

Rodobiko Hirata

Instituto Biológico - Av. Conselheiro Rodrigues Alves, 1252 - CEP 04014-002 - Vila Mariana - São Paulo - SP

Recebido em 12/9/94; aceito em 10/2/95

The biological activity of pyrethroids has a close relationship with the stereochemistry of their molecules. Knowledge of how structure modifies the insecticidal activity has a great practical importance, allowing the development of pyrethroids having high biological potential, adequate photostability and selectivity between pests and beneficial species. Commercially available photostable pyrethroids containing the most active isomer(s) are effective in the field at low rates, which is important for users safety and environmental protection.

Keywords: pyrethroids; chemical structure; insecticidal potential.

1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da civilização os insetos têm-se constituído em um dos mais sérios problemas para o homem. O controle químico para combater os agentes biológicos prejudiciais à agropecuária e saúde pública foi um dos primeiros a ser utilizado e continua até hoje. Um inseticida conhecido desde o primeiro século da era cristã, como atesta o célebre livro chinês "CHOU LI", era o piretro¹, extraído das flores do *Chrysanthemum cinerariaefolium*. Até a II Guerra Mundial, o piretro, a rotenona e a nicotina eram os principais produtos de origem vegetal utilizados no controle de insetos. As descobertas do inseticida DDT em 1939² e do herbicida 2,4-D em 1942³, causaram uma revolução na agricultura, exemplificando para o homem a possibilidade de se sintetizar compostos para o controle de pragas. Realmente, menos de uma década após essas descobertas, um notável desenvolvimento no campo dos pesticidas sintéticos permitiu a substituição dos inseticidas naturais: nascia, então, uma nova ciência - a da proteção às plantas. Entretanto, em 1962 surgiu a publicação "Silent Spring", de Rachel Carson⁴, que criticava os pesticidas sintéticos e recomendava o uso do piretro, por ser um inseticida natural praticamente atóxico para o homem e com baixo potencial para causar contaminação ambiental. Embora os pareceres de Carson fossem parcialmente contestados por Whitten⁵, pode-se dizer que a sua obra foi o marco da história moderna do piretro, contribuindo para a retomada do interesse por esse inseticida natural.

Neste trabalho pretendemos focalizar alguns aspectos dos piretróides, enfatizando principalmente o seu desenvolvimento baseado em estudos da relação estrutura-atividade.

2. O PIRETRO

O piretro de uso comercial, *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Vis)⁶, pertence à família das Compostas, sendo muito semelhante à margarida comum. O uso de suas flores (Figura 1)⁷ para a extração de inseticida originou-se na Pérsia, hoje Irã, onde o pó de piretro era conhecido como pó da Pérsia. Vários autores concordam que esse inseticida foi introduzido na Europa no início do século XIX por um mercador da Armênia conhecido por Juntikoff, que descobriu o segredo de sua preparação^{8,9}. Antes da I Guerra Mundial, quase todo o piretro era produzido na Dalmácia¹⁰. Atualmente, existem

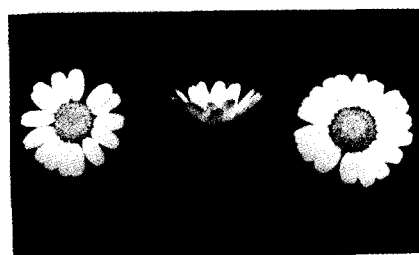


Figura 1. Flores do *Chrysanthemum cinerariaefolium* usadas para a extração do piretro.

grandes áreas de seu cultivo em regiões de altas altitudes como Quênia, Tanzânia e Equador; no Brasil as áreas de sua produção situam-se nas regiões do extremo sul.

3. AS PIRETRINAS NATURAIS

O extrato de piretro, uma vez livre de pigmentos, é denominado piretrina⁸. Os seus componentes inseticidas, conhecidos por piretrinas ou piretróides¹¹, são ésteres dos ácidos crisantêmico e pirétrico com os álcoois piretrolona, cinerolona e jasmolona (ciclopentenolonas). Os crisantematos compreendem a piretrina I, a cinerina I e a jasmolina I, e formam a fração piretrinas I, enquanto que a piretrina II, a cinerina II e a jasmolina II são piretratos e pertencem à fração piretrinas II⁶. As estruturas químicas desses seis ésteres são mostradas na figura 2.

Embora sejam conhecidas cerca de 2000 espécies de plantas com propriedades inseticidas, comercialmente somente algumas, como aquelas contendo piretrinas, rotenona ou nicotina, foram usadas como fonte de inseticidas¹². Economicamente, o mais importante dos produtos vegetais usado no controle de insetos foram as piretrinas, que se constituíram no inseticida ideal devido a suas propriedades como: amplo espectro de atividade, ação rápida e eficiente em doses baixas, praticamente atóxicas para mamíferos por rotas normais de aplicação, e baixo poder residual.

Na planta, os piretróides são estabilizados por antioxidantes como o ácido tânico e a hidroquinona¹³; são, porém, instáveis ao ar e à luz, o que limita a sua utilização no combate às pragas de campo.

Numa tentativa de obter compostos inseticidas com propriedades adequadas, uma das linhas de pesquisa está relacionada com o planejamento de produtos que tenham como protótipo moléculas de origem natural. Uma análise das extremidades nas

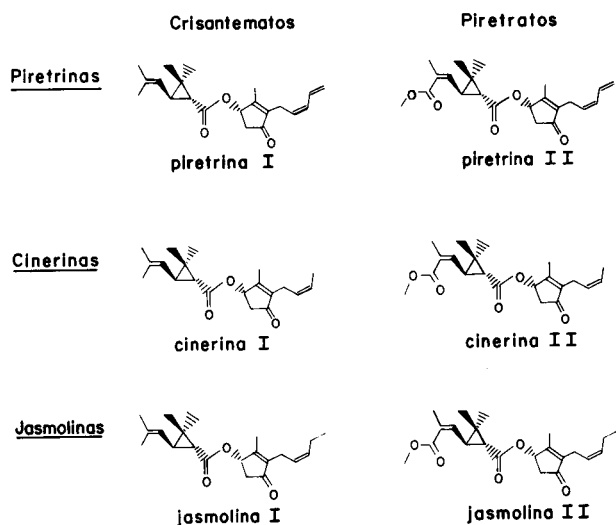


Figura 2. Estruturas dos constituintes inseticidas do extrato de piretro.

estruturas das piretrinas (Figura 2) evidencia a possibilidade de se poder alterar a bioatividade por modificações estruturais em suas moléculas.

Tornou-se, então, evidente que o planejamento de análogos das piretrinas deveria combinar atividade biológica crescente com aumento de estabilidade, para adequá-los ao uso agrícola. É claro que a baixa toxicidade dos piretróides naturais para os mamíferos deveria ser mantida ou mesmo diminuída nos seus análogos sintéticos.

4. PIRETRÓIDES SINTÉTICOS

Sob o prisma anteriormente descrito foi que surgiram os piretróides sintéticos, descobertos através de intensa pesquisa sobre as exigências estruturais para a bioatividade da piretrina I, o mais ativo constituinte do extrato de piretro. Comparadas às outras moléculas naturais, as estruturas químicas das piretrinas são mais simples e, ainda, o fato de suas moléculas serem constituídas por duas subunidades estruturais, uma ácida e outra alcoólica, tem possibilitado a elaboração de sínteses menos complicadas do que aquelas envolvendo moléculas complexas. Um exemplo destas últimas é a azadiractina (Figura 3)¹⁴, um potente inseticida natural e que, no entanto, não serviu como protótipo para o planejamento de derivados sintéticos devido às dificuldades para a elaboração de sínteses economicamente viáveis¹⁵.

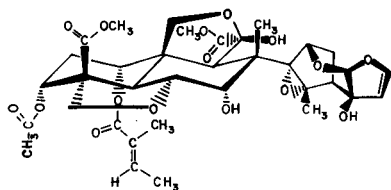


Figura 3. Estrutura da azadiractina, um inseticida natural.

O desenvolvimento dos piretróides sintéticos pode ser enquadrado na sequência clássica: observação da atividade em um extrato natural, isolamento e identificação de compostos ativos, e aumento de atividade nos análogos sintetizados¹⁶. Acrescente-se, ainda, que no caso dos piretróides, almeja-se também atingir uma fotoestabilidade satisfatória.

A otimização estrutural das piretrinas começou praticamente nos meados deste século, e o principal desenvolvimento

neste campo, baseado no protótipo piretrina I, foi conseguido por modificações isotéricas* em sua molécula¹⁷.

4.1 Piretróides Sintéticos Fotolábeis

Um passo significativo no estudo dos piretróides sintéticos foi a síntese do ácido crisantêmico por Campbell e Harper¹⁸; porém, o primeiro grande avanço neste campo foram as verdadeiras preparações de ciclopentenonas conduzidas por Schechter¹⁹ que, em 1949, obteve a aletrina, o primeiro piretróide sintético comercialmente importante. Diferentemente do que ocorre nas piretrinas naturais, onde cada um dos seis ésteres está presente na configuração mais ativa (Figura 2), a aletrina, obtida por síntese orgânica clássica é uma mistura de oito estereoisômeros com diferentes graus de atividade inseticida (Figura 4)²⁰. A aletrina é instável ao ar e à luz, porém é mais estável a esses agentes que as piretrinas naturais.

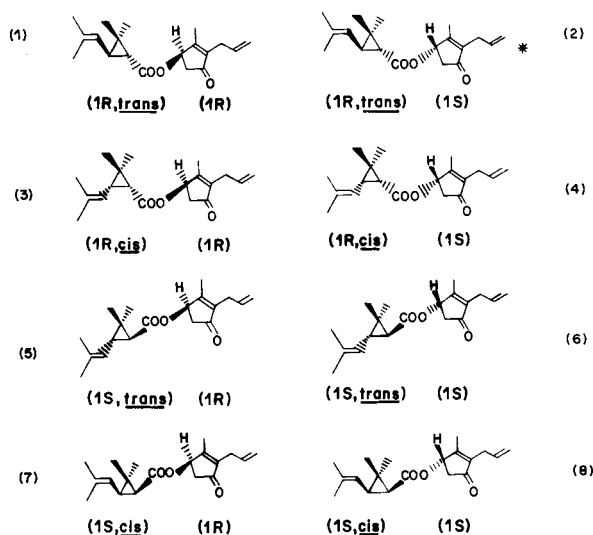


Figura 4. Estruturas dos estereoisômeros da aletrina²⁰. *S-Bioaletrina: isômero mais ativo.

Outro piretróide, obtido por Elliott²¹ em 1967, foi a resmetrina (Figura 5) que, como a aletrina, é também instável ao ar e à luz.

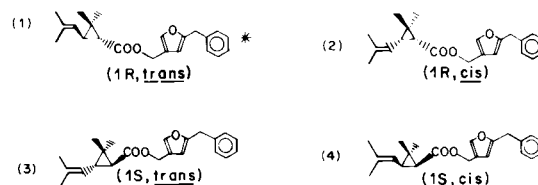


Figura 5. Estruturas dos estereoisômeros da resmetrina²². *Bioresmetrina: isômero mais ativo.

Em 1969, Itaya²³ sintetizou a fenotrina (Figura 6). A d-fenotrina, isômeros 1 e 2 na proporção estereoisomérica 1:4, é moderadamente estável ao ar e instável à luz, porém mais resistente à fotólise que a piretrina I, aletrina e resmetrina. Acrescente-se que, a introdução do grupo 3-fenoxibenzílico como subunidade estrutural alcoólica na molécula da fenotrina proporcionou uma estabilização superior às modificações feitas até então na estrutura da piretrina I. Sua síntese foi um

* Aquelas que dão origem a um composto com disposição estérica e configuração eletrônica semelhante às do composto matriz.

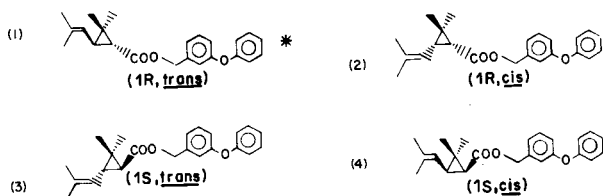


Figura 6. Estruturas dos estereoisômeros da fenotrina²⁵. *Isômero mais ativo.

marco importante no desenvolvimento dos piretróides, contribuindo para o início da era dos piretróides fotoestáveis²⁴.

4.2 Piretróides Sintéticos Fotoestáveis

A rápida evolução desta classe de piretróides se deveu à descoberta de que eles eram cerca de dez vezes mais eficientes no campo, para o controle de larvas de lepidópteros, que os mais potentes inseticidas organoclorados, organofosforados e carbamatos então conhecidos²⁶.

A permetrina, sintetizada por Elliott²⁷ em 1973, foi o primeiro piretróide desenvolvido com adequada estabilidade para uso agrícola (Figura 7).

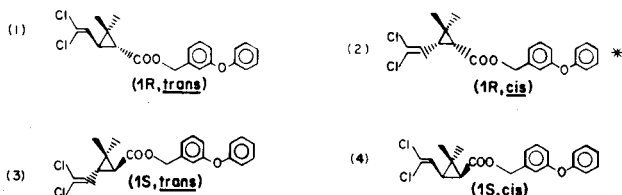


Figura 7. Estruturas dos estereoisômeros da permetrina²⁸. *Biopermetrina: isômero mais ativo.

A figura 8 mostra a ordem cronológica de preparação de piretróides por Elliott, utilizando rotas sintéticas independentes para cada inseticida, até chegar a um dos isômeros da permetrina²⁷.

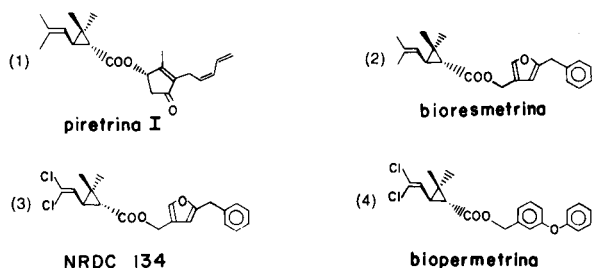


Figura 8. Modificações estruturais para a obtenção da biopermetrina.

Na figura 9 pode-se verificar que as modificações procedidas na estrutura da bioresmetrina, conduzindo à biopermetrina, provocaram principalmente um aumento da estabilidade química²⁹: a fotoestabilidade da permetrina é cerca de dez a cem vezes maior que a dos piretróides não halogenados.

Esse notável desempenho conseguido, sem perda da vantagem de segurança para o homem, mostra que modificações estruturais na piretrina I são de extrema valia na obtenção de piretróides fotoestáveis e biologicamente ativos.

Um notável piretróide fotoestável obtido por Elliott³⁰ em 1974 foi a deltametrina, um dos oito isômeros possíveis do 3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de α -ciano-3-fenoxibenzila. Em relação à permetrina (Figura 10), uma diferença marcante em sua estrutura, além da troca do cloro pelo

	Besouro da mostarda DL ₅₀ (mg kg ⁻¹)	Persistência (dias)
bioresmetrina PRODUTOS DE FOTODECOMPOSIÇÃO	0,5	<1
biopermetrina NENHUMA REAÇÃO COMPARÁVEL	0,1	>20

Figura 9. Modificações estruturais na molécula da bioresmetrina alterando a fotoestabilidade.

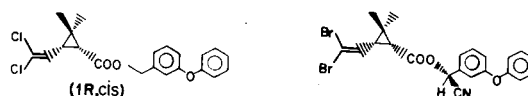


Figura 10. Comparação das moléculas permetrina (esquerda) e deltametrina ressaltando as diferenças estruturais.

bromo, é a presença do grupo ciano, em α , numa subunidade estrutural da molécula. A deltametrina mantém a mesma configuração 1R,cis do isômero mais ativo da permetrina.

Acrescente-se que, enquanto a introdução de átomos de cloro ou bromo na cadeia vinílica e a do grupo 3-fenoxibenzílico na subunidade alcoólica dos piretróides aumentam sua fotoestabilidade, a do grupo ciano modifica principalmente a atividade inseticida²⁹: a deltametrina é cerca de dez vezes mais potente que a permetrina e mil mais que a piretrina I.

Uma consequência importante sob o aspecto da sua aplicação, relacionada ao fato da deltametrina se constituir no isômero individual mais ativo, pode ser constatada na citação do próprio Elliott²⁶: "É evidentemente benéfico o uso de um único isômero, o mais ativo, se economicamente viável, para diminuir o risco de contaminação ambiental e de outros efeitos indesejáveis".

A síntese do fenvalerato por Ohno³¹ (Figura 11), foi um marco importante no desenvolvimento dos piretróides, pois, até a sua descoberta em 1976, a presença do grupo ciclopropanocarboxilato nas moléculas piretróides era considerada como estruturalmente essencial para a atividade biológica. Sua descoberta se deveu às especulações feitas de que a clivagem do anel ciclopropânico, resultando em um intermediário reativo, deveria ser uma etapa essencial na ação inseticida dos piretróides³². Realmente, o fenvalerato não possui o anel ciclopropânico em sua estrutura; e o fato desse inseticida ser

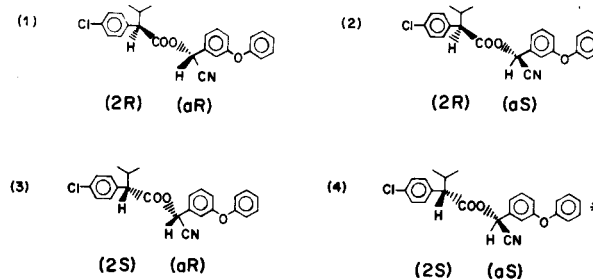


Figura 11. Estruturas dos estereoisômeros do fenvalerato³³. *Efenvalerato: isômero mais ativo.

eficiente e mostrar pouca semelhança estrutural com a piretrina I, enfatiza a importância que a busca de novas moléculas tem neste campo da Química Orgânica.

5. RELAÇÃO ESTRUTURA - ATIVIDADE EM PIRETRÓIDES

Uma década após Schechter ter sintetizado a aletrina, Barthel³⁴ fazia a seguinte citação: "Talvez, um dos aspectos mais perceptíveis e, até aqui, desanimadores dos piretróides sintéticos, tenha sido a falta de correlação entre estrutura e atividade".

Felizmente, reconhece-se atualmente que o progresso na compreensão das relações estrutura-atividade nos piretróides, depende muito mais das comparações entre as atividades biológicas dos constituintes individuais de misturas inseticidas, do que entre as de misturas inseticidas individuais²⁹. Esta observação é oportuna se considerarmos que numa mistura piretróide como a aletrina, pode haver uma diferença de até cem vezes na atividade biológica entre os seus isômeros. Ainda, a atividade inseticida individual dos componentes da mistura pode-se manifestar de maneiras diferentes, como ocorre nas piretrinas, onde a piretrina II é responsável pelo "knock-down"³⁵, enquanto a piretrina I é a que causa a morte do inseto propriamente dita³⁵.

Segundo Barlow³⁶, as exigências estruturais para provocar o "knockdown" diferem daquelas para matar. Variações na rapidez da paralisia temporária apresentadas por vários piretróides foram associadas com diferenças nas suas velocidades de penetração e destoxificação. A mudança do grupo metila para metoxycarbonila, da piretrina I para piretrina II (Figura 2), provoca um aumento na polaridade da molécula, o que certamente afetará a velocidade de penetração: isto explicaria a ação de "knockdown" apresentada pela piretrina II³⁷. Os efeitos mais prolongados, que matam os insetos, estariam relacionados com a maior lipofilia da piretrina I³⁸.

Grande número de dados experimentais mostra que nos inseticidas organofosforados³⁹ e carbamatos⁴⁰, a presença de grupos doadores ou receptores de elétrons em suas moléculas tem muita influência na atividade inseticida. Entretanto, nenhuma correlação significativa deste tipo é mencionada em relação aos piretróides⁴¹. Realmente, as relações estrutura-atividade nas duas primeiras classes de inseticidas se refletem na habilidade do composto, ou seu metabólito mais reativo, atacar a acetilcolinesterase: a reatividade química é, portanto, de importância primordial. Para os inseticidas da classe dos piretróides, que não interagem com a acetilcolinesterase, a atividade biológica depende fundamentalmente da forma molecular, sendo a reatividade química de importância secundária²⁹. Daí, a pobre relação da atividade dos piretróides com os grupos que modificam a reatividade química.

Essa diferença de comportamento parece estar relacionada com a maneira pela qual estas classes de inseticidas impedem o funcionamento das células nervosas, pois, enquanto os organofosforados e carbamatos atacam as sinapses, os piretróides atuam nos neurônios do sistema nervoso (Figura 12)⁴².

A figura 13 ilustra a similaridade nas configurações absolutas do esfenvalerato e da deltametrina⁴³. O fato do esfenvalerato possuir a estrutura da parte ácida diferente daquela da deltametrina e, apresentar modo de ação semelhante, vem fortalecer a pressuposição de que, nos piretróides, a forma tridimensional da molécula é muito importante para a manifestação da atividade biológica.

Após o estudo da relação estrutura-atividade em um grande número de análogos à piretrina I e, admitindo que a ação desses inseticidas envolve a aproximação de uma molécula intacta ao sítio ativo no sistema nervoso do inseto, Elliott e Janes¹⁶

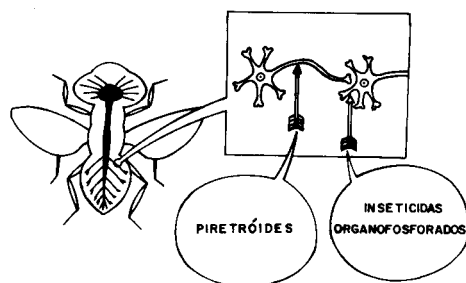


Figura 12. Regiões de atuação dos piretróides e organofosforados, sobre o sistema nervoso dos insetos.

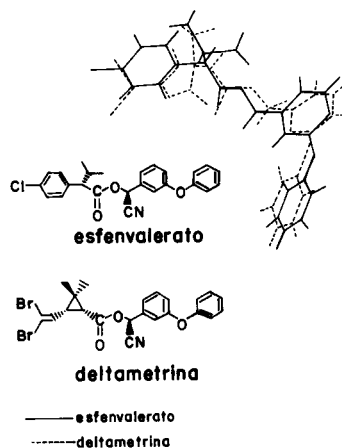


Figura 13. Similaridade nas configurações absolutas do esfenvalerato e da deltametrina.

concluíram que o mais alto potencial inseticida dos piretróides dependia da presença em suas moléculas de pelo menos dois centros quiral* com determinadas configurações (Figura 14).

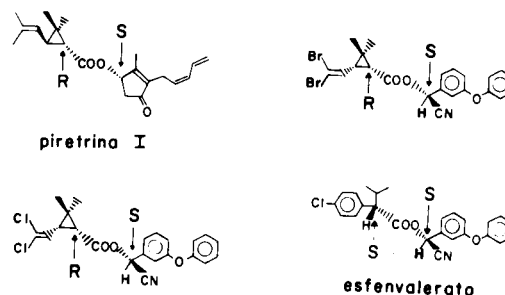


Figura 14. Configurações de centros quiral em moléculas de piretróides ativos.

Assim, para a alta atividade nos crisantematos, a configuração do C-1 do anel ciclopropânico deve ser R, e as configurações do C-1 e C-α, respectivamente da subunidade estrutural ciclopentenolônica e α-ciano-3-fenoxibenzilica, devem ser S. Observe-se, ainda, que essas configurações são as mesmas que as encontradas nas piretrinas naturais, como exemplifica a piretrina I, onde cada um dos seis ésteres se encontra na sua forma mais ativa (Figura 2). Ainda, na figura 14 nota-se, também, que nos piretróides do tipo fenvalerato, o seu isômero mais

* Paralisia imediata e temporária, após a qual o inseto se recupera.

* Segundo Alencastro e Wircker, em *Química Nova* (1984), 7(3), 150, quando dois centros não são imagem especular um do outro, como no presente caso, sugere-se o uso do termo quiral no singular.

ativo apresenta o carbono equivalente ao C-1 dos crisantematos, com a configuração S. Porém, tanto nesta configuração do fenvalerato como na R dos crisantematos, o grupo dimetila geminado pode ocupar a mesma posição espacial na molécula, como se verifica na figura 15, comparando-se as fórmulas estruturais do esfenvalerato com a da deltametrina. Como a ausência dos grupos metila no anel ciclopropânico dos crisantematos e a do grupo isopropila nos piretróides do tipo fenvalerato tem levado a compostos menos ativos, a presença deles e em posições apropriadas nas moléculas parece ter uma função bem definida na ação inseticida desses compostos³⁶.

Na tabela 1 estão condensados os dados de atividade inseticida relativa, obtidos por Elliott e Janes⁴¹ em estudos de correlação estrutura-atividade em piretróides.

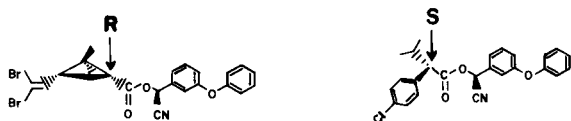
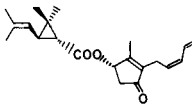
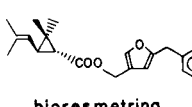
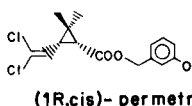
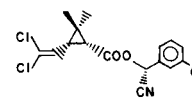
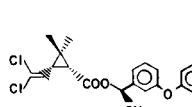
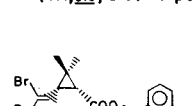


Figura 15. Estruturas da deltametrina (esquerda) e esfenvalerato, mostrando uma coincidência na posição espacial dos dimetilas geminados.

Tabela 1. Atividades relativas* de alguns piretróides para duas espécies de insetos.

	Mosca doméstica	Besouro da mostarda
 piretrina I	2	160
 bioresmetrina	100	100
 (1R,cis)-permetrina	180	270
 (1R,cis,αR)-cipermetrina	65	140
 (1R,cis,αS)-cipermetrina	1900	4400
 deltametrina	1900	3700

* Relação entre as DL₅₀, da bioresmetrina (tomada como referência) e a do piretróide.

Pode-se constatar a influência que a configuração S do C-α confere aos piretróides, verificando-se as altas atividades inseticidas da (1R,cis,αS)-cipermetrina e da deltametrina. Porém, quando o grupo ciano se liga ao mesmo centro quiral com configuração R, o seu efeito é o oposto, a ponto de sua ausência na molécula ser mais vantajosa para a atividade, como se constata comparando-se o potencial inseticida da (1R,cis)-permetrina, sem o grupo ciano, com a da (1R,cis,αR)-cipermetrina. Essas diferenças no potencial inseticida relativo podem estar relacionadas com um grupo apropriadamente orientado no C-α, com configuração S, que permitiria uma ligação de complementaridade mais forte com um receptor quiral.

Considerando agora a atividade biológica dos piretróides para os mamíferos, é de interesse que seu potencial tóxico seja o mais baixo possível. Quando comparados com outras classes de inseticidas, os piretróides, naturais ou sintéticos, possuem essa característica desejável, como se observa na tabela 2. Uma análise dos seus dados mostra que os piretróides, mais do que qualquer outra classe de inseticidas, apresentam uma favorável seletividade entre insetos e mamíferos: esta é uma de suas propriedades mais importantes¹⁶.

Tabela 2. Comparação das toxicidades de classes de inseticidas.

	Insetos (mg.kg ⁻¹)	Ratos (mg.kg ⁻¹)	Fator de seletividade*
Carbamatos	2,8	45	16
Organofosforados	2,0	67	33
Organoclorados	2,6	230	91
Piretróides	0,45	2000	4500

* Relação entre as DL₅₀, de ratos e insetos, indicativa da segurança relativa de uma classe de inseticida.

Segundo Casida⁴⁴, é muito provável a existência nas espécies e linhagens, de diferenças marcantes na configuração e sensibilidade dos sítios alvo que interagem com os piretróides. Assim, os sistemas nervosos dos mamíferos e dos insetos podem mostrar sensibilidades bem diferentes ou semelhantes em relação a um dado piretróide. Como consequência de variações estruturais nas moléculas dos piretróides, podem ocorrer mudanças não só na seletividade, mas também no tipo de ação e no sítio de ataque do inseticida.

A seletividade dos piretróides é conferida mais por diferença na sua velocidade de biodegradação por espécies diferentes, do que por variações nos sítios de ataque metabólico em diferentes espécies. Essas considerações mostram que os piretróides mais seletivos devem ser altamente tóxicos para os insetos, pouco ativos em relação aos mamíferos e biodegradados rapidamente por estes, porém não por aqueles.

A baixa toxicidade dos piretróides para os mamíferos está relacionada com sua rápida degradação metabólica e uma presumível absorção incompleta pelo trato gastrointestinal⁴⁵. O processo degradativo deve-se à presença, em suas moléculas, de pontos susceptíveis à oxidação e hidrólise⁴⁶, como exemplificado na figura 16, para o fenvalerato⁴⁷.

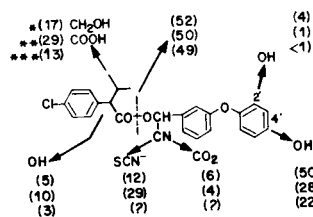


Figura 16. Pontos sensíveis ao ataque metabólico, no fenvalerato: *rato; **camundongo; ***cão; () % da dose. As setas indicam transformações estruturais oriundas da degradação metabólica.

Nos mamíferos, o predomínio do processo hidrolítico ou oxidativo na biodegradação dos piretróides, está na dependência da estrutura do composto inseticida⁴⁵. Realmente, uma análise dos dados da tabela 3 evidencia que:

- 1) os isômeros 1R,*trans* dos crisantematos são hidrolisados mais rapidamente que os correspondentes enantiômeros 1R,*cis*;
- 2) a presença do grupo ciano no C- α na parte fenoxibenzílica, transforma a molécula inseticida num substrato pouco suscetível às esterases, mesmo para os isômeros 1R,*trans*.

Essas constatações podem ser explicadas por um impedimento estérico às esterases, maior no enantiômero 1R,*cis* e nos piretróides derivados de álcoois secundários, no caso o álcool α -ciano-3-fenoxibenzílico⁴⁵.

Tabela 3. Velocidade relativa* de hidrólise de piretróides (%), por frações microssômicas de fígado de rato.

	—	R	—
(1R, <i>trans</i>)		100	3,0
(1R, <i>cis</i>)		1,7	0,2
(1R, <i>trans</i>)		135	10,7
(1R, <i>cis</i>)		1,8	0,0
(1R, <i>trans</i>)		66	3,1
(1R, <i>cis</i>)		1,1	0,0

* Velocidade de hidrólise da (1R-*trans*)-fenotrina (91 μ moles/h.mg de proteína), foi tomada como referência.

6. OS PIRETRÓIDES E O AMBIENTE

O uso crescente dos piretróides fotoestáveis na agricultura tornou importante o conhecimento de seu destino no ambiente, a fim de se poder constatar e controlar seus eventuais efeitos adversos^{48,49}. Particularmente, a interação dos piretróides com o solo reveste-se de importância primordial, pois, este meio se constitui, quase sempre, no depósito em potencial desses pesticidas que podem-se distribuir para outras partes do ambiente.

Nas culturas de campo, uma grande fração do inseticida aplicado pode atingir o solo⁵⁰, onde sob a ação dos componentes do meio, podem transformar-se em produtos menos tóxicos que as moléculas originais^{48,51}. A baixa pressão de vapor dos piretróides sintéticos e a sua forte adsorção pela matéria orgânica do solo, concorrem para reduzir sua dispersão no ambiente, respectivamente por evaporação ou lixiviação.

Os piretróides fotoestáveis são eficientes no campo, aplicados na dose de 0,2 kg/ha. Produtos comerciais contendo o isômero ou os isômeros mais ativos de uma mistura piretroidal requerem doses menores ainda, como 0,05 kg/ha, valor este muito importante por questões ambientais, quando comparado àqueles de inseticidas tradicionais (Tabela 4)⁵².

Tabela 4. Comparação das doses de alguns inseticidas aplicados no campo.

Classe	Inseticida	Dose (kg.ha ⁻¹)
Piretróides	deltametrina	0,05
Organofosforados	paration	0,6
Carbamatos	carbaril	0,7
Organoclorados	DDT	1,3

Testes de laboratório mostram que os piretróides são altamente tóxicos para abelhas e peixes⁵². Entretanto, em testes de campo, em doses normais de aplicação, a mortandade entre abelhas tem-se mostrado baixa porque o resíduo inseticida tem efeito repelente sobre esses insetos após um certo tempo, diminuindo a níveis não tóxicos em poucos dias^{52,53}. Em relação aos peixes, o risco de um acidente ecológico para a sua população é muito reduzido, pois, ao atingir coleções de águas naturais, os piretróides são prontamente adsorvidos por sedimentos e matéria orgânica em suspensão⁴⁸.

A descoberta do fenvalerato (Figura 11) ilustra a importância que as considerações sobre estrutura-atividade têm em relação ao ambiente, pois, fundamentado em sua estrutura, chegou-se ao fluralinato (Figura 17), um piretróide não repelente e atóxico para abelhas⁵², porém, de alta atividade para outros insetos.

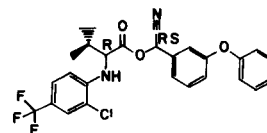


Figura 17. Fluralinato, um piretróide atóxico para abelhas.

O progresso nos estudos dos piretróides baseados no binômio estrutura-atividade possibilitou constatar, também, que detalhes estruturais essenciais para a toxicidade nesta classe de inseticidas podem estar latentes em estruturas mais simples como a do etofenprox (Figura 18), um composto cuja molécula não apresenta a função éster, o anel ciclopropânico e nem centros assimétricos⁵². Esse piretróide, de aplicação recente na agricultura, é ambientalmente importante, pois apresenta uma redução significativa na toxicidade para peixes: uma formulação a 4% de etofenprox mostrou uma CL₅₀>500 ppm, para carpas⁵³.

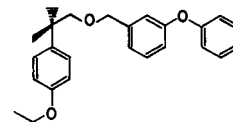


Figura 18. Etofenprox, um piretróide com profundas modificações estruturais.

Em resumo, o estudo da relação estrutura-atividade nos piretróides tem permitido a descoberta de novas moléculas, mais seletivas, mais eficientes, que exigem uma quantidade menor de ingrediente ativo por hectare e que consequentemente contribuem para uma menor agressão ao meio ambiente e menor exposição do agricultor aos agrotóxicos, uma tendência que vem se acentuando desde o início da década de 80.

* Concentração letal mediana: concentração do agente tóxico, em um meio ambiente, que mata 50% dos animais em experimento num determinado tempo de exposição.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Yukie S. Hirata, pelas discussões e comentários sobre o texto; ao Dr. Flávio R. Puga pelas sugestões durante a elaboração do trabalho; à Srta. Silvana D'Agostini e ao Sr. Dorian Alves de Sousa pela confecção das ilustrações.

REFERÊNCIAS

1. Decis[®]; *Informações Técnicas* do Grupo SARSA-Roussel Uclaf.
2. West, T. F.; Campbell, G. A.; *DDT - The Synthetic Insecticide*, Chapman & Hall; London (1946), p. 1.
3. Zimmerman, P. W.; Hitchcock, A. E.; *Contrib. Boyce Thompson Inst.* (1942), **12**, 321. Apud *Chemical Abstracts* (1942), Vol. **36** (IV), 6199⁶.
4. Carson, R.; *Silent Spring*, Houghton Mifflin Co.; Boston (1962).
5. Whitten, J. L.; *That We May Live*, D. Van Nostrand Co. (1966).
6. Head, S. W.; *Pyrethrum - The Natural Insecticide*, J. E. Casida, Ed.; Academic Press (1973), p. 26.
7. Gnadinger, C. B.; *Pyrethrum Flowers*, McLaughlin Gormley King Co.; Minneapolis, Minnesota (1936), p. 139.
8. Ref. 7, p. 3.
9. O'Brien, R. D.; *Insecticides: Action and Metabolism*, Academic Press; New York (1967), p. 165.
10. Frear, D. E. H.; *Chemistry of Insecticides, Fungicides and Herbicides*, D. Van Nostrand Co. (1948), p. 147.
11. Gunther, F. A.; Jeppson, L. R.; "Modern Insecticides and World Food Production", John Wiley & Sons; New York (1960), p. 192.
12. Balandrin, M. F.; Klocke, J. A.; Wurtele, E. S.; Bollinger, W. H.; *Science* (1985), **228**, 1154.
13. Galeffi, C.; Marini Bettolo, G. B.; *Fitoterapia* (1988), **59**, 179.
14. Yamasaki, R. B.; Klocke, J. A.; *J. Agric. Food Chem.* (1987), **35**, 467.
15. Isman, M. B.; Koul, O.; Luczynski, A.; Kaminski, J.; *J. Agric. Food Chem.* (1990), **38**, 1406.
16. Elliott, M.; Janes, N. F.; *Chem. Soc. Rev.* (1978), **7**, 473.
17. Korolkovas, A.; *Rev. Paul. Med.* (1973), **81**, 105.
18. Campbell, I. G. M.; Harper, S. H.; *J. Chem. Soc.* (1945), 283.
19. Schechter, M. S.; Green, N.; LaForge, F. B.; *J. Am. Chem. Soc.* (1949), **71**, 3165.
20. *Environmental Health Criteria 87*; World Health Organization (WHO); Geneva (1989), p. 18.
21. Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pearson, B. C.; *Nature* (1967), **213**, 493.
22. *Environmental Health Criteria 92*; WHO; Geneva (1989), p.18.
23. Itaya, N.; Kamoshita, K.; Kitamura, S.; Okuno, Y.; Mizutani, T.; Nakai, S.; Kameda, N.; Fujimoto, K.; *Ger. Offen.* (1969), **1**, 926.
24. Mizumoto, J.; Brochure, Sumitomo Chemical Co., Ltd. (1988), 8.
25. *Environmental Health Criteria 96*; WHO; Geneva (1990), p. 15.
26. Elliott, M.; Janes, N. F.; Potter, C.; *Ann. Rev. Entomol.* (1978), **23**, 443.
27. Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A.; Stevenson, J. H.; *Nature* (1973), **246**, 169.
28. *Environmental Health Criteria 94*; WHO; Geneva (1990), p. 18.
29. Elliott, M.; *Chem. Ind.* (1979), 757.
30. Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A.; *Nature* (1974), **248**, 710.
31. Ohno, N.; Fujimoto, K.; Okuno, Y.; Mizutani, T.; Hirano, M.; Itaya, N. Honda, T.; Yoshioka, H.; *Pestic. Sci.* (1976), **7**, 241.
32. Ohno, N.; Fujimoto, K.; Okuno, Y.; Mizutani, T.; Hirano, M.; Itaya, N. Honda, T.; Yoshioka, H.; *Agr. Biol. Chem.* (1974), **38**, 881.
33. *Environmental Health Criteria 95*; WHO; Geneva (1990), p. 22.
34. Barthel, W. F.; "Advances in Pest Control Research", R. L. Metcalf, Ed.; Interscience Publishers; New York (1961), Vol. **4**, p. 69.
35. Sawicki, R. M.; *J. Sci. Food Agric.* (1962), **13**, 283.
36. Barlow, F.; Elliott, M.; Farnham, A. W.; Hadaway, A. B.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Wickham, J. C.; *Pestic. Sci.* (1971), **2**, 115.
37. Briggs, G. G.; Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; *Pestic. Sci.* (1974), **5**, 643.
38. Briggs, G. G.; Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A.; Young, S. R.; *Pestic. Sci.* (1976), **7**, 236.
39. Eto, M.; *Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry*, CRC Press; Cleveland, Ohio (1974), pp. 144-156.
40. Kuhr, R. J.; Dorough, H. W.; *Carbamate Insecticides: Chemistry, Biochemistry and Toxicology*, CRC Press; Cleveland, Ohio (1976), pp. 71-97.
41. Elliott, M.; Janes, N. F.; *Advances in Pesticides Science*, H. Geissbuehler, Ed.; Pergamon Press; New York (1979), Vol. **2**, p. 166.
42. *SP WORLD SPECIAL ISSUE*; Sumitomo Chemical Co., Ltd. (1987), 44.
43. Ref. 24, p. 10.
44. Casida, J. E.; Gammon, D. W.; Glickman, A. H.; Lawrence, L. J.; *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1983), **23**, 413.
45. Miyamoto, J.; *Environ. Health Perspec.* (1976), **14**, 15.
46. Ruzo, L. O.; Casida, J. E.; *Environ. Health Perspect.* (1977), **21**, 285.
47. Ref. 24, p. 20.
48. Demoute, J-P.; *Pestic. Sci.* (1989), **27**, 375.
49. Mao, J.; Erstfeld, M.; Fackler, P. H.; *J. Agric. Food Chem.* (1993), **41**, 596.
50. Khan, S. U.; Schnitzler, M.; Schulten, H-R.; *J. Agric. Food Chem.* (1993), **41**, 1143.
51. Katagi, T.; *J. Agric. Food Chem.* (1991), **39**, 1351.
52. Elliott, M.; *Pestic. Sci.* (1989), **27**, 337.
53. Ref. 33, p. 61.
54. Enomoto, Y.; *Agrochemicals Japan* (1993), N^o 4.

Publicação financiada pela FAPESP