



УДК 547.26'118:541.691:577.152.311.042

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ТИОФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ИНСЕКТОАКАРИЦИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ N-КАРБАЛКОКСИЛИРОВАННЫХ АМИНОКИСЛОТ

© 1995 г. А. Э. Шипов, Г. К. Генкина, Г. В. Жданова, Г. Ф. Махаева, В. В. Малыгин,  
Р. И. Волкова, Е. Б. Майзель, О. В. Сундуков, Т. А. Мاستрюкова, М. И. Кабачник

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

Поступила в редакцию 25.02.94 г.

Токсичность и инсектоакарицидная активность соединений  $\text{Me}(\text{EtO})\text{P}(\text{S})\text{SCH}_2\text{N}(\text{COOR})(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^1$  в значительной степени зависит от природы аминокислоты ( $n = 1$  или  $2$ ) и заместителей в карбаматной и аминокислотной сложноэфирных группах ( $\text{R}$  и  $\text{R}^1$ ). Исследование взаимодействия этих соединений с карбоксилэстеразами млекопитающих, а также соответствующих "оксонов" с холинэстеразами млекопитающих и членистоногих показало, что более низкая токсичность и активность производных  $\beta$ -аланина ( $n = 2$ ) по сравнению с производными глицина ( $n = 1$ ) обусловлены более быстрым карбоксилэстеразным гидролизом (детоксикацией). Низкая токсичность дитиофосфоната с  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Bu}^i$ ,  $n = 1$  и высокая токсичность его изомера с  $\text{R} = \text{Bu}^i$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $n = 1$  связана с более быстрым окислительным отщеплением изобутильной группы по сравнению с другими заместителями, поскольку при отщеплении  $\text{R}^1$  происходит детоксикация, а при отщеплении  $\text{R}$  – активация соединений.

*Ключевые слова:* метилтиофосфонаты; метилдитиофосфонаты; аминокислоты, тио- и дитиофосфорилированные производные; инсектоакарициды, механизм действия.

Ранее было показано, что некоторые соединения типа (I), содержащие фрагменты N-карбалкоксилированных эфиров глицина и  $\beta$ -аланина, обладают значительной инсектицидной и акарицидной активностью [1].



(I)  $\text{X} = \text{S}$ ; (II)  $\text{X} = \text{O}$

- (а)  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $n = 1$ ;
- (б)  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $n = 1$ ;
- (в)  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Bu}^i$ ,  $n = 1$ ;
- (г)  $\text{R} = \text{Et}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $n = 1$ ;
- (д)  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $n = 1$ ;
- (е)  $\text{R} = \text{Bu}^i$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $n = 1$ ;
- (ж)  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $n = 2$ ;
- (з)  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $n = 2$ ;
- (и)  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Et}$ ,  $n = 2$ .

При этом токсичность соединений (I) для белых мышей ( $\text{LD}_{50}$ , per os) и американского таракана *Periplaneta americana* ( $\text{LD}_{50}$ , топикально), а также активность ( $\text{CK}_{50}$ ) в отношении членистоногих (например, комнатной мухи *Musca domestica*, чер-

ной свекловичной тли *Aphis fabae*, паутинного клеща *Tetranychus urticae* и боярышникового клеща *Tetranychus viennensis*) в значительной мере зависят от строения аминокислоты ( $n = 1$  или  $2$ ) и алкильных заместителей в сложноэфирных группах ( $\text{R}$  и  $\text{R}^1$ ) (см. табл. 1).

Как видно из табл. 1, производные  $\beta$ -аланина (Iж - и) значительно менее токсичны и активны, чем аналогичные производные глицина (Iа, б, г). Среди производных глицина наименее токсично соединение (Iв) с изобутильным заместителем в аминокислотной карбалкоксильной группе ( $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Bu}^i$ ), а наиболее токсично – (Iе) с таким же заместителем в карбаматной карбалкоксильной группе ( $\text{R} = \text{Bu}^i$ ,  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ). Таким образом, перестановка заместителей в сложноэфирных группах приводит к резкому изменению токсичности соединений.

Как известно из литературных [2 - 4] и наших данных [5 - 9], токсичность эфиров дитиофосфора, содержащих в молекуле карбалкоксильные группы, зависит главным образом от соотношения скоростей метаболических реакций: реакции активации (т.е. десульфурации под действием монооксигеназ  $\text{P}=\text{S} \rightarrow \text{P}=\text{O}$ ), которая приводит к токсичным метаболитам, способным

**Таблица 1.** Токсичность и инсектоакарицидная активность соединений (I) [1]

Соединение	LD <sub>50</sub>		СК <sub>50</sub> · 100, %*			
	мышь, мг/кг	американский таракан, мкг/г	муха	свекловичная тля	паутинный клещ	боярышниковый клещ
(Ia)	83	38	5	0.12	0.028	—
(Iб)	125	15.5	—	0.21	0.012	0.094
(Iв)	680	105	9	1	0.22	—
(Iг)	107	—	10	0.24	0.11	—
(Iд)	90	—	10	1	5	—
(Iе)	30	18.5	—	0.37	0.038	—
(Iж)	—	—	н. т.**	—	1.7	—
(Iз)	640	480	н. т.	1	0.41	1.75
(Iи)	550	—	н. т.	н. т.	5	—

\* СК<sub>50</sub> — процентная концентрация вещества, вызывающая гибель 50% особей.

\*\* н. т. — не токсичен в отсекающей концентрации.

ингибировать холинэстеразы, и реакций детоксикации, приводящих к нетоксичным продуктам (например, карбоксилэстеразный гидролиз COOR → COOH).

Для дитиофосфонатов (Ia - и) структурные изменения происходят достаточно далеко от атома фосфора и не должны существенно влиять на способность соединений к окислительной десульфурации (т.е. активации). С другой стороны, те же вариации структуры, изменяя суммарную гидрофобность молекул, могут повлиять на способность активных метаболитов дитиофосфонатов — соединений (II) — ингибировать эстеразы (гидрофобные взаимодействия) [10] и, следовательно, на токсичность соединений (I).

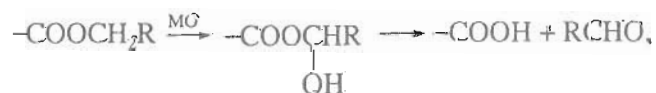
В связи с этим была исследована способность соединений (IIa - в, е, з) [1] ингибировать ацетилхолинэстеразу эритроцитов человека (КФ 3.1.1.7), бутирилхолинэстеразу сыворотки крови лошади (КФ 3.1.1.8), а также холинэстеразы нервной ткани американского таракана, гомогената злаковой тли *Toxoptera graminum*, гомогената паутиного клеща и гомогената боярышникового клеща (все КФ 3.1.1.7). Полученные данные приведены в табл. 2.

Однако, как видно из табл. 1 и 2, резкие различия в токсичностях, например, дитиофосфоната производного глицина (Iб) и аналогичного производного β-аланина (Iз) или производных глицина (Iв) и (Iе) не являются следствием сколь-либо существенных различий в способности соответ-

ствующих монотиоаналогов (IIб) и (IIз) или (IIв) и (IIе) ингибировать холинэстеразы.

В связи с этим была исследована способность дитиофосфонатов (Ia - в, е - з) гидролизываться (детоксицироваться) под действием карбоксилэстераз. В опытах были использованы карбоксилэстераза печени свиньи и "медленная" (по электрофоретической подвижности) фракция карбоксилэстераз печени северного оленя (обе КФ 3.1.1.1). Особенностью последнего фермента является слабая способность гидролизовать метиловые эфиры. Из полученных данных (см. табл. 3) можно сделать следующие выводы: во-первых, производные β-аланина (Iж, з) гидролизуются (т.е. детоксицируются) значительно быстрее (скорости гидролиза на уровне таковой для субстрата — этилбутирата), чем аналогичные производные глицина (Iа, б). Это несомненно является причиной более низкой токсичности соединений (Iж, з). Возможно, что N-карбалкоксильная группа в производных глицина способна экранировать аминокислотную сложноэфирную группу, затрудняя ее ферментативный гидролиз. Во-вторых, в опытах с карбоксилэстеразой северного оленя показано, что карбаматная и аминокислотная сложноэфирные группы гидролизуются приблизительно в равной степени (ср. соединения (Iв) и (Iе)). В-третьих, изобутиловые эфиры не имеют преимуществ в скорости ферментативного гидролиза по сравнению с остальными. Таким образом, карбоксилэстеразный гидролиз не является определяющей причиной более низкой токсичности соединения (Iв).

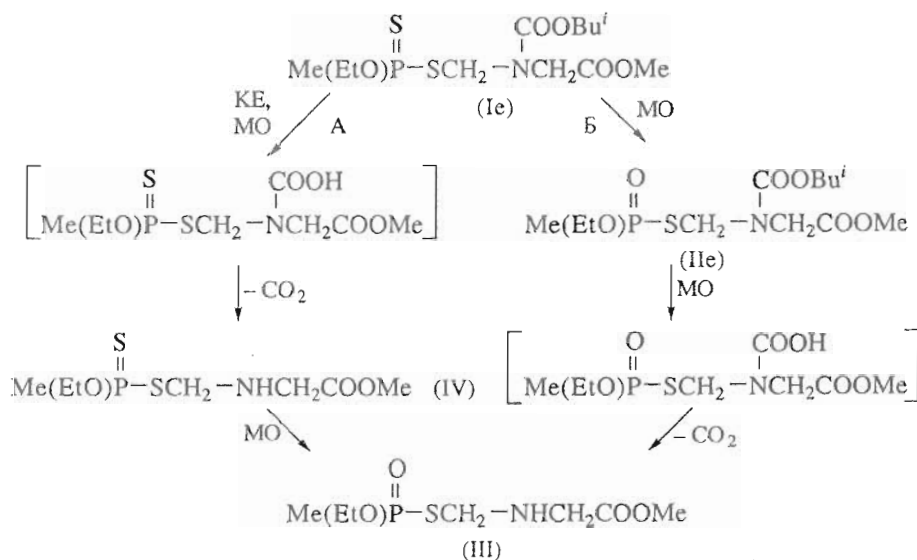
Поскольку помимо карбоксилэстеразного гидролиза известен только один способ метаболического расщепления карбалкоксильных групп — окислительное дезалкилирование под действием монооксигеназ (МО) [3, 4]



следует принять, что именно этот путь детоксикации реализуется быстрее в случае изобутиловых эфиров. При этом так могут детоксицироваться не только дитиофосфонаты, но и монотиопроизводные, неспособные, как мы показали ранее [8, 9], к карбоксилэстеразному гидролизу, поскольку они активно ингибируют карбоксилэстеразы. Соединения (II) также необратимо ингибируют карбоксилэстеразу свиньи, например для (IIа)  $k_{II} = 6.25 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ . Действительно, тиофосфонат (IIв) также наименее токсичен — LD<sub>50</sub> (мышь) 52 мг/кг, тогда как для остальных производных LD<sub>50</sub> < 25 мг/кг. Таким образом, окислительное дезалкилирование является дополнительным фактором детоксикации дитиофосфоната (Iв).

Естественно, что в силу тех же причин N-карб-изобутоксильная группа в соединении (Ie) также должна отщепляться быстрее других. Как видно из табл. 1 и 3, это приводит к резкому повышению токсичности, т.е. к активации. Вероятной

причиной такой активации, на наш взгляд, может быть образование метаболита (III) – более сильного, чем монотиофосфонат (IIe), ингибитора холинэстераз. Этот метаболит может образоваться двумя путями.



Более вероятен, по-видимому, путь Б, поскольку промежуточный метаболит (IV) на пути А, как мы убедились, пытались его синтезировать, чрезвычайно неустоек (быстро разлагается в реакционной смеси при 20°C) и вряд ли выдержит стадию десульфурации. Метаболит же (III), образующийся по пути Б, может ингибировать холинэстеразы.

Этот путь биоактивации был подтвержден исследованием взаимодействия тиофосфоната (IIe) со смесью ацетилхолинэстеразы и монооксигеназы (микросомальная фракция печени белых мышей) в присутствии и в отсутствие NADPH (см. рисунок). Снижение активности ацетилхолинэстеразы после 5 мин инкубации с тиофосфонатом (IIe) (без NADPH) обусловлено только ингибирующей способностью этого метаболита, поскольку в отсутствие кофермента монооксигеназы неактивны.

В присутствии NADPH остаточная активность и скорость гидролиза субстрата значительно ниже, чем в предыдущем случае, что свидетельствует об образовании более активного, чем тиофосфонат (IIe), ингибитора ацетилхолинэстеразы – метаболита (III). Такая необычная биоактивация наблюдается впервые.

Как мы показали ранее [1], некоторые производные глицина (I;  $n = 1$ ) обладают высокой инсектицидной активностью также в отношении насекомых (тля, оранжерейная белокрылка), выработавших устойчивость к фосфорорганическим инсектицидам. Как известно [12], устойчивые расы насекомых характеризуются, помимо прочих факторов, более высокой активностью карбоксилэстераз и монооксигеназ. И то, и другое может способствовать дополнительной биоактивации соединений по упомянутому выше

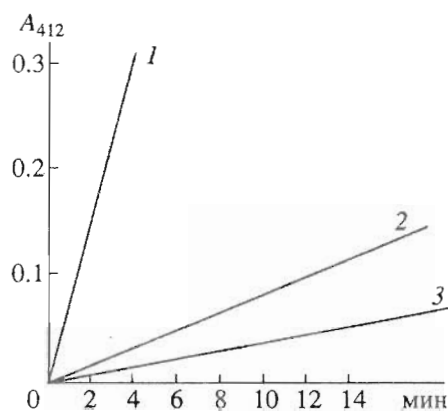
Таблица 2. Ингибирование холинэстераз соединениями (IIa - в, е, з). (Приведена  $k_{II}$ ,  $M^{-1} \text{ мин}^{-1}$ \*)

Соединение	АХЭ**	БуХЭ***	Холинэстеразы			
			американского таракана	злаковой тли	паутинного клеща	боярышничкового клеща
(IIa)	$4.3 \times 10^5$	$1.4 \times 10^4$	$2.2 \times 10^5$	$2.2 \times 10^6$	–	–
(IIб)	$3.6 \times 10^5$	$9.0 \times 10^4$	$4.8 \times 10^4$	$3.5 \times 10^6$	$1.3 \times 10^4$	$4.4 \times 10^4$
(IIв)	$3.7 \times 10^5$	$6.2 \times 10^4$	$2.3 \times 10^5$	$1.5 \times 10^6$	–	–
(IIе)	$3.7 \times 10^5$	$4.2 \times 10^5$	$9.8 \times 10^5$	$3.0 \times 10^5$	–	–
(IIз)	$7.5 \times 10^4$	$3.8 \times 10^4$	$3.0 \times 10^4$	–	$1.4 \times 10^4$	$2.7 \times 10^4$

\* Среднеквадратичные отклонения  $\pm 0.05 - 0.3 M^{-1} \text{ мин}^{-1}$ .

\*\* АХЭ – ацетилхолинэстераза эритроцитов человека.

\*\*\* БуХЭ – бутирилхолинэстераза сыворотки крови лошади.



Кинетика гидролиза ацетилтиохолиниодида (по Эллану [11]) под действием ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека в смеси с монооксигеназой (1),  $v_0 = 0.08$  ОЕ/мин; в той же смеси после 5 мин инкубации с тиофосфонатом (2),  $v_1 = 0.0091$  ОЕ/мин; в той же смеси в присутствии NADPH после 5 мин инкубации с соединением (3),  $v_1 = 0.0045$  ОЕ/мин (3).

новому типу, что, возможно, и является причиной высокой активности соединений (I) в отношении резистентных насекомых.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

**Взаимодействие холинэстераз с ингибиторами (II).** Использованы коммерческие препараты ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека и бутирилхолинэстеразы сыворотки крови лошади (Пермский НИИ вакцин и сывороток) с удельными активностями соответственно 2.2 и 9.6 МЕ/мг. В качестве источника холинэстеразы нервной ткани американского таракана служил гомогенат грудных ганглиев. Источниками холинэстераз злаковой тли, паутинового и боярышничкового клещей были лиофилизированные с помощью тритона X-100 экстракты из гомогенатов этих членистоногих.

Концентрацию белка определяли по методу Лоури [13].

**Таблица 3.** Скорость гидролиза соединений (Ia - в, e - з) под действием карбоксилэстераз печени свиньи (А) и печени северного оленя (Б)

Соединение	LD <sub>50</sub> , мг/кг мыши	А, расход NaOH, мкл/мин	Б, %*
(Ia)	183	7.9	Не гидролизуется
(Iб)	125	7.0	27.0
(Iв)	680	8.5	24.0
(Iе)	30	10.2	31.0
(Iж)	—	50.5	—
(Iз)	640	43.0	8.3
Этилбутират	—	45.0 - 47.0	100

\* Относительно скорости гидролиза этилбутирата.

Активность холинэстераз определяли потенциометрически в режиме рН-статирования (субстрат – ацетилхолинбромид или хлорид) или колориметрическим методом Эллана при 412 нм [11] (субстрат – ацетилтиохолиниодид).

Бимолекулярные константы скорости взаимодействия холинэстераз с ингибиторами ( $k_{II}$ ) определяли по методу [14] в условиях  $[I]_0 \gg [E]_0$ , контролируя остаточную активность ферментов после инкубации с ингибиторами одним из указанных выше методов.

**Гидролиз дитиофосфонатов (I) под действием карбоксилэстераз.** Использованы карбоксилэстераза печени свиньи фирмы "Sigma" и "медленная" (по электрофоретической подвижности) фракция карбоксилэстераз печени северного оленя с удельной активностью 80 - 100 ед./мг мин, полученная в Институте биологии Коми филиала РАН [15]. В обоих случаях в качестве стандартного субстрата использован этилбутират.

**Гидролиз соединений (I) под действием карбоксилэстеразы свиньи** исследовали потенциометрическим методом в режиме рН-статирования на автотитриметре "Radiometer" RTS-822 при 25°C и рН 7.8 в смеси 1/75 М фосфатного буфера и 0.1 М KCl. Подробная методика приведена в работе [8]. Дитиофосфонаты (I) и этилбутират брали в одинаковой концентрации –  $5 \times 10^{-4}$  М. Скорость гидролиза определяли по расходу раствора щелочи и выражали в мкл NaOH/мин.

Скорость гидролиза соединений (I) под действием карбоксилэстеразы северного оленя определяли методом непрерывного потенциометрического титрования на приборе рН-673 в среде 0.1 М KCl и 0.01 М фосфатного буфера в режиме рН-статирования при 25°C и рН 7.5 и выражали в процентах к скорости гидролиза этилбутирата, которую принимали за 100%.

**Микросомы из печени мышей (препарат монооксигеназ).** Для получения фракции микросом брали беспородных белых мышей с массой 18 - 24 г. Мышей декапитировали, печень промывали буферным раствором (1.15% KCl, 5 мМ EDTA и 50 мМ трис-HCl; рН 7.4) и гомогенизировали в том же буфере в гомогенизаторе Поттера с тефлоновым пестиком (на 1 г печени 3 мл буфера). Гомогенат центрифугировали 20 мин при 12000 g на центрифуге Beckman J-21 (ротор JA-20), получая постмитохондриальный супернатант. Последний центрифугировали 1 ч при 105000 g на ультрацентрифуге Beckman L5-50 (ротор Ti-42). Полученный осадок микросом для удаления сорбированного гемоглобина суспендировали в буферном растворе, содержащем 100 мМ Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub> и 5 мМ EDTA (рН 7.4) и центрифугировали 1 ч при 105000 g. Все центрифугирования проводили при 4°C. Осадок микросом ресуспендировали в фосфатном буфере при рН 7.4, хранили при 0 - 2°C в течение 3 - 4 сут.



**Биоактивация тиофосфоната (Пе).** Использован (с модификациями) метод, описанный для окислительной десульфурации тионфосфорильных соединений [16]. Опыты проводили в 0.1 М фосфатном буфере, содержащем 5 мМ EDTA (рН 7.4) при 25°C, инкубируя тиофосфонат (Пе) ( $2 \times 10^{-7}$  М) с микросомами из печени мышей (0.2 мг белка/мл) в присутствии 0.4 мМ NADPH и ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека. После 5 мин инкубации определяли остаточную активность фермента по Элману [11] (субстрат – ацетилтиохолиниодид). В качестве контроля в аналогичных условиях определяли остаточную активность ацетилхолинэстеразы после инкубации с соединением (Пе), но в отсутствие NADPH (т.е. ингибирование неактивированным тиофосфонатом (Пе)), а также исходную активность ацетилхолинэстеразы в смеси с монооксигеназами (см. рисунок).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шипов А.Э., Генкина Г.К., Жданова Г.В., Петровский П.В., Рославцева С.А., Сазонова И.Н., Сундуков О.В., Головкина Л.С., Волкова Р.И., Каган Ю.С., Ершова Е.А., Мاستрюкова Т.А., Кабачник М.И. // Изв. РАН. Сер. хим. 1994. № 7. С. 1301 - 1311.
2. О'Брайн Р. Токсичные эфиры кислот фосфора: Пер. с англ. М.: Мир, 1964.
3. Eto M. Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1978.
4. Розенгарт В.И., Шерстобитов О.Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектоакарицидов. Л.: Наука, 1978.
5. Брик И.Л., Мандельштам Ю.Е., Сундуков О.В., Ракитин А.А., Сазонова И.Н., Савченко К.Н., Федин А.Н., Шипов А.Э., Жданова Г.В., Мастрюкова Т.А.; Кабачник М.И. // Химия в сел. хоз-ве. 1974. Т. 12. № 12. С. 33 - 37.
6. Каган Ю.С., Ершова Е.А., Клисенко М.А., Мастрюкова Т.А., Шипов А.Э., Жданова Г.В., Бресткин А.П., Брик И.Л., Мандельштам Ю.Е., Кабачник М.И. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1982. № 2. С. 242 - 247.
7. Каган Ю.С., Ершова Е.А., Клисенко М.А., Мастрюкова Т.А., Шипов А.Э., Жданова Г.В., Бресткин А.П., Брик И.Л., Мандельштам Ю.Е., Кабачник М.И. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1982. № 3. С. 461 - 465.
8. Махаева Г.Ф., Веселова В.Л., Мастрюкова Т.А., Шипов А.Э., Жданова Г.В., Кабачник М.И. // Био-орган. химия. 1983. Т. 9. № 7. С. 920 - 925.
9. Махаева Г.Ф., Янковская В.Л., Одоева Г.А., Шестакова Н.Н., Хованских А.Е., Мастрюкова Т.А., Шипов А.Э., Жданова Г.В., Кабачник М.И. // Био-орган. химия. 1985. Т. 11. № 7. С. 957 - 962.
10. Кабачник М.И., Абдувахабов А.А., Агабекова И.И., Бресткин А.П., Волкова Р.И., Годовиков Н.Н., Годына Е.И., Михайлов С.С., Михельсон М.Я., Розенгарт В.И., Розенгарт Е.В., Ситкевич Р.В. // Успехи химии. 1970. Т. 39. № 6. С. 1050 - 1073.
11. Ellman C.L., Courthey K.D., Andres V., Teatherstone R.M. // Biochem. and Pharmacol. 1961. V. 7. № 1. P. 88 - 95.
12. Рославцева С.А. // Агрохимия. 1991. № 10. С. 132 - 140.
13. Lowry O.H., Rosenbrough K.J., Farr A.L., Kandoll R.J. // J. Biol. Chem. 1951. V. 193. P. 265 - 275.
14. Яковлев В.А. Кинетика ферментативного катализа. М.: Наука, 1965. С. 115.
15. Шубин П.М., Ефимцева Э.А. Множественные формы эстераз жвачных. Сыктывкар, 1981.
16. Alary J.-G., Brodeur J. // J. Pharmacol. Exp. Therap. 1969. V. 169. P. 159 - 167.

## Investigation of Mechanism of Insecticide and Acaricide Action of Thioorganophosphorus Compounds Containing Fragments of N-Carbalkoxylated Amino Acids

A. E. Shipov, G. K. Genkina, G. V. Zhdanova, G. F. Makhaeva, V. V. Malygin, R. I. Volkova, E. B. Maizel', O. V. Sundukov, T. A. Mastryukova, and M. I. Kabachnik  
Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 28, Moscow, 117813 Russia

**Abstract** – Toxicity and insecticide and acaricide activity of compounds (1) is significantly dependent on the nature of amino acid ( $n = 1$  or  $2$ ) and substituents in carbamate and amino acid ester groups (R and R<sup>1</sup>). Investigation of interaction of these compounds with mammalian carboxyesterases, and the appropriate "oxones" with choline esterases of mammal and arthropoda revealed that the lower toxicity and activity of  $\beta$ -alanine derivatives ( $n = 2$ ) compared with glycine derivatives ( $n = 1$ ) are due to the more rapid hydrolysis by carboxyesterases (detoxication). The low toxicity of dithiophosphonate with R = Me, R<sup>1</sup> = Bu<sup>i</sup>,  $n = 1$  and the high toxicity of its isomer with R = Bu<sup>i</sup>, R<sup>1</sup> = Me,  $n = 1$  are associated with the more rapid oxidativ cleavage of isobutyl group in comparison with the other substituents, because detoxication occurs by the cleavage of R<sup>1</sup> and activation – by that of R respectively.

**Key words:** methylthiophosphonates; methyldithiophosphonates; amino acids, thio- and dithiophosphorilated derivatives; insecticides-acaricides, mechanism of action.