ряд серьезных ограничений, обусловленных перекрытием групп сигналов разных производных. Для модельного раствора из семи пиретроидных инсектицидов (рис. 5) нам удалось идентифицировать шесть (пять) производных в двух различных вариантах:

Вариант 1: тетраметрин – трансфлутрин – лямбдацигалотрин – дельтаметрин – *транс*-перметрин – фенотрин – *цис*-перметрин

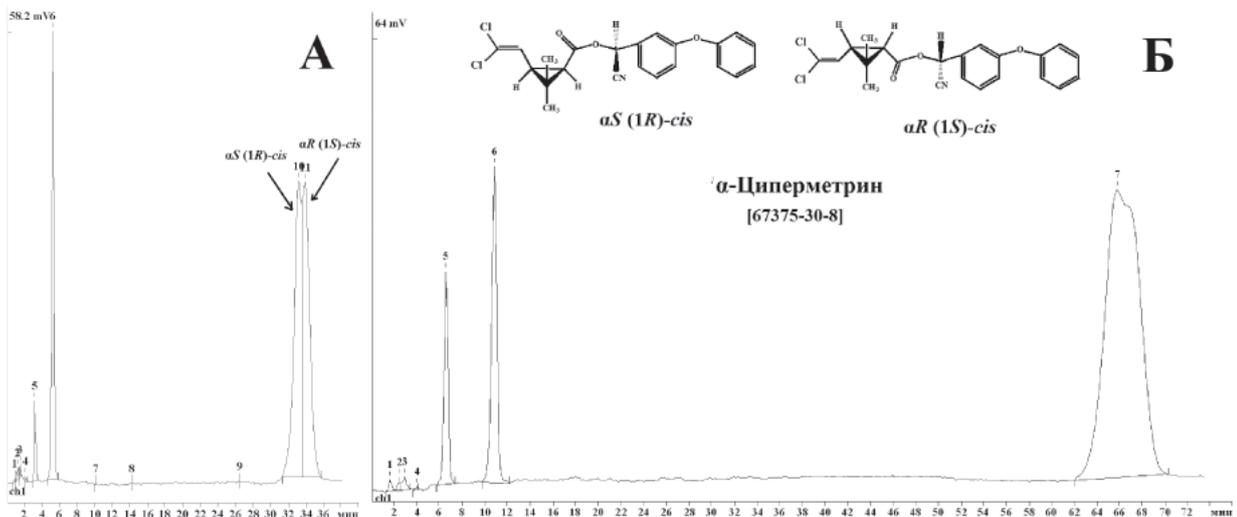


Рис. 3. Хроматограммы α-циперметрина – 0.96 мг/мл.

Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм. Система CH₃CN : H₂O (60 : 40); λ = 280 нм; 1.0 мл/мин (А) и 0.5 мл/мин. (Б).

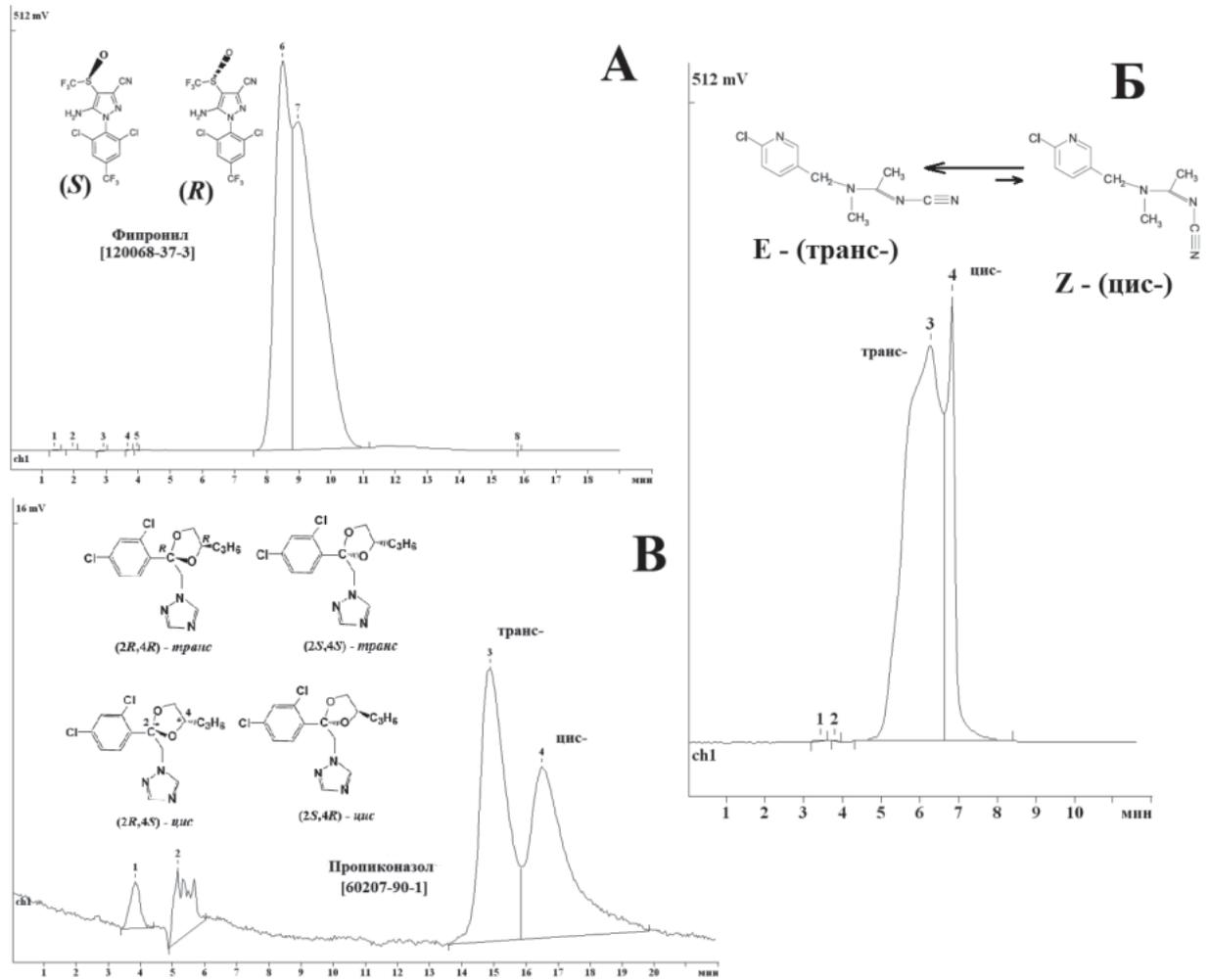


Рис. 4. Хроматограммы субстанций: фипронил – 1,00 мг/мл – (А); ацетамиприд – 0,065 мг/мл – (Б) и пропиконазол – 0,97 мг/мл – (В). Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер, 5 мкм. Система CH₃CN : H₂O (60 : 40); λ = 280 нм; 0,5 мл/мин (А) и CH₃CN : H₂O (60 : 40); λ = 250 нм; 0,3 мл/мин (Б). Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер (RP-S), 5 мкм. Система CH₃CN : H₂O (80 : 20); λ = 280 нм; 0,5 мл/мин (В).

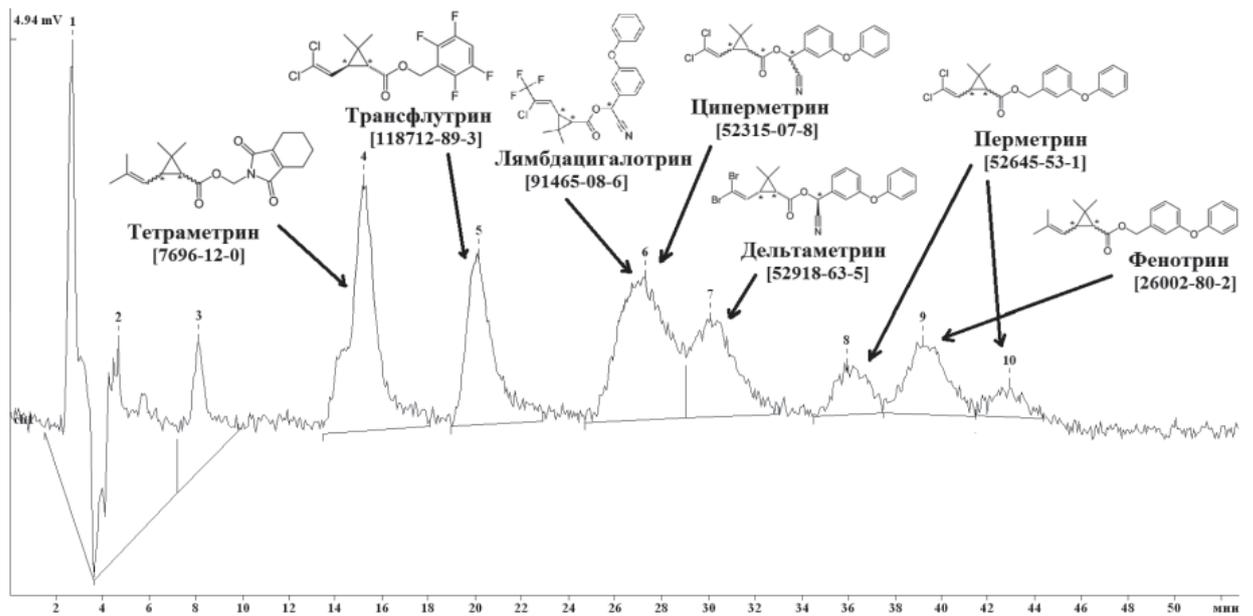


Рис. 5. Хроматограмма модельной смеси инсектицидных соединений: тетраметрин – 50,0 мкг/мл; трансфлутрин – 49,0 мкг/мл; лямбдацигалотрин – 9,93 мкг/мл; циперметрин – 9,60 мкг/мл; дельтаметрин – 9,95 мкг/мл; перметрин – 9,50 мкг/мл и фенотрин – 10,0 мкг/мл. Колонка 4.0×150 мм Сепарон SGX C18 Супер (RP-S), 5 мкм. Система CH₃CN : H₂O : AcOH (70 : 30 : 0,5); λ = 280 нм; 0,5 мл/мин.

Вариант 2: тетраметрин – трансфлутрин – транс-циперметрин – цис-циперметрин – транс-перметрин – фенотрин – цис-перметрин.

В этой модельной смеси определению изомеров циперметрина мешают близкие по времени удерживания лямбдацигалотрин и дельгаметрин. При более высоких концентрациях становится возможным на качественном уровне идентифицировать лямбдацигалотрин – транс-циперметрин – дельгаметрин, но не проводить количественную оценку их содержания. Чувствительность группового определения смеси пиретроидных инсектицидов в заданных условиях составила менее 0.005 % (тетраметрин, трансфлутрин) и менее 0.001 % для всех остальных субстанций. При этом имеется возможность одновременно установления изомерного состава для циперметрина и перметрина. Для полного разделения компонентов модельной смеси рекомендуется использовать градиентный режим с 24 минуты, увеличивая полярность подвижной фазы путем изменения содержания воды с 30 до 50 % (условия см. рис. 5) и возвращаться к начальным условиям после разделения пиков № 6, 7 рис. 5. Однако реализация данного предложения напрямую зависит от наличия дополнительного оборудования, способного осуществлять хроматографические исследования в градиентном режиме элюирования.

Важно отметить, что в процессе исследования были использованы несколько близких аналогов стационарных фаз доступных для перебивки хроматографических колонок на территории РФ, которые показали близкое качество разделения, однако, необходимо отметить, что указанные типы фаз не являются жестким лимитирующим фактором при выборе хроматографических колонок и могут быть заменены на близкие по характеристикам, а их возможное влияние на разделение можно учесть на стадии разработки и валидации конечного метода аналитического определения субстанций.

Представление результатов. Квинтэссенцией проведенных хроматографических исследований должен служить протокол исследования с указанием важнейших параметров. В рамках гармонизации с международными нормами желательно, чтобы перечень отражаемых данных отвечал требованиям СРАС/4105/R [43, 44].

Заключение. Наличие информации об изомерном составе, помимо общего содержания ДВ, при входном контроле сырья в процессе производства или мониторинге готовой продукции на любых стадиях пути к потребителю является своеобразным маркером, позволяющим оценить производителя исходной субстанции/готовых средств и служить дополнительной степенью защиты в случае фальсификации продукции или использовании более дешевого сырья с меньшим

содержанием активных изомерных субъединиц. Следующим шагом может служить создание библиотек данных изомерного состава субстанций. Подобные сведения при размещении в открытом доступе на информационных ресурсах, контролируемых (исследовательских) организаций, стимулировали бы поставщиков субстанций использовать инновационные схемы синтеза (очистки), а производителей готовых средств подбирать исходное сырье с тем, чтобы на выходе получать более эффективные дезинфекционные композиции. На примере данного исследования показана возможность определения изомерного состава широкого спектра инсектицидных субстанций при помощи метода ОФ ВЭЖХ, на оборудовании, доступном большому кругу исследовательских и производственных организаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельников Н.Н. Пестициды. Химия, технология и применение. – М.: «Химия», 1987. – 712 с.
2. Naumann K. Chemistry of plant protection. – Heidelberg: Springer-Verlag. V. 4: Synthetic pyrethroid insecticides: structure and properties, 1990. – 241 p.
3. Рославцева С.А. Резистентность к инсектоакарицидам членистоногих, имеющих эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое значение. – М.: «Компания Спутник», 2006. – 129 с.
4. Thacker J.R.M. An introduction to arthropod pest control. – Cambridge: Universiti Press, 2002. – 380 p.
5. Кочетов А.Н., Кузьмина Л.Г., Шестаков К.А. Пути создания новых антикоагулянтных родентицидов // Дезинфекционное дело, 2009. – № 2. – С. 68-77.
6. Liu W., Gan J., Schlenk D., Jury W.A. Enantioselectivity in environmental safety of current chiral insecticides // Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2005. – V. 102. – № 3. – P. 701-706.
7. Stereoselectivity of pesticides, biological and chemical problems. Edited by: Ariens E.J., van Rensen J.J.S., Welling W. – New York: Elsevier, 1988. – 544 p.
8. Shishovska M., Trajkovska V. HPLC-Method for determination of permethrin enantiomers using chiral β -cyclodextrin-based stationary phase // CHIRALITY, 2010. – V. 22. – P. 527- 533.
9. Liu W., Gan J.J., Qin S. Separations and aquatic toxicity of enantiomers of synthetic pyrethroid insecticides // CHIRALITY, 2005. – V. 17. – P. 127-133.
10. Дремова В.П., Путинцева Л.С. Возможности повышения эффективности дезинсекционных мероприятий // Дезинфекционное дело, 1998. – № 1. – С. 42.
11. Рославцева С.А. Пути преодоления и предотвращения резистентности тараканов к инсектицидам // РЭТ-инфо, 1999. – № 1. – С. 5-6.
12. Костина М.Н. Основные направления совершенствования дезинсекционных мероприятий на современном этапе // Дезинфекционное дело, 2003. – № 1. – С. 50-58.
13. Ткачев А.В. Пиретроидные инсектициды – аналоги природных защитных веществ растений // Соросовский образовательный журнал, 2004. – Т. 8. – № 2. – С. 56–63.
14. Teicher H.B., Kofoed-Hansen B., Jacobsen N. Insecticidal activity of the enantiomers of fipronil // Pest Managm. Sci., 2003. – V. 59. – P. 1273-1275.

15. Nishii Y., Maruyama N., Wakasugi K., Tanabe Y. Synthesis and stereostructure–activity relationship of three asymmetric center pyrethroids: 2-methyl-3-phenylcyclopropyl-methyl 3-phenoxybenzyl ether and cyanohydrin ester // *Bioorg. & Med. Chem.*, 2001. – V. 9. – P. 33-39.
16. Мирзабекова Н.С., Кузьмина Н.Е., Лукашов О.И. и др. Синтез и биологическая активность аналогов перметриновой кислоты, содержащих различные заместители во втором положении циклопропанового кольца // *Журн. Орган. Химии*, 2008. – Т. 44. – № 8. – С. 1153-1163.
17. Мирзабекова Н.С., Кузьмина Н.Е., Лукашов О.И. и др. Синтез и биологическая активность аналогов перметрина, содержащих различные заместители в положении 2 циклопропанового кольца // *Журн. Орган. Химии*, 2009. Т. 49. № 3. С. 367 – 371.
18. de Alvarenga E.S., Carneiro V.M. T., Resende G.C. et al. Synthesis and insecticidal activity of an oxabicyclic lactone and novel pyrethroids // *Molecules*, 2012. – V. 17. – P. 13989-14001.
19. Mao C.-H., Wang K.-L., Wang Z.-W. Synthesis and insecticidal evaluation of novel N'-tert-butyl-N'-substitutedbenzoyl-N-5-chloro-6-chromanecarbohydrazide derivatives // *Bioorg. & Med. Chem.*, 2008. – V. 16. – № 1. – P. 488-494.
20. Bloomquist J.R., Payne G.T., Kinne L., Lyga J., Leong D., Nicholson R.A. Toxicity and mode of action of benzhydropiperidines and related compounds in insects // *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2002. – V. 73. – № 1. – P. 18-26.
21. Thorn R.S., Weick J. Effects of acute sublethal exposure to coumaphos or diazinon on acquisition and discrimination of odor stimuli in the Honey Bee (*Hymenoptera: Apidae*) // *J. Economic Entomology*, 2002. – V. 95. – № 2. – P. 227-236.
22. Kang S.Y., Lee K.Y., Sung S.H., Park M.J., Kim Y.C. Coumarins isolated from *Angelica gigas* inhibit acetylcholinesterase: structure-activity relationships // *J. Nat. Prod.* 2001, – V. 64. – № 5. – P. 683-685.
23. de Paula V.F., de A Barbosa L.C., Demuner A.J. Synthesis and insecticidal activity of new amide derivatives of piperine // *Pest Manag. Sci.*, 2000. – V. 56. – P. 168-174.
24. Liu M., Wang Y., Wangyang W.-Z. et al. Design, synthesis, and insecticidal activities of phthalamides containing a hydrazone substructure // *J. Agric. Food Chem.*, 2010. – V. 58. – № 11. – P. 6858-6863.
25. Yu H., Qin Z., Dai H., Zhang X., Qin X., Wang T., Fang J. Synthesis and insecticidal activity of N-cyano 2-(substituted amino) ethyl methyl sulfoximine derivatives // *ARKIVOC*, 2008. – V. 16. – P. 99-109.
26. Liu Y.-X., Wei X.-C., Li Y.-Q., Yang N., Wang Q.-M. Design, synthesis and acaricidal/insecticidal activities of etoxazole analogues // *New J. Chem.*, 2013. – V. 37. – P. 1803-1810.
27. Chai B., Qian X., Cao S., Liu H., Song G. Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazole derivatives // *ARKIVOC*, 2003. – V. 2. – P. 141-145.
28. Tephem S., Slank C. Liquid chromatographic method for determination of cyfluthrin in technical and formulated products // *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 1990. – V. 73. – № 4. – P. 595-598.
29. Leicht W., Fuchs R., Londershausen M. Stability and biological activity of cyfluthrin isomers // *Pestic Sci.*, 1996. – V. 48. – № 4. – P. 325-332.
30. Doi T., Sakaue S., Horiba M. Analysis of D-phenothrin and its optical isomers in technical preparations and formulations // *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 1985. – V. 68. – № 5. – P. 911-916.
31. Naobumi O., Hajimu K., Reiko K. Enantiomer separation of pyrethroid insecticides by high performance liquid chromatography with chiral stationary phase // *J Chromatogr.*, 1990. – V. 515. – P. 441-450.
32. Yu Y. Separating and determining cypermethrin optical isomer with GC/MS // *J. Chin. Mass Spectrom. Soc.*, 2000. – V. 21. – № 3–4. – P. 23-24.
33. Maguire R. Chemical and photo chemical isomerization of deltamethrin // *J. Agric. Food. Chem.*, 1990. – V. 38. – P. 1613-1617.
34. Dondi M., Flieger M., Olsovska J., Polcaroa C., Sinibaldi M. High-performance liquid chromatography study of the enantiomer separation of chrysanthemic acid and its analogous compounds on a terguride-based stationary phase // *J. Chromatogr.*, 1999. – V. 859 (A). – P. 133-142.
35. Кочетов А.Н., Шестаков К.А., Шпилевский Г.М., Кузьмина Л.Г. Особенности определения содержания замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов в дезинфекционных средствах и фарм-препаратах // *Химико-фармацевтический журнал*, 2013. – Т. 47. – № 2. – С. 41-50.
36. Р 4.2.2643-10. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 615 с.
37. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов. – М.: ЦИОРИД Биор, 1998. – 150 с.
38. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов. – М.: Экспресспринт, 2002. – 156 с.
39. Махнева Т.В., Чепко В.И., Захарченко А.В. и др. Вклад отечественных производителей средств дезинфекции, дезинсекции и дератизации в развитие дезинфекционного дела в Российской Федерации // *Дезинфекционное дело*, 2006. – № 3. – С. 17-22.
40. Guzsvány V., Csanádi J., Gaál F. NMR Study of the influence of pH on the persistence of some neonicotinoids in water // *Acta Chim. Slov.*, 2006. – V. 53. – P. 52-57.
41. Acetamidrid, 98% (HPLC), may contain various amount of (Z) isomer. Available at: http://www.aksci.com/item_detail.php?cat=69180 (Accessed 27 December 2015).
42. Glaser R., Adin I., Ovadia D., Mendler E., Drouin M. Solid-state structure determination and solution-state NMR characterization of the (2R,4R)/(2S,4S)- and (2R,4S)/(2S,4R)-diastereomers of the agricultural fungicide propiconazole, the (2R,4S)/(2S,4R)-symmetrical triazole constitutional isomer, and a ditriazole analogue // *Struct. Chem.*, 1995. – V. 6. – № 3. – P. 145-156.
43. Guidelines for the design of chromatographic analytical methods intended for CIPAC collaborative study. Available at: <http://www.cipac.org/document/Guidance%20Documents/gclcmeth.pdf> (Accessed 27 December 2015).
44. Сычев К.Ю. Оформление методик высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в соответствии с международными рекомендациями // *Аналитика*, 2012. – Т. 2. – № 3. – С. 60-66.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Носикова Любовь Анатольевна – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и технологии редких и рассеянных элементов и наноразмерных композиционных материалов МИТХТ им. М.В. Ломоносова; старший научный сотрудник ИФХЭ РАН

Кочетов Александр Николаевич – кандидат химических наук, химик-аналитик Испытательной аналитической лаборатории ЗАО «МЕТТЭМ-Технологии»; тел.: (985) 477-95-33, e-mail: kochchem@mail.ru

THE POSSIBILITY OF ESTABLISHING ISOMERIC COMPOSITION OF ACTIVE SUBSTANCES IN INSECTICIDE COMPOSITIONS

L.A. Nosikova^{1,2}, A.N. Kochetov³

¹Department of Chemistry and Technology of Rare and trace elements and of nanoscale composite materials, Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies;

86 prospect Vernadskogo, Moscow, 119571 Russian Federation;

²A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences (IPCE RAS);

31 Leninsky prospect, Moscow 119071, Russian Federation;

³Chemical-analytical laboratory, «METTEM-Technology»;

3 Parkovaya str., Balashikha, 143900, Russian Federation.

Height insect resistance requires increasing the effectiveness of insecticides. Preparation of the maximum possible effective insecticidal compositions by increasing the proportion of active isomers in the composition of substances by the use of modern synthesis or purification schemes latter. The possibility of determining the isomeric composition of some of insecticidal substances main subgroups of disinfectants (pyrethroids, phenylpyrazoles, neonicotinoids and triazoles) by HPLC and GC. Propose customized circuit of the sample preparation and analysis by RP-HPLC isocratic on trivial (non-chiral) stationary phase with UV detection model solutions and test tracks to determine the isomer composition of the basic substances used in the implementation of activities under the «pest control». It was found that the most universal solvent for the preparation of model solutions are based on the system of chloroform and isopropanol. For derivatives pyrethroid series (cypermethrin and permethrin), the optimal mode determination/detection of geometrical isomers (*cis*-, *trans*-) both individual substances or as part of a model-based compositions seven homologues. For a homologous series of triazole derivative propiconazole able to pick up mode determining geometric isomers, but in this case the most active optical forms are distributed uniformly both in *cis*- and in *trans*- forms. Definition of the isomeric composition of the other investigated derivatives interfere with how the flow of internal molecular processes (tautomeric transformations for the substance acetamiprid), and external factors, for example, as a consequence of lack of effectiveness of the chromatographic system and the absence of a compelling reason for the interpretation of optical isomers substance fipronil only on data a UV detector. Doubling the analytical signal recorded on the chromatogram substance alpha-cypermethrin, which allows in this case to interpret the most active optical isomer of the substance. Overall, this study shows the possibility of determining the composition of the isomer a wide range of insecticidal substances by means of RP-HPLC method, the equipment, available to a larger range of research and industrial organizations, which can be claimed at the incoming inspection of insecticidal substances (assessment of suppliers).

Key words: pyrethroids insecticides, substances, cypermethrin, permethrin, fipronil, acetamiprid, propiconazole, isomeric composition, *cis*-, *trans*-, RP-HPLC, «pest control».

REFERENCES

1. Mel'nikov N.N. *Pestitsidy. Khimiya, tekhnologiya i primeneniye* [Pesticides. Chemistry, technology and application.]. Moscow: «Khimiya», 1987, 712 p.
2. Naumann K. *Chemistry of plant protection*. Heidelberg: Springer-Verlag, V. 4: Synthetic pyrethroid insecticides: structure and properties, 1990, 241 p.
3. Roslavtseva S.A. *Rezistentnost' k insektoakaritsidam chlenistonogikh, imeyushchikh epidemiologicheskoe i sanitarno-gigienicheskoe znachenie* [Resistance to insektoakaritsida of the arthropods having epidemiological and sanitary and hygienic value]. Moscow: Kompaniya «Sputnik+», 2006, 129 p.
4. Thacker J.R.M. *An introduction to arthropod pest control*. Cambridge: Universiti Press, 2002, 380 p.
5. Kochetov A.N., Kuz'mina L.G., Shestakov K.A. Puti sozdaniya novykh antikoagulyantnykh rodentitsidov [Ways of creation of new anticoagulant rodenticides]. *Dezinfektsionnoe delo – Disinfection affairs*, 2009, no. 2, pp. 68–77.
6. Liu W., Gan J., Schlenk D., Jury W.A. Enantioselectivity in environmental safety of current chiral insecticides. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2005, vol. 102, no. 3, pp. 701–706.
7. *Stereoselectivity of pesticides, biological and chemical problems*. Edited by: Ariens E.J., van Rensen J.J.S., Welling W. New York: Elsevier, 1988, 544 p.
8. Shishovska M., Trajkovska V. HPLC-Method for determination of permethrin enantiomers using chiral β -cyclodextrin-based stationary phase. *CHIRALITY*, 2010, vol. 22, pp. 527–533.
9. Liu W., Gan J.J., Qin S. Separations and aquatic toxicity of enantiomers of synthetic pyrethroid insecticides. *CHIRALITY*, 2005, vol. 17, pp. 127–133.
10. Dremova V.P., Putintseva L.S. Vozmozhnosti povysheniya effektivnosti dezinfektsionnykh meropriyatiy [Possibilities of increase of efficiency of disinsection actions]. *Dezinfektsionnoe delo – Disinfection affairs*, 1998, no. 1, pp. 42.
11. Roslavtseva S.A. Puti preodoleniya i predotvrashcheniya razvitiya rezistentnosti tarakanov k insektsidam [Ways of overcoming and prevention of development of resistance of cockroaches to insecticides]. *RET-info – RAT-Info*, 1999, no. 1, pp. 5–6.
12. Kostina M.N. Osnovnye napravleniya sovershenstvovaniya dezinfektsionnykh meropriyatiy na sovremennom etape [The basic directions of disinsection improvement at the present stage]. *Dezinfektsionnoe delo – Disinfection affairs*, 2003, no. 1, pp. 50–58.
13. Tkachev A.V. Piretroidnye insektsidy analogi prirodnykh zashchitnykh veshchestv rasteniy [Pyrethroids insecticides – analogs of natural protective substances of plants]. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal – Soros Education Journal*, 2004, vol. 8, no. 2, pp. 56–63.
14. Teicher H.B., Kofoed-Hansen B., Jacobsen N. Insecticidal activity of the enantiomers of fipronil. *Pest Managm. Sci.*, 2003, vol. 59, pp. 1273–1275.
15. Nishii Y., Maruyama N., Wakasugi K., Tanabe Y. Synthesis and stereostructure–activity relationship of three asymmetric center pyrethroids: 2-methyl-3-phenylcyclopropyl-methyl

- 3-phenoxybenzyl ether and cyanohydrin ester. *Bioorg. & Med. Chem.*, 2001, vol. 9, pp. 33-39.
16. **Mirzabekova N.S., Kuz'mina N.E., Lukashov O.I.** i dr. Sintez i biologicheskaya aktivnost' analogov permetrinovoy kisloty, sodержashchikh razlichnye zamestiteli vo vtorom polozenii tsiklopropanovogo kol'tsa [Synthesis and biological activity of the analogs of permethrinic acid containing various deputies in the second provision of a cyclopropane ring]. *Zhurnal organicheskoy khimii – Journal of organic chemistry*, 2008, vol. 44, no. 8, pp. 1153-1163.
 17. **Mirzabekova N.S., Kuz'mina N.E., Lukashov O.I.** i dr. Sintez i biologicheskaya aktivnost' analogov permetrina, sodержashchikh razlichnye zamestiteli v polozenii 2 tsiklopropanovogo kol'tsa [Synthesis and biological activity of the analogs of permethrin containing various deputies in the second provision of a cyclopropane ring]. *Zhurnal organicheskoy khimii – Journal of organic chemistry*, 2009, vol. 49, no. 3, pp. 367-371.
 18. **de Alvarenga E.S., Carneiro V.M. T., Resende G.C. et al.** Synthesis and insecticidal activity of an oxabicyclic lactone and novel pyrethroids. *Molecules*, 2012, vol. 17, pp. 13989-14001.
 19. **Mao C.-H., Wang K.-L., Wang Z.-W.** Synthesis and insecticidal evaluation of novel N'-tert-butyl-N'-substitutedbenzoyl-N-5-chloro-6-chromanecarbohydrazide derivatives. *Bioorg. & Med. Chem.*, 2008, vol. 16, no. 1, pp. 488-494.
 20. **Bloomquist J.R., Payne G.T., Kinne L., Lyga J., Leong D., Nicholson R.A.** Toxicity and mode of action of benzhydropiperidines and related compounds in insects. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 2002, vol. 73, no. 1, pp. 18-26.
 21. **Thorn R.S., Weick J.** Effects of acute sublethal exposure to coumaphos or diazinon on acquisition and discrimination of odor stimuli in the Honey Bee (Hymenoptera: Apidae). *J. Economic Entomology*, 2002, vol. 95, no. 2, pp. 227-236.
 22. **Kang S.Y., Lee K.Y., Sung S.H., Park M.J., Kim Y.C.** Coumarins isolated from Angelica g igas inhibit acetylcholinesterase: structure-activity relationships. *J. Nat. Prod.* 2001, vol. 64, no. 5, pp. 683-685.
 23. **de Paula V.F., de A Barbosa L.C., Demuner A.J.** Synthesis and insecticidal activity of new amide derivatives of piperine. *Pest Manag. Sci.*, 2000, vol. 56, pp. 168-174.
 24. **Liu M., Wang Y., Wangyang W.-Z. et al.** Design, synthesis, and insecticidal activities of phthalamides containing a hydrazone substructure. *J. Agric. Food Chem.*, 2010, vol. 58, no. 11, pp. 6858-6863.
 25. **Yu H., Qin Z., Dai H., Zhang X., Qin X., Wang T., Fang J.** Synthesis and insecticidal activity of N-cyano 2-(substituted amino) ethyl methyl sulfoximine derivatives. *ARKIVOC*, 2008, vol. 16, pp. 99-109.
 26. **Liu Y.-X., Wei X.-C., Li Y.-Q., Yang N., Wang Q.-M.** Design, synthesis and acaricidal/insecticidal activities of etoxazole analogues. *New J. Chem.*, 2013, vol. 37, pp. 1803-1810.
 27. **Chai B., Qian X., Cao S., Liu H., Song G.** Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazole derivatives. *ARKIVOC*, 2003, vol. 2, pp. 141-145.
 28. **Tephem S., Slank C.** Liquid chromatographic method for determination of cyfluthrin in technical and formulated products. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 1990, vol. 73, no. 4, pp. 595-598.
 29. **Leicht W., Fuchs R., Londershausen M.** Stability and biological activity of cyfluthrin isomers. *Pestic Sci.*, 1996, vol. 48, no. 4, pp. 325-332.
 30. **Doi T., Sakaue S., Horiba M.** Analysis of D-phenothrin and its optical isomers in technical preparations and formulations. *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, 1985, vol. 68, no. 5, pp. 911-916.
 31. **Naobumi O., Hajimu K., Reiko K.** Enantiomer separation of pyrethroid insecticides by high performance liquid chromatography with chiral stationary phase. *J Chromatogr.*, 1990, vol. 515, pp. 441-450.
 32. **Yu Y.** Separating and determining cypermethrin optical isomer with GC/MS. *J. Chin. Mass Spectrom. Soc.*, 2000, vol. 21, no. 3-4, pp. 23-24.
 33. **Maguire R.** Chemical and photo chemical isomerization of deltamethrin. *J. Agric. Food. Chem.*, 1990, vol. 38, pp. 1613-1617.
 34. **Dondi M., Flieger M., Olsovska J., Polcaroa C., Sinibaldi M.** High-performance liquid chromatography study of the enantiomer separation of chrysanthenic acid and its analogous compounds on a terguride-based stationary phase. *J. Chromatogr.*, 1999, vol. 859 (A), pp. 133-142.
 35. **Kochetov A.N., Shestakov K.A., Shpilevskiy G.M., Kuz'mina L.G.** Osobennosti opredeleniya sodержaniya zameshcheniykh v tret'em polozenii 4-gidroksikumarinov v dezinfektsionnykh sredstvakh i farmpreparatakh [Features of definition of the maintenance of 4-hydroxy coumarins replaced in the third situation in disinfectants and pharmaceuticals]. *Khimikofarmatsevticheskiy zhurnal – Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2013, vol. 47, no. 2, pp. 41-50.
 36. **R 4.2.2643-10. Metody laboratornykh issledovaniy i ispytaniy dezinfektsionnykh sredstv dlya otsenki ikh effektivnosti i bezopasnosti** [Methods of laboratory researches and tests of disinfectants for assessment of their efficiency and safety. Management P 4.2.2643-10]. Moscow: Federal centre of hygiene and epidemiology of Rosпотrebnadzor, 2010, 615 p.
 37. **Kreyngol'd S.U. Prakticheskoe rukovodstvo po khimicheskoy analizu dezinfektsionnykh preparatov** [Practical guidance according to the chemical analysis of disinfection preparations]. Moscow: TsIORID Bior, 1998, 150 p.
 38. **Kreyngol'd S.U. Prakticheskoe rukovodstvo po khimicheskoy analizu dezinfektsionnykh preparatov** [Practical guidance according to the chemical analysis of disinfection preparations]. Moscow: Ekspressprint, 2002, 156 p.
 39. **Makhneva T.V., Chepko V.I., Zakharchenko A.V., Chijov A.I., Dubinski D.Yu., Ryabov V.V., Kolomnikov G.I., Kudriavtseva E.E., Iljin I.Yu., Topolyanski B.E., Novikov V.S., Pomogaeva L.S., Kurshin D.A., Suslo M.A., Chuevi P.** Vklad otechestvennykh proizvoditeley sredstv dezinfektsii, dezinfektsii i deratizatsii v razvitie dezinfektsionnogo dela v Rossiyskoy Federatsii [Deposit of producers means of disinfection, disinsection and deratization in development of disinfection means of Russian Federation]. *Dezinfektsionnoe delo – Disinfection affairs*, 2006, no. 3, pp. 17-22.
 40. **Guzsvány V., Csanádi J., Gaál F.** NMR Study of the influence of pH on the persistence of some neonicotinoids in water. *Acta Chim. Slov.*, 2006, vol. 53. R. 52-57.
 41. **Acetamidrid, 98% (HPLC), may contain various amount of (Z) isomer.** Available at: http://www.aksci.com/item_detail.php?cat=69180 (Accessed 27 December 2015).
 42. **Glaser R., Adin I., Ovodja D., Mendler E., Drouin M.** Solid-state structure determination and solution-state NMR characterization of the (2R,4R)/(2S,4S)- and (2R,4S)/(2S,4R)-diastereomers of the agricultural fungicide propiconazole, the (2R,4S)/(2S,4R)- symmetrical triazole constitutional isomer, and a ditriazole analogue. *Struct. Chem.*, 1995, vol. 6, no. 3. R. 145-156.
 43. **Guidelines for the design of chromatographic analytical methods intended for CIPAC collaborative study.** Available at: <http://www.cipac.org/document/Guidance%20Documents/gclcmeth.pdf> (Accessed 27 December 2015).
 44. **Sychev K.Yu.** Oformlenie metodik vysokoeffektivnoy zhidkostnoy khromatografii (VEZhKh) v sootvetstviy s mezhdunarodnymi rekomendatsiyami [Registration of techniques of a highly effective liquid chromatography according to the international recommendations]. *Analitika – Analytics*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 60-66.

AUTHORS

Nosikova Lyubov' Anatol'evna – Candidate of Chemistry Science, Associate Professor of Department of Chemistry and Technology of Rare and Trace Elements and Nanoscale Composite Materials in Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies; Senior Researcher of IPCE RAS

Kochetov Aleksandr Nikolaevich – Candidate of Chemistry Science, Analytical Chemist in Chemical-Analytical Laboratory of «METTEM-Technology»; Tel.: (985) 477-95-33, e-mail: kochchem@mail.ru