



Kombinatorische Chemie

High-Throughput-Screening

Neue Wirkmechanismen

Naturstoffe

Innovation im Pflanzenschutz

Trends in der Forschung

Biologische Wirkprinzipien

Transgene Pflanzen

Intelligente Formulierung

Innovation im Pflanzenschutz: Trends in der Forschung

Jörg Stetter* und Folker Lieb

Ohne die Aufsehen erregende Steigerung der Flächenerträge wichtiger Nahrungspflanzen dieser Erde wären weder der rasch wachsende Wohlstand in den Industrieländern noch eine ausreichende Ernährung des größten Teils der Weltbevölkerung möglich gewesen. Außer den neuen Hochleistungssorten, verbesserten Anbaumethoden und einer zügigen Mechanisierung hat aber auch die Chemie etwa seit Mitte

des 19. Jahrhunderts erhebliche Beiträge zum Fortschritt in der Landwirtschaft geleistet. Aus der Küche der Chemiker stammten zwei „Wunderwaffen“: Mineraldünger und Pflanzenschutzmittel. Beide sind in der ertrags- und qualitätsorientierten modernen Landwirtschaft von heute unverzichtbar geworden. Dieser Aufsatz spannt den Bogen von den Anfängen des chemischen Pflanzenschutzes bis in

die Gegenwart und will aufzeigen, wie sich die industrielle Pflanzenschutzforschung auf die aktuellen und zukünftigen Herausforderungen einstellt. Breiten Raum nimmt dabei die Diskussion der Trends in der Forschung ein.

Stichwörter: Chemischer Pflanzenschutz • Pestizide • Transgene Pflanzen • Wirkstoff-Forschung

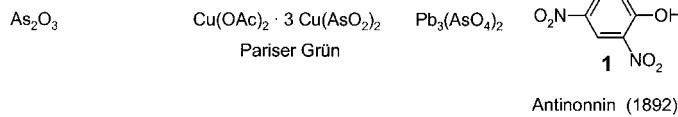
1. Einleitung

Jonathan Swift lässt in „Gullivers Reisen“ den König von Brobdingnag den folgenden Satz aussprechen: „And, he gave it for his Opinion, that whoever could make two Ears of Corn, or two blades of Grass to grow upon a Spot of Ground where only one grew before, would deserve better of Mankind, and do more essential Service to his Country than the whole Race of Politicians put together“.^[1] Engagierte Wissenschaftler wie der Friedensnobelpreisträger von 1970, Norman E. Borlaug, haben mit der Züchtung besonders ertragreicher Getreidesorten noch deutlich mehr erreicht, dennoch sind ihre Namen in der breiten Öffentlichkeit nahezu unbekannt.^[2, 3]

Die ersten brauchbaren Pflanzenschutzmittel wie die legendäre Bordeaux-Brühe^[4] (Abbildung 1) waren Zufallsentdeckungen, gewissermaßen der Griff ins Chemieregal, erste bescheidene Waffen im Kampf gegen Seuchen im Kartoffel- und Weinbau im ausgehenden 19. Jahrhundert. Die Mittel der ersten Stunde waren meist anorganische Substanzen, sie waren in der Regel unselektiv, nur in hohen Aufwandmengen wirksam und häufig ziemlich toxisch. Insektizide auf Arsenbasis bildeten noch weit in das 20. Jahrhundert hinein das Rückgrat der Insektenbekämpfung. So wurden 1941 allein in den USA sage und schreibe noch ca. 30000 Tonnen Arsentrioxid für arsenhaltige Insektizide verbraucht.^[6]

[*] Prof. Dr. J. Stetter, Dr. F. Lieb
Bayer AG, Zentrale Forschung, ZF-WF, Q 18
51368 Leverkusen (Deutschland)
Fax: (+49) 214-30-50070
E-mail: Joerg.Stetter.js@bayer-ag.de

Insektizide



Herbizide



Fungizide



Abbildung 1. Historische Pflanzenschutzmittel, 1. Generation (1800–1930).^[5]

Eine planmäßige industrielle Forschung mit dem Ziel der Auffindung mindertoxischer und selektiver organisch-chemischer Wirkstoffe für die Anwendung als Pflanzenschutzmittel begann erst in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts. Einfach herstellbare, aber durchaus schon sehr effiziente Mittel wie TMTD,^[7] E 605,^[8, 9] DDT^[10–12] oder 2,4-D^[13] stehen synonym für die ersten Durchbrüche (Abbildung 2). Mit diesen Präparaten wurde der Grundstein gelegt für eine prosperierende Pflanzenschutzmittelindustrie mit einem Marktvolumen von heute etwa 30 Milliarden US-\$ pro Jahr.^[14]

Am Anfang stand das immense Bedürfnis einer sich durch verbesserte Sorten, Mineraldüngung und Mechanisierung rasch fortentwickelnden Landwirtschaft, die so deutlich ver-

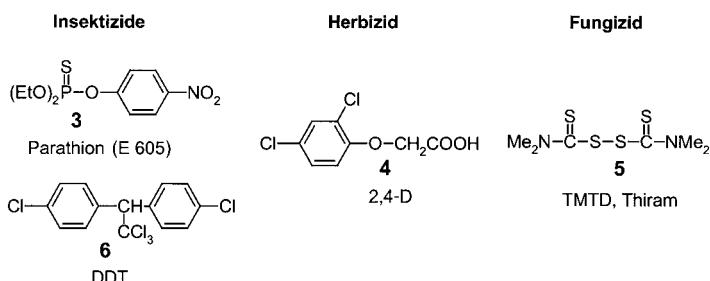


Abbildung 2. Historische Pflanzenschutzmittel, 2. Generation (ab 1930).

besserten Erträge gegen den Einfluss von Schadorganismen zu sichern. Die Akzeptanz bei den Anwendern von Pflanzenschutzmitteln war ausgesprochen hoch, nicht zuletzt auch wegen der damit verbundenen Humanisierung des bäuerlichen Lebens und des verminderter betriebswirtschaftlichen Risikos. Der Einsatz von Pflanzenschutzmitteln bedeutete eine Investition, die sich erheblich verzinst. Chemie und Landwirtschaft: eine heile Welt, eine glückliche Partnerschaft – so schien es lange. Aber wo Licht ist, gibt es bekanntlich auch Schatten!

1.1. Akzeptanzprobleme

Spätestens seit Rachel Carsons Buch „Silent Spring“ ist das Verhältnis von Chemie und Landwirtschaft, zumindest in den Augen der breiten Öffentlichkeit, erheblich belastet.^[15] Das Spektrum reicht von mangelnder Akzeptanz bis hin zu offener Ablehnung verbunden mit der Forderung des Verbots des Einsatzes von Chemie in

der Landwirtschaft. Eine Diskussion der Gründe würde den Rahmen dieses Aufsatzes sprengen. Zwei Ursachen mangelnder Akzeptanz sollen allerdings an dieser Stelle genannt werden: Einmal ist es die allseits grassierende „Chemophobie“ des modernen Zeitgenossen. Die Chemophobie bezieht sich dabei in irrationaler Weise nur auf synthetische Chemikalien; die um Größenordnungen häufigeren und mengenmäßig bei weitem dominierenden natürlichen „Umweltchemikalien“ werden in völliger Verkennung ihrer Eigenschaften als sanft und gütig, gewissermaßen gottgewollt außer Acht gelassen. Diese Sichtweise ist naiv, bedient sich doch die Natur eines schier unerschöpflichen Arsenals von Chemikalien, die zu einem beträchtlichen Teil nichts anderes als chemische Waffen zur Abwehr feindlicher Organismen sind.^[16, 17] Auch unsere weit überwiegend der menschlichen und tierischen Ernährung dienenden Kulturpflanzen enthalten zahlreiche nachgewiesenermaßen toxische Sekundärmetaboliten (Tabelle 1).^[18–26]

Ein weiterer Grund für mangelnde Akzeptanz liegt in der verbreiteten Unkenntnis der Produktionsbedingungen einer modernen Landwirtschaft. Wer in unserer Industriegesellschaft wird denn noch konfrontiert mit dem Kampf um Ertrag und Qualität, den der Landwirt ständig führen muss? Was die Leistungen der Landwirtschaft angeht, so werden diese heute

Tabelle 1. Eine sehr gesunde Mahlzeit.^[a]

Nahrungsmittel	Substanz	Wirkung
Möhren	Carototoxin	Nervengift ^[18]
Pfeffer	Piperin	Promotor (Mutagen) ^[19]
Petersilie, Sellerie	Psoralen	Mutagen, Carcinogen ^[20]
Rettich, Zwiebeln, Brokkoli	Thiole, Disulfide ^[21]	Inhibierung der Thyroxin-Synthese ^[22] in der Schilddrüse
Pilze	Agaritin	Magengeschwüre, Krebs ^[23]
Apfel	Phlorizin	Glucosurie ^[24]
Senf, Meerrettich	Allylisothiocyanat	Chromosomenschädigung ^[25]
Himbeere	Cumarin	Lebertoxisch, ^[26] hemmt Blutgerinnung

[a] Wenn man dieselben Sicherheitsanforderungen an „natürliche Stoffe“ stellte wie an synthetische Substanzen oder Nahrungsmittelzusatzstoffe, so müsste die Nahrungsmittelaufnahme verboten werden.

Jörg Stetter, geboren 1945, studierte Chemie in Aachen und München und promovierte 1973 bei Prof. Gompper am Institut für Organische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität. 1974 trat er als Laborleiter in die Pflanzenschutzforschung der Bayer AG in Wuppertal-Elberfeld ein. Über verschiedene Stationen als Abteilungsleiter in der Zentralen Forschung in Leverkusen, als Abteilungsleiter in der Pflanzenschutzforschung in Wuppertal und Monheim und als Leiter der Verfahrensentwicklung des Geschäftsbereichs Pflanzenschutz in Wuppertal wurde er 1989 zunächst Fachbereichsleiter und ab 1997 Leiter des Ressorts Wirkstoff-Forschung in der Zentralen Forschung in Leverkusen. Seit 1993 ist er Honorarprofessor für das Fach Technische Chemie an der Bergischen Universität Wuppertal. Er ist Mitglied im Vorstand der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie und im Vorstand der Akkreditierungsagentur für das Chemiestudium der GDCh.

Folker Lieb ist Abteilungsleiter im Ressort Wirkstoff-Forschung der Zentralen Forschung der Bayer AG. Er studierte ab 1961 in Würzburg Chemie und promovierte bei Prof. Märkl 1969. 1970 trat er in die Bayer AG ein. Er bearbeitete anfänglich Pharma-, dann Pflanzenschutzprojekte. Sein weiterer Schwerpunkt liegt auf dem Naturstoffgebiet.



J. Stetter



F. Lieb

als selbstverständlich, manchmal gar als übertrieben angesehen. Der Verbraucher findet eine Vielfalt preiswerter und qualitativ hochwertiger Lebensmittel im Supermarkt um die Ecke, gleichzeitig liest er von Überschüssen, die aus Gründen der Preisstabilität vernichtet werden. Dass dann wenig Verständnis für den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln herrscht, sollte nicht verwundern. Der immense Nutzen, den diese Mittel haben, wird nicht mehr gesehen.

1.2. Die Situation heute

Fast unbemerkt von der Öffentlichkeit hat sich in den vergangenen Jahren der Wandel der Agrochemie zu einer High-Tech-Industrie vollzogen. In der Wissenschaftlichkeit und im hohen Qualitätsanspruch unterscheiden sich heute Forschung und Entwicklung im Pflanzenschutz nicht mehr von Arzneimittelforschung und -entwicklung. Die in beiden Bereichen ähnlichen durchschnittlichen Entwicklungszeiten von acht bis zwölf Jahren sprechen eine deutliche Sprache. Pflanzenschutzmittel gehören heute zu den bestuntersuchten Chemikalien, mit denen der Mensch und die Umwelt in Berührung kommen. Dies ist ein Faktum, dem niemand ernsthaft widersprechen kann. Es steht weltweit nicht nur ein imponierendes, allerdings schwindendes Arsenal von Wirkstoffen zur Verfügung, sie sind auch immer besser untersucht. Denn auch ältere Wirkstoffe werden regelmäßig im Zuge einer Reregistrierung nach den aktuellen Sicherheitskriterien auf den Prüfstand gestellt.

1.2.1. Der „gläserne“ Wirkstoff

Die Zeiten, in denen von einem Schädlingsbekämpfungsmittel nur die chemische Struktur und die beobachtete nützliche Wirkung bekannt waren, gehören längst der Vergangenheit an. Als beispielsweise DDT in die Praxis eingeführt wurde, lagen viele seiner Eigenschaften im Dunkeln, gewissermaßen in einer Black Box (Abbildung 3).^[27] Heute ist diese Box durchsichtig, prall gefüllt mit nach dem allerneuesten Stand der Wissenschaft und von ausgewiesenen Experten erarbeiteten Daten. Der „gläserne“ Wirkstoff, d.h. die Aufklärung aller relevanten Eigenschaften einer Substanz, ihres Schicksals in der Umwelt und ihrer Wirkung im Ökosystem, ist eine interessante Herausforderung für Wis-

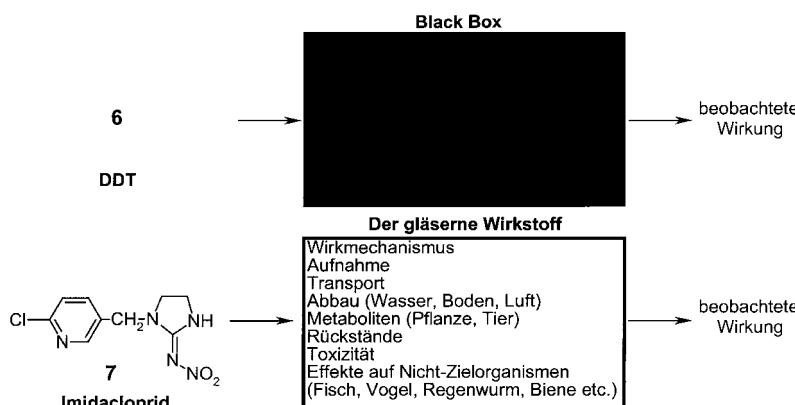


Abbildung 3. Der gläserne Wirkstoff.

senschaftler der verschiedensten Disziplinen. Wie funktionieren Aufnahme und Transport, wie ist die Wirkung und der Wirkmechanismus am Zielorganismus, wie vollzieht sich der Abbau in Pflanze, Tier, Wasser, Boden und Luft, welches sind die Metaboliten, welche Rückstände treten auf, welche Nebenwirkungen existieren gegenüber den so genannten Nicht-Target-Organismen, welches toxikologische Profil hat die Substanz – ein Heer von engagierten Wissenschaftlern untersucht diese und noch weitere Fragestellungen. Dabei werden die modernsten Methoden der analytischen und physikalischen Chemie, der Toxikologie, der Ökobiologie und der Biologie inklusive der Gentechnik eingesetzt.

1.2.2. Kostendruck und Marktperspektive

So faszinierend dies alles ist, die Kosten für Forschung und Entwicklung eines neuen Wirkstoffs und seiner verschiedenen Applikationsformen (Formulierungen) sind dadurch explosionsartig gestiegen. Sie liegen heute in einer Größenordnung von 250 bis 300 Millionen DM, also in einer Dimension, die nicht so sehr weit von den Kosten einer Arzneimittelentwicklung entfernt ist. Aber anders als in der Pharmabranche, in der ein einzelnes Marktsegment, z.B. Antiinfektiva, allein schon ein Umsatzvolumen von 40 Milliarden DM hat (das sind ca. 80 % des Pflanzenschutzmittelmarktes), sind hier die Teilmärkte wesentlich kleiner, was den tolerierbaren Forschungs- und Entwicklungsaufwand stark limitiert. Hinzu kommt noch, dass im Prinzip die Probleme der Ertrags- und Qualitätsminderung durch Mikroorganismen, Unkräuter und tierische Schädlinge durch die heute schon zur Verfügung stehenden Pflanzenschutzmittel mehr oder weniger gut gelöst werden können. In der Regel findet durch die Einführung neuer Wirkstoffe ein Verdrängungswettbewerb statt, getreu dem Motto: „Das Bessere ist des Guten Feind“. Besser kann vieles bedeuten, z.B. kostengünstiger für den Anwender, günstigere toxikologische und ökobiologische Eigenschaften, bessere Abbaubarkeit, geringeres Leachingverhalten, resistentzbrechend, geringere Aufwandmenge, zusätzliche systemische Eigenschaften, Nützlingsschonung, bessere Selektivität etc. Neue Wirkstoffe, die zusätzliche Märkte erschließen, sind extrem selten.

Ganz andere Perspektiven eröffnen sich dem Pharmabereich durch die vielen immer noch ungelösten Krankheitsprobleme. Neue Märkte entstehen hier extrem schnell, wenn innovative Produkte zur Verfügung stehen (das jüngste Beispiel ist Viagra).

Wegen der hohen Kosten für die Entwicklung eines Wirkstoffs werden speziell für Nischenindikationen keine neuen Produkte mehr entwickelt. Alle forschenden Pflanzenschutzfirmen konzentrieren sich auf die großen Märkte. Mittel mit hohem Marktpotential sind gefragt.

Dass auch in Zukunft die Kulturpflanzen dieser Erde zur Sicherung der Erträge geschützt werden müssen, wird wohl niemand bestreiten können. Die Dynamik des Wachstums der Weltbevölkerung lässt keine andere Wahl. Selbst die mittlere Prognose zeigt den enormen Handlungsbedarf auf (Abbildung 4).^[28]

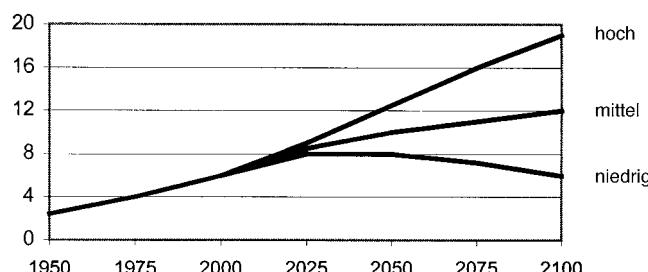


Abbildung 4. Bisherige Entwicklung und prognostiziertes Wachstum der Weltbevölkerung.

2. Die Zukunft von Forschung und Entwicklung

Die bisherigen Ausführungen sollten verdeutlichen, welchen Rahmenbedingungen sich aktuelle und zukünftige Entwicklungen im Pflanzenschutz unterordnen müssen. Die Pflanzenschutzfirmen haben sich mit entsprechenden Forschungs- und Entwicklungsstrategien darauf eingestellt. Innovation und Effizienz heißen die magischen Worte. Unter dem Leitmotiv Innovation und aktuelle Trends in Forschung und Entwicklung seien einige Thesen aufgestellt, die in der Folge erörtert und mit Beispielen unterlegt werden sollen.

Thesen für die Zukunft

- Chemische Methoden werden bis weit ins 21. Jahrhundert hinein eine dominierende Rolle spielen
- Es wird keine revolutionierenden Änderungen geben, die bestehenden Technologien werden sich im Sinne einer Evolution weiterentwickeln
- Der Innovations- und Entwicklungsprozess bei neuen Wirkstoffen wird erheblich effizienter werden, vor allem durch Modellierung, Miniaturisierung, Automatisierung und elektronische Datenverarbeitung bei essentiellen Abläufen
- Voraussichtlich werden insgesamt weniger, dafür aber immer sicherere maßgeschneiderte Wirkstoffe bis zur Handelsreife entwickelt werden
- Verbesserte Formulierungen und Applikationstechniken werden die Wirkstoffe gezielter zum Einsatz bringen; das bedeutet höhere Effizienz, aber auch vermehrte Sicherheit für Anwender, Verbraucher und Umwelt
- Nichtchemische Methoden werden im Rahmen eines integrierten Pflanzenschutzes zunehmend die chemischen Maßnahmen flankieren
- Die Einführung transgener Kulturpflanzen vor allem mit Herbizid- und Insektenresistenz wird zu teilweise erheblichen Verschiebungen in den betreffenden Märkten führen
- Die Methoden zur Prognose und Diagnose werden erheblich weiterentwickelt werden (Schadschwellenkonzept)
- Anwendererziehung und -training werden in Zukunft eine zunehmend bedeutsamere Rolle spielen

Es sollte aber noch einmal klar definiert werden: Unter chemischen Methoden ist der Einsatz von niedermolekularen Wirkstoffen generell zu verstehen, unabhängig davon, ob sie synthetischen Ursprungs oder Naturstoffe sind, ob sie definierte Einzelsubstanzen oder Gemische darstellen, ob sie abtötende oder modulierende Prinzipien repräsentieren. Das heißt im Klartext: Auch der Einsatz von Pheromonen, Neem-

Extrakt, Tabaksaft und Brennnesselbrühe ist nichts anderes als chemische Schädlingsbekämpfung.

3. Die Bedeutung der Synthesechemie für die moderne Pflanzenschutzforschung

Die Synthesechemie hat ihr Pulver noch längst nicht verschlossen. Der Strom neuer verfolgenswerter Leitstrukturen reißt bis heute nicht ab, wie die aktuelle Patentverfolgung zeigt. Tabelle 2 zeigt eine Auswahl an interessanten und

Tabelle 2. Wichtige Strukturklassen der 80er und 90er Jahre.

Struktur-klasse	Wirkstoff	Indi-kation	Wirkmechanismus
Sulfonylharnstoffe ^[29]	Chlorsulfuron (DuPont) 	Herbizid	Inhibitor der Acetolactat-Synthase (ALS)
Imidazolinone ^[30]	Imazapyr (American Cyanamid) 	Herbizid	Inhibitor der Acetolactat-Synthase (ALS)
Triketone ^[31]	Sulcotrion (Zeneca) 	Herbizid	Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase
Nicotinoide ^[32]	Imidacloprid (Bayer) 	Insektizid	Agonist des nicotinergen Acetylcholin-Rezeptors (n-AChR)
Arylpyrazole ^[33]	Fipronil (Rhône Poulenc) 	Insektizid	GABA-gesteuerter Chloridkanal (Antagonist)
Benzoylhydrazin ^[34]	Tebufenozid (Rohm & Haas) 	Insektizid	Ecdyon-Agonist
MOAs ^[35]	Kresoxim-methyl (BASF) 	Fun-gizid	Inhibitor der Cytochrome-Reduktase (Atmungskette)
Pyrrole ^[36]	Fenpiclonil (Novartis) 	Fun-gizid	Inhibierung der Transport-verknüpften Phosphorylierung von Glucose; Inhibitor der Proteinkinase PK III

wichtigen Strukturklassen der 80er und 90er Jahre, die neue und wertvolle Problemlösungen gebracht haben. Zu jeder Strukturklasse existiert eine interessante Erfindungs- und Erfinderstory. Bemerkenswert, wie oft ein glücklicher Zufall die Hand im Spiel hatte!

Es ist nicht abzusehen und auch nicht zu befürchten, dass der Zustrom an wertvollen neuen Leitstrukturen und Wirkstoffklassen in Zukunft abreißen wird. Zu vielfältig sind die Variationsmöglichkeiten der modernen Synthesechemie. Mit Hilfe automatisierter Synthesetechniken sollte es gelingen, den chemischen Diversitätsraum wesentlich ausgiebiger als in der Vergangenheit auszuloten.

3.1. Erfolgreiche Strukturmotive

Es fällt auf, dass es immer wieder bewährte Strukturmotive gibt, die in erfolgreichen Wirkstoffen auftauchen. Eines von vielen Beispielen ist der Pyridin-Heterocyclus. Tabelle 3 zeigt Wirkstoffe mit Pyridin als Baustein, die allesamt mechanistisch nichts miteinander zu tun haben und die in verschiedenen Indikationen wirksam sind.

Entscheidend für eine biologische Wirkung ist also häufig nicht ein einfaches chemisches Grundelement, im Jargon der Wirkstoffchemiker auch Templat genannt, sondern das Vorhandensein oftmals sehr spezifischer Substituenten in ganz bestimmten Molekülteilen. Bei der ungeheuren, ständig weiterwachsenden Vielfalt des chemischen Baukastens liegt es auf der Hand, dass noch viele interessante Wirkstoffklassen ihrer Entdeckung harren. Wie haarscharf hohe und vernachlässigbare Wirkung oder auch Wirkung in völlig verschiedenen Indikationen bei minimaler Substituentenvariation variieren, mögen die in Abbildung 5 aufgeführten Beispiele zeigen. Sie zeigen aber auch, dass ein ausschließliches Prinzip für chemische Diversität bei der Leitstruktursuche in die falsche Richtung führen kann. Das eigentliche Ziel muss das Treffen erfolgreicher Strukturcluster im Universum aller denkbaren niedermolekularen Verbindungen sein.

3.2. Der Zwang zur frühen Selektion

Wichtiger denn je wird für jede erfolgreiche forschende

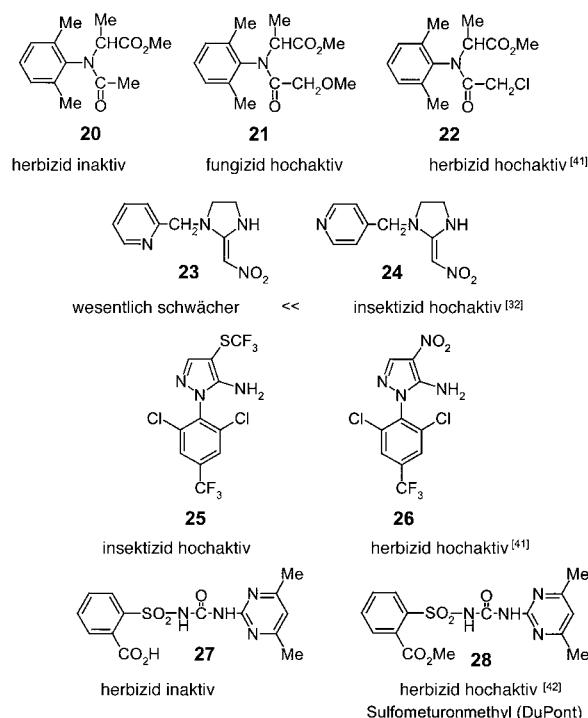


Abbildung 5. Chemische Diversität ist nicht alles!

Tabelle 3. Neue Handelsprodukte der 80er Jahre mit einer Pyridin-Teilstruktur.

Handelsprodukt	Wirkstoff	Indikation	Wirkmechanismus
Diflufenican ^[37]		Herbizid	Inhibitor der Carotinoid-Biosynthese
Dithiopyr ^[38]		Herbizid	Mitose-Inhibitor
Imazapyr ^[30]		Herbizid	Inhibitor der Acetyl-CoA-Synthase (ALS)
Nicosulfuron ^[29]		Herbizid	Inhibitor der Acetyl-CoA-Synthase (ALS)
Haloxlyfop ^[39]		Herbizid	Inhibitor der Acetyl-CoA-Carboxylase
Imidacloprid ^[32]		Insektizid	Agonist des nicotinergen Acetylcholin-Rezeptors (n-AChR)
Chlorfluazuron ^[40]		Insektizid	Insektenwachstumsregulator, Inhibitor der Chitin-Biosynthese

Pflanzenschutzfirma in Zukunft sein, frühzeitig die Spreu vom Weizen zu trennen und mit den richtigen Leitstrukturen und Kandidaten voranzugehen. Die Stichworte für ein solches Vorgehen sind: effizientere Leitstrukturgenerierung und -identifizierung, möglichst frühe und gezielte Optimierung aller entwicklungsrelevanten Parameter in einem integrierten Konzept. Sehr frühe Kenntnisse auch über mögliche Probleme mit Toxizität, Ökotoxizität und Umweltverhalten sind heute unerlässlich. Die Etablierung und Evaluierung entsprechend leistungsstarker, aussagekräftiger früher Testsysteme ist überall in vollem Gange. Erst wenn hier die nötige Sicherheit gefunden wird, lässt sich die eigentliche Entwicklung mit den weltweiten Feldversuchen, der Verfahrensentwicklung, den umfangreichen Tierversuchen, Metabolismusstudien und Rückstandsuntersuchungen verantworten.

3.3. Alles dreht sich um die Leitstruktur

Das Credo der Wirkstoffforscher lautet: Am Anfang steht die Leitstruktur. Die Leitstruktur ist eine definierte chemische Verbindung aus der Synthese oder den Naturstoffpools, die in relevanten biologischen Tests eine verfolgenswerte Wirkung aufweist. Die Leitstruktur ist dabei umso valider, je praxisrelevanter der Test im Rahmen der Prüfkaskade ist (Abbildung 6).

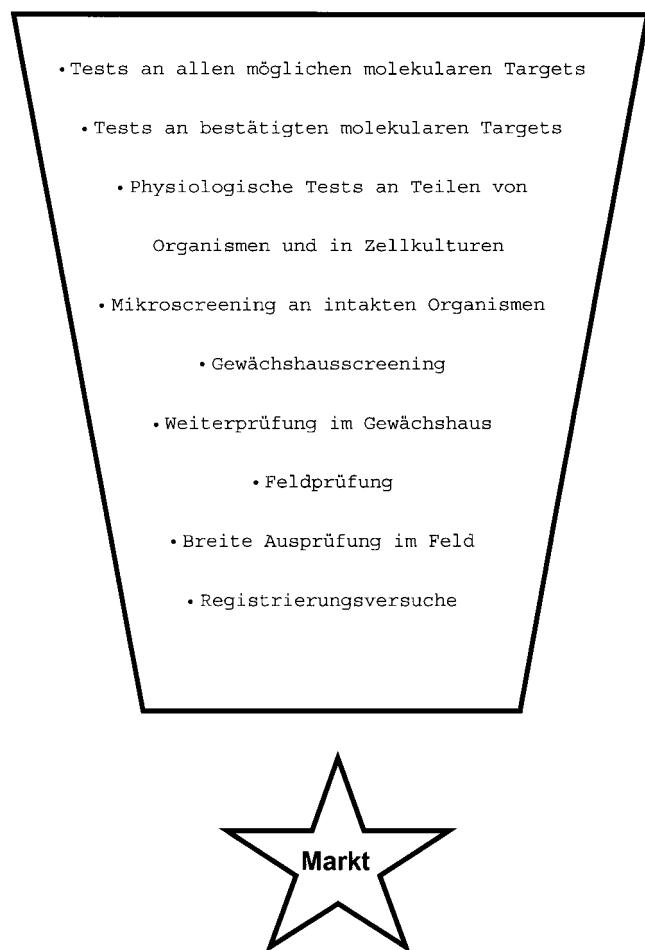


Abbildung 6. Prüfkaskade.

3.3.1. Die Screening-Kaskade

Ein Testergebnis aus dem in der Vergangenheit bewährten Screening am kompletten Organismus (Insekt, Pflanze oder Pilz) ist natürlich wesentlich praxisrelevanter als ein In-vitro-Target-Assay (Enzym, Rezeptor oder Ionenkanal). Die Einflüsse durch Aufnahme, Transport und Metabolismus sind schon miterfasst. Zusätzlich werden im Prinzip alle potentiellen Targets, auch die bisher unbekannten, angesprochen. Im Target-Screening können nur Substanzen gefunden werden, die das jeweilige Target ansprechen. Allerdings kann das Target-Screening außerdem noch wertvolle Informationen über Wirkungsverschiebungen innerhalb einer Substanzklasse oder mögliche toxikologische Risiken liefern.

Umgekehrt proportional zur Praxisnähe des Tests verhält sich aber die Zahl der Prüfsubstanzen, die mit vertretbarem Kostenaufwand bewältigt werden können. Deshalb wird man versuchen, in Abhängigkeit von der Zahl und Qualität der Prüspräparate die Tests möglichst effizient zu nutzen.

Eine Leitstruktur ist aber nur der allernotwendigste Anfang auf dem Weg zu einem vermarktbaren Wirkstoff. In der Regel müssen im Zuge einer Struktur-Wirkungs-Optimierung noch Hunderte, häufig Tausende verwandter Verbindungen synthetisiert werden, um im Erfolgsfall einen Entwicklungskandidaten identifizieren und zur Marktreife entwickeln zu können.

Erhebliches Fingerspitzengefühl und Intuition werden vom Wirkstoffchemiker bei einer extrem wichtigen strategischen Entscheidung verlangt: Lohnt es sich, eine Leitstruktur mit schwacher Wirkung überhaupt zu verfolgen, oder befindet man sich vielleicht schon auf einem Wirkungsplateau, wo keine weitere Steigerung mehr möglich ist? Es bedarf dann schon des gesunden Optimismus kreativer und einfallsreicher Chemiker und Biologen, gerade diesen und nicht einen anderen Anhaltspunkt zu verfolgen.

3.3.2. Wie kommt man zu Leitstrukturen?

Wie kommt man zu Leitstrukturen? In der Beantwortung dieser Kernfrage der Wirkstoffforschung hat es in den vergangenen Jahrzehnten mehrfach einen massiven Paradigmenwechsel gegeben (Tabelle 4).^[43] In der frühen Phase der Wirkstoffforschung im Pflanzenschutz waren das aufwendige, arbeitsintensive biologische Screening im Gewächshaus an einer breiten Palette von Zielorganismen der Flaschenhals bei der Leitstruktursuche. Wegen der damals hohen geprüften Aufwandmengen wurden zudem zu einem umfassenden Primärscreening in allen Indikationen mehrere Gramm der Testverbindungen benötigt. All dies limitierte die breite Prüfung von Zufallssubstanzen aus den verschiedensten Quellen (u. a. Hochschulpräparate, Naturstoffe). Parallelisierung und Automatisierung von Arbeitsabläufen gab es zwar rudimentär beim biologischen Screening, doch in der Synthese waren das Fremdwörter.

Fortschritte in Biochemie, Molekularbiologie und elektronischer Datenverarbeitung führten zur Vision der 80er Jahre: Das Zauberwort hieß rationales Moleküldesign, Molecular Modeling. Es sollte doch möglich sein, bei Kenntnis der

Tabelle 4. Am Anfang steht die Leitstruktur: vom Zufall zum Design und zurück zum Zufall.

Vergangenheit (< 1980)	Die Vision der 80er	Aktueller Trend
• Teure Gewächshausprüfung	• Bekannte biologische Targets	• Alle möglichen Targets
• Gramm-Mengen an Prüfsubstanzen	• Rezeptor-Inhibitor-Modelle (Schlüssel-Schloss-Modell)	• High Throughput Screening (HTS)
• Fast keine Automation	• De-novo-Design	• Automation
<ul style="list-style-type: none"> ● Eingeschränkte Prüfung von Naturstoffen ● „Zufallschemie“ aus unterschiedlichen Quellen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Beschränkung auf die Prüfung der entworfenen Verbindungen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nadelöhr: Chemie ● Lösung: automatisierte Synthese, kombinatorische Chemie, molekulare Diversität
<ul style="list-style-type: none"> ● Nadelöhr: Gewächshausprüfung 	<ul style="list-style-type: none"> ● Defizit an relevanten Targets ● Nur In-vitro-Leitstrukturen 	

Raumstruktur eines biologischen Targets Wirkstoffmoleküle mit optimalem Fit als potentielle Effektoren durch Molecular Modeling zu entwerfen, getreu dem anerkannten Schlüssel-Schloss-Modell für biologische Wirkung.

Es gab nicht wenige, die den Wirkstoffchemiker überspitzt formuliert als „Kochknecht“ sahen, der eigentlich nur noch eine überschaubare Zahl von maßgeschneiderten Verbindungen herzustellen hatte. Aus dieser Kollektion sollte dann die vertiefte biologische Prüfung sehr schnell den Entwicklungskandidaten selektieren. Eine schöne neue Welt und relativ schlechte Aussichten für Synthesechemiker, so schien es.

Dass dies so nicht funktionieren konnte, war den erfahrenen Wirkstoffforschern eigentlich damals schon klar. Einmal fehlten die nötigen Informationen über relevante Targets für ein De-novo-Design. Zudem trennen meist Welten die In-vitro-Wirkung am isolierten Enzym oder Rezeptor und die In-vivo-Wirkung eines praxisrelevanten Wirkstoffs an den Zielorganismen Pflanze, Insekt oder Pilz. Kurz gesagt, das De-novo-Design zur Leitstrukturgenerierung hat bisher im chemischen Pflanzenschutz nicht funktioniert.

Unstrittig ist allerdings das Molecular Modeling als Methode zur Leitstrukturoptimierung.^[44] Ein schon klassisches QSAR-Tool (QSAR = quantitative structure-activity relationship) ist die Hansch-Analyse, die es erlaubt, die biologische Aktivität anhand des Beitrags physikochemischer Parameter einzelner Substituenten zu beschreiben.^[45] Eine Fortentwicklung ist die Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA), die 3D-Feldeigenschaften der Moleküle mit biologischer Wirkung verknüpft und so zur Abschätzung der biologischen Wirkung neuer Strukturvorschläge führt.^[46]

Der „Active Analogue Approach“ ist eine breit angewendete Methode, die es ermöglicht, durch Vergleich biologisch

wirksamer, strukturell verschiedenartiger Verbindungen mit gleichem Wirkmechanismus essentielle gemeinsame Strukturmerkmale zu identifizieren. Diese so genannten Pharmakophore dienen dann als Matrize für die Synthese neuer Wirkstoffe.^[47]

Seit einigen Jahren ist das Pendel bei der Leitstrukturgenerierung zunächst in der Arzneimittelforschung erneut in Richtung Zufall ausgeschlagen. Der statistisch immer ungünstiger gewordenen Trefferquote soll nunmehr durch eine Art Bombardement mit unzähligen chemischen Individuen möglichst hoher Diversität ein Schnippchen geschlagen werden. Durch die Fortschritte in der Genomforschung ist die Zahl der krankheitsrelevanten, im Assayformat verfügbaren biologischen Targets geradezu explodiert. Im High-Throughput- oder neuerdings auch Ultra-High-Throughput-Screening (HTS, UHTS) wird das angesprochene Bombardement beherrschbar, mehrere 100000 Substanzen können in einem Assay in wenigen Tagen geprüft werden.

Eine wichtige Frage, die in der industriellen Pflanzenschutzforschung in den letzten Jahren intensiv und teilweise kontrovers diskutiert worden ist, lautet: Lässt sich dieses Vorgehen der Arzneimittelforschung bei der Leitstruktursuche auf die chemische Pflanzenschutzforschung übertragen, soll man diesen Paradigmenwechsel mitmachen? Die Antwort, die zumindest die großen Firmen hierauf gegeben haben, war ein anfangs zögerliches, dann aber doch klares Bekenntnis zu den zusätzlichen Chancen durch die modernen Assay-Formate – allerdings ohne das klassische Screeningmodell infrage zu stellen. Man darf nämlich einen gravierenden Unterschied zwischen Arzneimittel- und Pflanzenschutzmittel-Forschung nicht außer Acht lassen: Während erstere zur Leitstrukturgenerierung und -evaluierung auf biochemische und molekularbiologische Assays zwingend angewiesen ist, kann man im Pflanzenschutz gewissermaßen gleich am Patienten testen. Die Zielorganismen Pflanze, Pilz und Insekt sind leicht und vergleichsweise preiswert massenhaft reproduzierbar und unterliegen auch keinen Einschränkungen, wie sie das Tierschutzgesetz vorsieht. Sie offerieren der Testsubstanz gleichzeitig alle Targets, auch die noch völlig unbekannten. Anders als im Pharmabereich müssen es auch Targets sein, deren Beeinflussung den Zielorganismus außer Gefecht setzt, am besten letale Targets. Schließlich soll ja weiterer Schaden verhindert werden.

Hinzu kommt, dass auch der Durchsatz der In-vivo-Screenings heute unvergleichlich höher ist als noch vor wenigen Jahren. Neben dem traditionellen Gewächshausscreening an einer breiten Palette von Schadorganismen kann man heute auch automatisierte Medium-Throughput-Screenings (MTS) an wenigen ausgewählten Organismen zur Selektion von potentiellen Leitstrukturen vorschalten. Die benötigten Substanzmengen bewegen sich im Bereich weniger Milligramm.

Deshalb bietet sich ein In-vitro-HTS in den Indikationen des Pflanzenschutzes besonders in zwei Fällen an: Zum einen dort, wo die Analogchemie in bewährten Strukturklassen keine erkennbaren Fortschritte mehr bringt. Hier ist es natürlich verlockend, die bekannten, zugrunde liegenden Targets noch einmal mit großen und diversen Substanzbibliotheken zu bombardieren. Die Hoffnung ist, bei ganz neuartigen Substanzklassen fündig zu werden – auch hier ein

eklatanter Unterschied zur Pharma. Pflanzenschutztargets veralten nur sehr langsam, wenn überhaupt. Ein neuer Wirkmechanismus kann zur Resistenzüberwindung dienen und ein nützliches Argument für die Registrierung und Vermarktung eines neuen Wirkstoffs sein; andere Substanzparameter wie Giftigkeit, Umweltverhalten, biologische Selektivität, Herstellbarkeit und Aufwandmenge spielen aber eine weit dominierendere Rolle. Und letztlich entscheidet der Anwender – der Landwirt – über den Einsatz, und für ihn steht die Wirtschaftlichkeit ganz klar im Vordergrund. Das heißt im Klartext: Schon jahrzehntelang bekannte Wirkmechanismen sind nicht obsolet, weil es schon diverse Handelsprodukte gibt. Auch heute noch hätte ein herbizider Photosynthesehemmer mit niedriger Aufwandmenge, günstiger Selektivität für wichtige Kulturen, guter Wirkung gegen Problemunkräuter, günstigen Herstellungskosten und guten Toxizitäts- und Umweltparametern eine sehr gute Chance. Und das, obwohl es Photosynthesehemmer seit 50 Jahren gibt und deutlich über 50 verschiedene Wirkstoffe dieser Klasse zu Handelsprodukten entwickelt wurden.

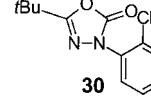
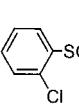
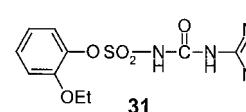
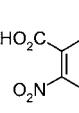
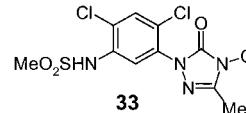
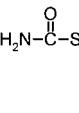
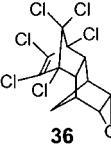
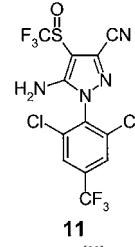
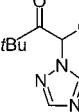
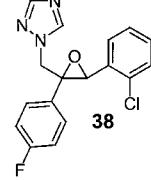
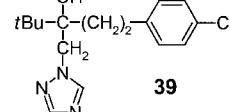
Die als Inhibitoren der Ergosterol-Biosynthese wirkenden Azolfungizide sind ein weiteres von vielen Beispielen. Mehr als 15 Jahre nach der Markteinführung des ersten Vertreters sind mit Epoxiconazol (Opus) der BASF und Tebuconazol (Folicur) von Bayer noch zwei echte „Blockbuster“ in den Markt gekommen. Beispiele für die Langlebigkeit von Wirkmechanismen sind in Tabelle 5 angegeben.

Ein erhebliches Umdenken und wahrlich einen Paradigmenwechsel bedeutet die zweite zu diskutierende Vorgehensweise. Der Ansatz, über die Genomanalyse relevanter Schadorganismen zu potentiellen, bisher unbekannten Möglichkeiten der Bekämpfung zu kommen, ist hochinteressant, aber auch risikoreich. In den vergangenen Jahren ist hier eine Menge in Bewegung geraten. Die großen forschenden Pflanzenschutzfirmen haben inzwischen alle Kooperationen mit jungen Biotechnologie-Firmen auf dem Gebiet der Genomanalyse abgeschlossen (Tabelle 6).^[59] Damit soll eine wichtige Lücke geschlossen werden. Die Experten gehen davon aus, dass man bis zu mehreren Hundert pflanzenschutzrelevanter Targets finden wird.

Es besteht kein Zweifel daran, dass man bei Nutzung dieser Targets auch Treffer (Hits) durch Screening großer Substanzbibliotheken landen wird. Dass es dann aber ein extrem weiter Weg ist bis zu einem in jeder Hinsicht überzeugenden Gesamtprofil eines neuen Wirkstoffs, ist völlig klar. Im günstigeren Falle hat ein durch Target-Screening identifizierter Hit auch eine merkliche Wirkung in einem nachgeschalteten Gewächshaustest. Dann ist sicherlich die Motivation zu weiterer chemischer Optimierung gegeben. Besonders schwierig gestaltet sich hingegen eine Entscheidung bei fehlender In-vivo-Wirkung. Hier ist ein chemisches Programm nur sinnvoll, wenn wirklich tragfähige Konzepte zur Überwindung dieses Dilemmas existieren. Anders als ein Medikament kann ein Pflanzenschutzmittel nun einmal nicht zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit im Zielorganismus oral oder intravenös appliziert werden.

Von besonderer strategischer Bedeutung wird es auch sein, den betriebenen Aufwand schon auf der Target-Ebene durch ein geschicktes „Intellectual-Property-Management“ abzu-

Tabelle 5. Wirkorte im Pflanzenschutz.^[a]

Wirkort	Wirkstoff	
	früh	spät
Photosynthese (PSII)	 29	 30
Monuron ^[48] (1951)		Dimefuron ^[49] (1978)
Acetolactat-Synthase (ALS)	 8	 31
Chlorsulfuron ^[29] (1982)		Ethoxysulfuron ^[50] (1996)
Protoporphyrinogen-Oxidase (PPO)	 32	 33
Acifluorfen ^[51] (1979)		Sulfentrazone ^[52] (1995)
Nicotinerger Acetylcholin-Rezeptor (n-AChR)	 34	 35
Cartap ^[53] (1965) (Antagonist)		Acetamiprid ^[54] (1995) (Agonist)
GABA-gesteuerter Chloridkanal	 36	 11
Dieldrin ^[55] (1954)		Fipronil ^[53] (1994)
Ergosterol-Biosynthese (C ₁₄ -Demethylierung)	 37	 38
Triadimefon ^[56] (1976)		Epoxiconazol ^[57] (1992)
		 39
		Tebuconazol ^[58] (1988)

[a] In Klammern Jahr der Einführung.

sichern. Die Konkurrenz steht Gewehr bei Fuß und wird spätestens nach Veröffentlichung der Patente über eine neue Strukturklasse auf den anfahrenden Zug aufspringen und versuchen, im Umfeld eigene patentfreie Wirkstoffe zu finden und zu entwickeln. Die Erfahrung lehrt, dass keine Firma es bisher geschafft hat, ein Monopol auf eine Strukturklasse zu bekommen, und dass häufig die Späteinsteiger noch den großen Coup gelandet haben (z.B. die BASF mit Opus (Epoxiconazol)^[57]).

Tabelle 6. Kooperationen von Genomics-Firmen mit Pflanzenschutzfirmen.

Genomics-Firma	Pflanzenschutzfirma	Jahr
Acacia Biosciences	Cyanamid	1998
	DuPont	1998
	Novartis	1998
CuraGen	DuPont	1998
	Exelixis Pharmaceuticals	1998
Gene Logic	Bayer	1998
Lion Bioscience	AgEvo	1998
Lynx Therapeutics	Bayer	1998
	BASF	1996
Paradigm Genetics	DuPont	1998
	Bayer	1998

4. Die kombinatorische Chemie

Ob sie nun MTS, HTS oder UHTS heißen, all diese hungrigen Testsysteme benötigen große Mengen unterschiedlicher Substanzen. Damit ist völlig analog zu den Verhältnissen in der Pharmaindustrie die Synthesechemie zum Flaschenhals der Leitstruktursuche geworden. Die klassische Synthese mit einem jährlichen Ausstoß von 200–300 neuen Verbindungen pro Labor kann dies unmöglich leisten (Abbildung 7).

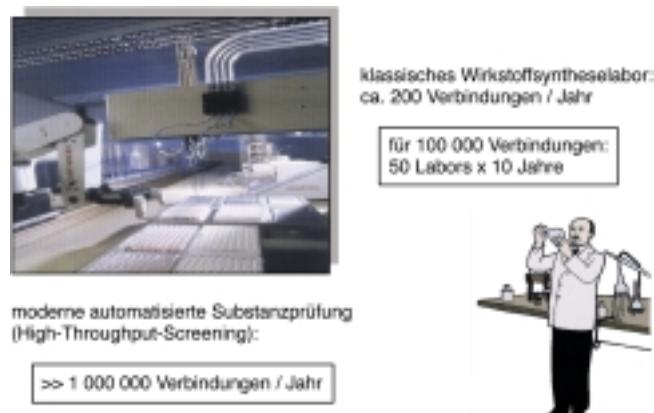


Abbildung 7. Herausforderung des High-Throughput-Screenings (HTS).

Die Antwort auf die Herausforderungen durch das HTS hat schon vor einigen Jahren eine neue Technologie gegeben, die kombinatorische automatisierte Synthese. Sie genießt eine ungebrochene Popularität und befindet sich immer noch in rasanter Weiterentwicklung.^[60] Grundidee ist, durch Kombination kleiner Sets an Synthesebausteinen Bibliotheken modular aufgebauter Moleküle in großer Zahl herzustellen (Abbildung 8).

Trends in der kombinatorischen Chemie

Die Forschungsschwerpunkte in der kombinatorischen Chemie haben sich in den vergangenen Jahren drastisch geändert. Beeindruckten die ersten Bibliotheken noch mit einer immensen Zahl (häufig 100000 bis 1000000) der in Form von Mischungen synthetisierten Verbindungen, so hält inzwischen der Trend zu kleineren Bibliotheken aus Einzel-

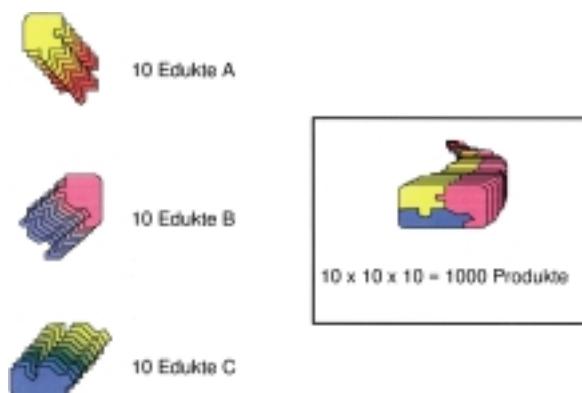


Abbildung 8. Das Prinzip der kombinatorischen Chemie.

verbindungen an. Kollektionen einzelner Verbindungen liefern aussagekräftigere Testergebnisse und erlauben wegen der leichteren Identifizierung der aktiven Molekülstruktur eine schnellere Trefferverfolgung. Die durch die kleinere Verbindungszahl begrenzte Strukturvielfalt einer solchen Bibliothek versucht man durch computergestützte Diversitätsanalysen zu optimieren: intelligentes Bibliotheksdesign („smarter libraries“) ersetzt astronomisch hohe Zahlen. Unverzichtbar für ein solches Bibliotheksdesign ist das Wissen erfahrener Wirkstoffforscher um erfolgreiche Wirkstofftemplate. Parallel hierzu setzt sich die Erkenntnis durch, dass auch physikochemische Parameter schon in den Entwurf einer Bibliothek mit einfließen und im HTS untersucht werden sollten (Abbildung 9). Also: Qualitätsbibliotheken statt Massenfabrikation!

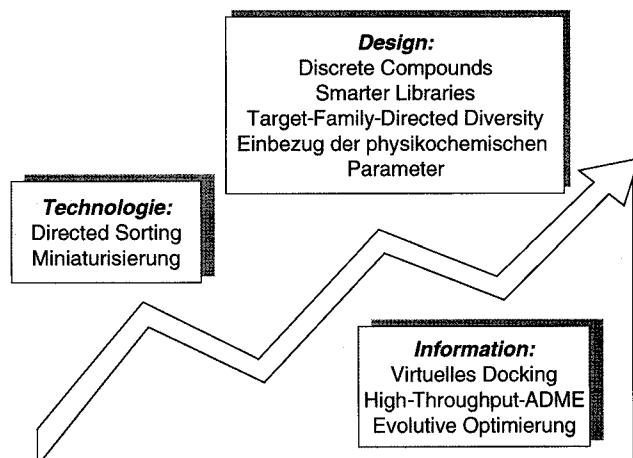


Abbildung 9. Trends in der Kombinatorischen Chemie.

Welche Zukunft hat die kombinatorische Chemie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend? Das grundlegende Konzept, durch Erzeugung chemischer Vielfalt die Entdeckung von Substanzen und Reaktionen zu beschleunigen, werden wir sicherlich in vielen Bereichen der Organischen Chemie verwirklicht sehen. Die kombinatorische Wirkstoffforschung weist den Weg in Richtung weiterer Miniaturisierung, chemischer Evolution sowie Verschmelzung von Synthese, Analytik und Screening. Analytische Techniken werden jetzt schon mit Methoden der Wirkdetektion vereinigt. Die

chemische Herausforderung wird in der Überwindung der immer engeren Grenzen zu finden sein, die durch Parallelisierung, Automation und Miniaturisierung gezogen werden. Dabei wird die ursprüngliche Festphasenmethodik heute zunehmend ergänzt durch kombinatorische Synthese in Lösung. Fazit: Auch die Pflanzenschutzforschung hat sich den modernen Technologien (Enabling Technologies) zur Wirkstofffindung geöffnet, allerdings ohne die bisher bewährten Ansätze in Frage zu stellen.

Eine Erfolgsstory gibt es bisher verständlicherweise noch nicht. Die Zukunft wird zeigen, ob das Spiel mit den großen Zahlen wirklich gewonnen werden kann, d.h., ob nicht nur mehr Hits, sondern letztlich auch mehr innovative Problemlösungen für den Pflanzenschutz dabei herauskommen.

5. Neuere erfolgreiche Wirkstoffklassen

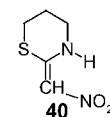
Zwei Wirkstoffklassen der jüngeren Vergangenheit, die besonders gute Beispiele für Innovationen im Pflanzenschutz bieten, sind jedenfalls noch auf dem klassischen Wege gefunden worden, entweder durch chemisch motivierte Forschung rund um Patentvorbilder der Konkurrenz wie die Neonicotinoide oder durch Optimierung einer Leitstruktur aus dem Naturstoffscreening wie die Methoxyacrylate (Strobilurine). Beide sollen hier kurz vorgestellt werden.

5.1. Neonicotinoide

Der Glaube an die Optimierbarkeit einer Strukturklasse, die Ende der 70er Jahre wegen bis dato erfolgloser Optimierungsversuche schon aufgegeben worden war, stand Pate bei der Auffindung eines neuen Wirkstoffs bei Bayer, der sich inzwischen zum weltweit umsatzstärksten Insektizid entwickelt hat.

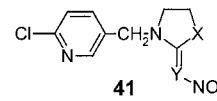
Aus einem Chemieprogramm ganz anderer Zielrichtung stammend, waren in den 70er Jahren bei der Firma Shell Nitro-substituierte Ketenamine als Insektizide gefunden und breit bearbeitet worden. Nithiazin wurde damals als Entwicklungskandidat identifiziert, letztlich aber nicht vermarktet.^[61] Anfang der 80er Jahre begannen Chemiker bei einer Bayer-Tochter in Japan erneut mit Synthesen rund um die Nitromethylen-Leitstruktur. Die Einführung eines speziellen Substituenten, des Chlornicotinylrestes, und die Verknüpfung mit der neuen Nitroguanidin-Grundstruktur brachten den Durchbruch zu hochwirksamen, lichtstabilen, mindertoxischen, breit einsetzbaren und vor allem systemischen Insektiziden mit Imidacloprid **7** als interessantestem Entwicklungskandidaten (Abbildung 10).^[32] Durch seine ausgeprägt systemischen Eigenschaften ist **7** hervorragend in der wohl umweltverträglichsten Anwendungsform, als Saatgut-Beizmittel, einsetzbar.

Auch vom Standpunkt des Wirkmechanismus ist Imidacloprid **7** sehr interessant. Abbildung 11 zeigt ein schematisches Bild einer cholinergen Synapse im Zentralnervensystem. Hier finden sich die Wirkorte fast aller bedeutsamen insektiziden Handelsprodukte. Während jedoch die Pyrethroide Effektoren der präsynaptischen Natriumkanäle sind und die Carb-



Nithiazin (Shell)^[61]

Entdeckung des 2-Chlor-5-methylpyridyl-Substituenten:



a: X=S, NH
b: Y=CH, N
(CN)

Hochaktive, lichtstabile, mindertoxische, systemische Insektizide

Imidacloprid

NTN 33893

7

Confidor
Gaucho (125-250 g ha⁻¹)

Abbildung 10. Anfang der 80er Jahre begannen Chemiker bei einer Bayer-Tochter in Japan erneut mit Synthesen rund um die Nitromethylen-Leitstruktur.

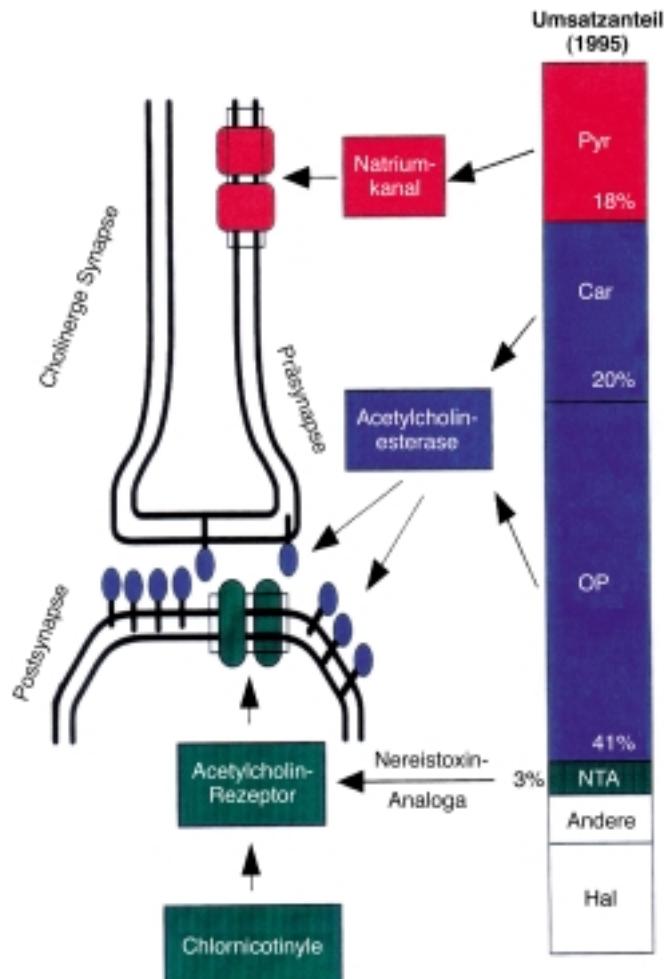


Abbildung 11. Wirkmechanismen wichtiger Strukturklassen. Pyr: Pyrethroide, Car: Carbamate, OP: Organophosphate, NTA: Nereistoxin-Analoga, Hal: halogenierte Kohlenwasserstoffe.

amate und Phosphorester Inhibitoren der Acetylcholinesterase, wirkt Imidacloprid **7** als Neonicotinoid ähnlich wie die sehr kleine Gruppe der im Handel befindlichen so genannten Nereistoxin-Analoga am nicotinischen Acetylcholinrezeptor.^[62]

Man kann mit Fug und Recht sagen, dass Imidacloprid **7** das erste wirklich breit einsetzbare Praxisprodukt mit dem geschilderten Mechanismus ist. Schädlinge, die gegen konventionelle Insektizide aus den etablierten großen Insektizidklassen resistent sind, reagieren daher auch völlig sensibel auf **7**. Ein weiterer Vorteil liegt in der selektiven Toxizität von **7**. Nach derzeitigem Erkenntnisstand beruht sie auf der wesentlich geringeren Empfindlichkeit des nicotinergen Acetylcholinrezeptors der Säugetiere als desjenigen der Insekten.^[63]

Der Chlornicotinylrest stellt für die Wirkung von Imidacloprid **7** und verwandter Verbindungen ein besonders wichtiges Strukturelement dar (Abbildung 12). Er sieht auf

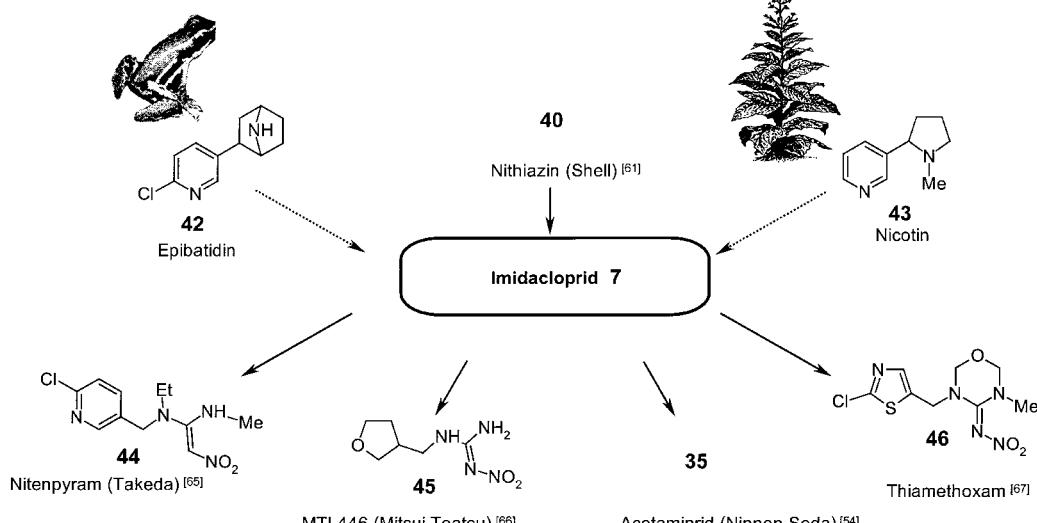


Abbildung 12. Entwicklung der insektiziden Nicotinoide.

den ersten Blick aus wie ein typischer chlorierter Heterocyclus aus der Syntheseküche des Chemikers. Daher war es umso überraschender, dass Mutter Natur diesen Rest offenbar schon vor sehr langer Zeit erfunden hat. Im Jahre 1992 wurde eine Verbindung aus der Haut eines südamerikanischen Frosches isoliert, die den Namen Epibatidin erhielt.^[64] Dieses Froschgift enthält erstaunlicherweise den Chlornicotinylrest. Es wirkt stark analgetisch und ist ebenfalls ein Agonist des n-AChR. So gibt es außerordentlich interessante Zusammenhänge zwischen Naturstoffen wie Nicotin und Epibatidin, die zusammen mit der Kenntnis der insektiziden Wirkung der Shell-Nitromethylene schon sehr viel früher zur Synthese von Imidacloprid **7** hätten führen können.

Dass andere Firmen nicht geschlafen haben, zeigen weitere Produkte, die aus der Analogieforschung rund um Imidacloprid **7** entstanden sind. Neben dem Chlornicotinylrest haben sich noch der eng verwandte Chlorthiazolylmethylrest und überraschend auch der Tetrahydrofurylmethylrest als Substituenten bewährt. Die Neonicotinoide sind dabei, sich als bedeutsame neue Strukturklasse auf dem Insektizidmarkt zu etablieren. Die Grenzen für den erreichbaren Marktanteil sind noch nicht abzusehen. Man muss aber kein Prophet sein, um den Neonicotinoiden als besonders umweltverträglichen Produkten eine brillante Zukunft voraussagen zu können.

5.2. Methoxyacrylate (MOAs)

Das Screenen des weltweit verfügbaren Pools an Naturstoffen vor allem aus Pflanzen, Pilzen, marinen Organismen und Mikroorganismen hat immer wieder nicht nur in der Arzneimittelforschung, sondern auch im Pflanzenschutz zu verfolgenswerten und manchmal auch erfolgreichen Leitstrukturen geführt. Wie schon angesprochen, sollten hier die neuen Möglichkeiten des MTS- und HTS-Screenings zusätzliche Chancen eröffnen. Der Naturstoff selbst wird im Pflanzenschutz aus verschiedenen Gründen (Zugänglichkeit, Kosten, Stabilität) eher selten eingesetzt. Jüngste Beispiele

wie Avermectin als Präparat gegen Spinnmilben und Spinosad mit hervorragender Wirkung gegen wichtige Lepidopterenarten zeigen allerdings, dass dies im Einzelfall doch möglich ist. In der Regel werden jedoch verbesserte synthetische Analoga des Naturstoffs vermarktet. Die vom natürlichen insektiziden Pyrethrum-Extrakt abgeleiteten synthetischen Pyrethroide sind sicherlich das prominenteste Beispiel für eine besonders erfolgreiche Naturstoffbearbeitung in der Vergangenheit.

Ein neuer ähnlicher Erfolg zeichnet sich bei der

Verfolgung einer fungiziden Leitstruktur aus der Natur ab, den synthetischen Analoga der Strobilurine. Mehr als 30 dieser Strobilurine und der verwandten Oudemansine und Myxothiazole sind bisher isoliert und charakterisiert worden.^[35]

Chemisch gesehen handelt es sich um Derivate der β -Methoxyacrylsäure (Abbildung 13). Die Strobilurine und Oudemansine sind Inhaltsstoffe verschiedener Spezies besonders kleiner Pilze, z.B. *Oudemansiella mucida*, die typischerweise auf Buchen wachsen (Abbildung 14).

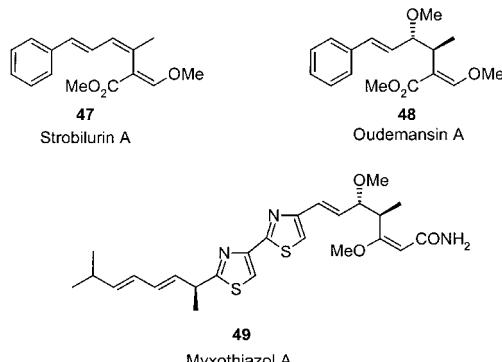


Abbildung 13. Natürliche fungizide Derivate der β -Methoxyacrylsäure.

Abbildung 14. *Oudemansiella mucida*.

Der Mechanismus der fungiziden Wirkung der Strobilurine beruht, wie wir heute wissen, auf der Inhibition des mitochondrialen Elektronentransfers in Pilzen durch Blockieren einer spezifischen Bindestelle an Cytochrom b. Neben den Strobilurinen hat nur noch das kürzlich eingeführte Famoxat den gleichen Wirkmechanismus.^[35] Deshalb besteht nur eine geringe Gefahr der Kreuzresistenz. Trotz der im Prinzip auch für Warmblüter toxischen Wirkung sind die MOAs bemerkenswert sicher.^[68] Die Naturstoffe selbst waren als Fungizide in der Landwirtschaft nicht einsetzbar. Verantwortlich dafür waren neben mangelnder Verfügbarkeit zu geringe Photostabilität – ähnlich wie bei den ersten Neonicotinoiden der Shell – und zu hohe Flüchtigkeit.

Die Optimierung der Strobilurin-A-Leitstruktur bei den Firmen BASF und Zeneca gestaltete sich als zäher Optimierungsprozess. Schon Steglich und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Rigidisierung der photolabilen Z-Doppelbindung durch Inkorporation in einen Phenylring einen Durchbruch in der Photostabilität brachte.^[69] Die Industrieforschung, zunächst im Wettkampf zwischen Zeneca und BASF, nahm diesen Anhaltspunkt auf. In mehreren Optimierungscyclen, deren Meilensteine in Abbildung 15 gezeigt sind, entstanden schließlich die beiden ersten Marktprodukte, Azoxystrobin von Zeneca und Kresoxim-methyl von BASF, bei dem interessanterweise der natürliche Methoxyacrylat-Toxophor durch den bioisosteren Methoxyiminoacetatrest ersetzt ist. Beide sind in wichtigen Kulturen wie Getreide, Reis, Wein, Obst und Gemüse gegen ein breites Spektrum von Pilzen sehr flexibel einsetzbar. Dies ist eine neue viel versprechende Fungizidklasse, die nach der Jahrtausendwende eine ähnliche Bedeutung erfahren könnte wie die Azole.

Die Neonicotinoide und die Methoxyacrylate sind exemplarisch für eine Vielzahl anderer moderner Entwicklungen auf dem Pflanzenschutz-Wirkstoffgebiet aufgeführt. Diese Beispiele zeigen, wie dominierend immer noch der Zufall an der Wiege einer innovativen Wirkstoffklasse ist, wie massiv dann allerdings eine konzertierte wissenschaftliche Anstrengung den Optimierungsprozess zur idealen Problemlösung fördern kann. Der gesamte Innovations- und Entwicklungsprozess läuft heute an der Front aller beteiligten wissenschaftlichen Disziplinen ab.

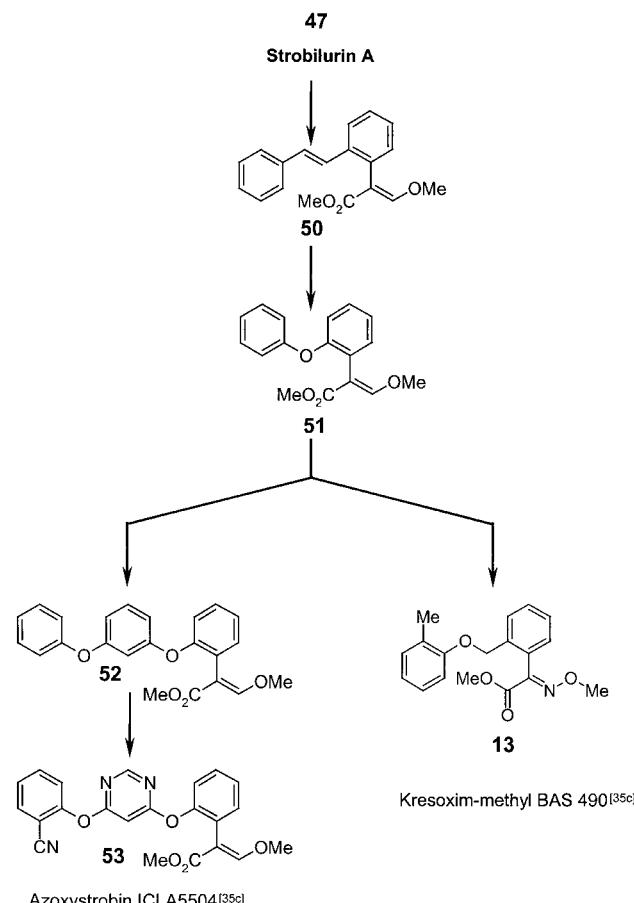


Abbildung 15. Entwicklung der Struktur von Strobilurin A zu Azoxystrobin und Kresoxim-methyl.

6. Alternative Bekämpfungsmethoden

6.1. Semiochemikalien

Bisher war in diesem Aufsatz nur die Rede von den auch in Zukunft zu erwartenden Fortschritten bei den klassischen abtötenden chemisch-synthetischen Prinzipien. Die Natur ihrerseits verfügt über einen reichen Schatz an Verbindungen, den so genannten Semiochemikalien, die der Kommunikation zwischen gleichen, aber auch verschiedenen Organismen dienen.^[70] Der Gedanke, solche Stoffe auch zur Kontrolle von Schädlingen, insbesondere von Insekten, einzusetzen, ist nicht neu und vom Ansatz her faszinierend. Mit erheblichem wissenschaftlichem Aufwand ist weltweit auf diesem Gebiet seit Jahrzehnten geforscht worden. Pheromone, Antifeedants und Repellents waren die meistuntersuchten Forschungsobjekte. Trotz aller Anstrengungen sind allerdings bis heute nur sehr begrenzte Einsatzmöglichkeiten gefunden worden. Sexual- und Aggregationspheromone werden in der Praxis vorwiegend in Fallen zur Prognose oder zum Massenfang oder im Rahmen der Verwirrtechnik eingesetzt.

Zweifellos wird der Einsatz von Semiochemikalien in Zukunft im Rahmen eines integrierten Pflanzenschutzes an Bedeutung gewinnen. Einige prinzipielle Vorteile seien hier genannt: Hohe Speziesselektivität und damit die Chance einer Nützlingschonung, geringe Toxizität, geringe Wirk-

stoffmengen, geringe Persistenz, kaum Rückstandsprobleme und die Möglichkeit einer Kombination mit reduzierten Insektizid-Aufwandmengen als synergistische und resistenzverhindernde Maßnahme.

Die Entwicklung von Semiochemikalien erfordert vor allem beim Übertragen von Laborergebnissen ins Freiland einen erheblichen Aufwand. Allerdings wird sich das Instrumentarium hierzu zusehends verbessern, vor allem durch Fortschritte in der Molekularbiologie, der Verhaltensbiologie und der Elektrophysiologie. Die inhärente Flüchtigkeit der Semiochemikalien bedingt allerdings in jedem Falle technisch ausgeklügelte Freisetzungssysteme.

Eine intelligente Strategie unter dem Gesichtspunkt, das Insekt gezielt zum Gift und nicht das Gift zum Insekt zu bringen, die so genannte Attract-and-Kill-Strategie, soll hier kurz angesprochen werden (Abbildung 16). Bei der bisher in

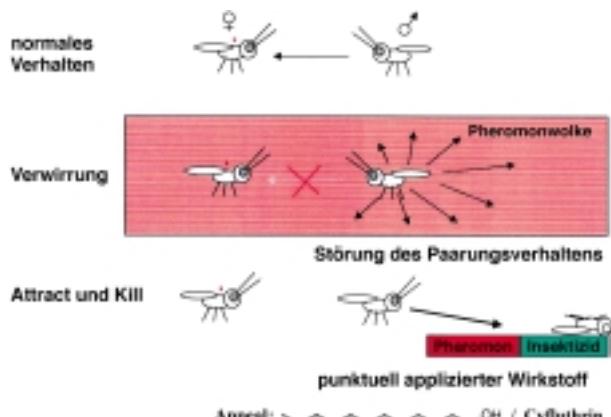


Abbildung 16. Verhaltensbeeinflussung von Insekten: „Attract-and-Kill“-Strategie.

die Praxis eingeführten Bekämpfungsmethode mit Pheromonen, der Verwirrtechnik, wird die zu schützende Kultur über entsprechende Freisetzungssysteme in eine Pheromonwolke eingehüllt. Weibliche und männliche Insekten finden nicht mehr zueinander, die Kopulation wird weitgehend verhindert.

Erfolgsversprechender erscheint nach bisherigen Ergebnissen die Attract-and-Kill-Strategie, eine Methode, die das Insekt zum Gift führt. Pheromone und Insektizid werden gemeinsam in eine hochviskose Formulierung eingearbeitet. In einer Obstplantage wird dann die Formulierung gezielt nur noch an wenigen Stellen, beispielsweise im Obstbaum, appliziert (Abbildung 17).

Die Vorteile liegen auf der Hand: Vom Pheromon werden nur noch äußerst geringe Mengen benötigt, und auch das Insektizid ist gegenüber konventionellen Spritzungen mit deutlich geringerer Aufwandmenge einsetzbar. Die Methode ist sehr selektiv; nur der auf das ausgebrachte Pheromon ansprechende Hauptschädling wird abgetötet. Eine Methode also, die dort, wo ein Hauptschädling dominiert, und in besonders wertvollen Kulturen wie im Obst- und Weinbau ihren Platz finden dürfte. Zwei junge Produkte dieser Art sind Sirene (Novartis)^[71] und Appeal (Bayer).^[72]

Bei der Bekämpfung pflanzenparasitärer Nematoden erscheint der Einsatz von so genannten Schlupffaktoren hoch-

Attract und Kill

- Vorteile:

- intelligente Kombination von Pheromonen und Insektiziden
- artspezifisch
- gezielte Ausbringung
- keine Abdrift bei der Applikation
- Schonung von Nützlingen

- Nachteile:

- jede Formulierung erfasst nur eine Art
- Akzeptanz eines neuen Konzeptes



Ziel: Insekt zum Wirkstoff bringen!

Abbildung 17. Attract and Kill – eine neue Art der Schädlingsbekämpfung.

attraktiv. Eine Synchronisierung des Eischlups der Nematoden zu einer Zeit, zu der die Wirtspflanze als Nahrungsquelle noch gar nicht vorhanden ist, oder in Kombination mit einem nicht persistenten Nematizid könnte eine sehr gute Praxislösung ergeben.

6.2. Immunstimulantien

An der Grenze zwischen chemischer und biologischer Schädlingsbekämpfung stehen Substanzen, die die Immunabwehr der Pflanze gegen Pathogene verbessern und damit Fungizide einsparen helfen. Unter der Einwirkung von Elicitoren, das sind häufig Zellwandfragmente eines Pathogens, wird in der Pflanze über eine Signalkaskade die Synthese von Abwehrstoffen, so genannten Phytoalexinen, angeworfen und so eine Infektion abgewehrt.^[73] Inzwischen ist eine Reihe von rein synthetischen Substanzen bekannt, die als Resistenzinduktoren wirken können. Ein Präparat ist unter dem Namen Bion von der Firma Novartis 1996 in die Praxis eingeführt worden.^[74]

Das weite Feld der allelopathischen Stoffe, die von Pflanzen abgegeben werden, um sich Standortvorteile zu verschaffen, kann nur gestreift, aber nicht weiter kommentiert werden. Das hier angesprochene Grenzgebiet zwischen Chemie und Biologie ist wissenschaftlich hochinteressant und sicherlich noch für manche Überraschung gut.

6.3. Biologische Präparate

Zumindest publizistisch wird den biologischen Präparaten sehr viel zugetraut, manchmal bis hin zu einer weitgehenden Ablösung chemischer Präparate. Diese Sicht der Dinge ist allerdings unrealistisch, teilweise auch politisch motiviertes Wunschdenken. Nur in wenigen Fällen konnte bisher eine Umsetzung des Grundlagenwissens in praktizierte Pflanzenschutzverfahren vollzogen werden. Neben ökonomischen Hürden, wie z.B. begrenzten Marktpotentialen, gab es spezifische Probleme mit der Wirkungssicherheit, die eine schnelle und marktbeeinflussende Entwicklung im Pflanzenschutz verhinderten.

6.3.1. *Bacillus-thuringiensis*-Präparate

Weitauß die meisten der heute unter der Bezeichnung biologischer Pflanzenschutz vertriebenen Insektizide sind *Bacillus-thuringiensis*(Bt)-Präparate.^[75] Sie haben heute ein Marktvolumen von ca. 200 Millionen DM, also etwa 2 % des Insektizidmarktes. Dagegen wurden in den USA bereits 1998 18 % der für diese Kultur landwirtschaftlich genutzten Fläche mit Bt-Mais, 14 % mit Bt-Baumwolle und 4 % mit Bt-Kartoffeln angebaut.^[76] Die Bt-Präparate werden aber in Zukunft noch an Bedeutung gewinnen, vor allem durch die Verbreiterung ihrer Einsatzmöglichkeiten durch genetisch modifizierte Bakterien. Die Zahl der mit Bt-Präparaten bekämpfbaren Insektenarten hat sich inzwischen schon beeindruckend erhöht. Das Wirkungsspektrum von Bt-Präparaten reicht inzwischen über den Lepidopterenmarkt hinaus und umfasst auch Coleopteren und Dipteren (Tabelle 7).

Ungeachtet des unbestrittenen Erfolgs der Bt-Produkte ist ihr Einsatz fast ausschließlich auf hochwertige Kulturen und Nischenmärkte beschränkt. Die Gründe hierfür liegen in der Biologie von *Bacillus thuringiensis* und den Eigenschaften seiner insektiziden Kristalltoxine wie:

- der sehr selektiven, auf wenige Spezies beschränkten Wirkung,
- der mangelnden Langzeitwirkung auf Blättern,
- der mangelnden Langzeitwirkung im Boden wegen mikrobiellen Abbaus.

Diese gravierenden Nachteile von Bt-Präparaten erfordern eine häufigere Anwendung, aufwendige Ausbringungsformen und die intensive Überwachung und Kontrolle der Pflanzenbestände zur Ermittlung des optimalen Applikationszeitpunktes. Mit anderen Worten: Kosten und Zeitaufwand bei einer Bt-Anwendung sind in aller Regel höher als bei konventionellen Insektiziden. Aus diesem Grunde werden Bt-Präparate vor allem im Öko-Landbau und in der Frischgemüse-Produktion eingesetzt. Immer noch nur sporadisch, wenn überhaupt, werden Bt-Präparate von den Anbauern der wichtigsten Nutzpflanzen wie Mais, Getreide, Baumwolle und Ölsaaten verwendet.

Genauer betrachtet ist allerdings die Ausbringung des quasi im abgetöteten Bakterium „verpackten“ Bt-Toxins auch nichts anderes als chemische Schädlingsbekämpfung mit einem allerdings sehr spezifischen Mittel. Ob aber die sehr geringe Warmblütotoxicität auch immer dann gewährleistet bleibt, wenn genetisch modifizierte Bakterien zur Toxinpro-

Tabelle 7. Bt-Handelspräparate.

Schädlinge	Markt oder Zielorganismus	Stamm oder Produzent	Produkt	Firma
Lepidopteren	Gemüse	<i>Bacillus thuringiensis kurstaki</i>	Bactospeine	Novo
	Obst		Biobit	Novo
	Baumwolle		Condor	Ecogen
	Mais		Cutlass	Ecogen
	Forst		Dipel	Abbott
			Forey	Novo
			Javelin	Sandoz
		<i>Pseudomonas fluorescens</i>	MVP	Mycogen
	<i>Plutella xylostella</i>	<i>B. t. aizawai</i>	Cen Tari	Abbott
			Florbac	Novo
		Transkonjugat (<i>B. t. kurstaki</i> / <i>B. t. aizawai</i>)	Agree	Ciba
Coleopteren	Kartoffel	<i>B. t. tenebrionis</i>	M-One	Mycogen
	Gemüse		Trident	Sandoz
	Forst		Novodor	Novo
		Transkonjugat (<i>B. t. kurstaki</i> / <i>B. t. aizawai</i>)	Foil	Ecogen
Dipteren	Moskito	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	M-Trak	Mycogen
	Blackfly	<i>B. t. israelensis</i>	Acrobe	ACC
			Bactimos	Novo
			Skeetal	Novo
			Teknar	Sandoz
			Vectobac	Abbott

duktion verwendet werden, muss man sicherlich sorgfältig untersuchen. Über Resistenzen gegen Bt-Präparate ist inzwischen auch berichtet worden.^[77]

6.3.2. Andere biologische Präparate

Das ureigene und eigentliche Arsenal der biologischen Schädlingsbekämpfung ist das der lebenden Bakterien, Viren, Pilze, Nematoden und räuberischen Insekten, die Schadorganismen befallen und abtöten können.^[78] Die intelligente Nutzung solcher Prinzipien ist eine immer wieder stimulierende Herausforderung. Besonders attraktiv sind diese Bekämpfungsmethoden zusammen mit chemischen Pflanzenschutzmitteln oder Semiochemikalien im Rahmen eines integrierten Pflanzenschutzkonzeptes. Allerdings sollte man bei der Verwendung biologischer Präparate auch ihre Grenzen anerkennen:

- Enges Wirkungsspektrum dank hoher Wirtsspezifität
- Wirkungssicherheit nur unter kontrollierten Bedingungen
- Effektivität nur bis zu bestimmten Befallsgrenzen

Diese limitierenden Faktoren haben folgende Konsequenzen:

- Der alleinige Einsatz von biologischen Präparaten reicht normalerweise nicht aus
- Standorte mit extremen Witterungen fallen für biologische Präparate aus
- Wirkungssicherheit kann bei hohem Befall nicht garantiert werden

In Fällen, in denen diese Begrenzungen akzeptiert werden können, z.B. unter kontrollierten Bedingungen in einem Gewächshaus oder in dem relativ stabilen Mikroklima im

Boden, stellen biologische Präparate aber interessante Alternativen dar.

Von verschiedenen Firmen sind inzwischen Bioinsektizide auf der Basis entomopathogener Pilze vor allem der Gattungen Beauveria, Metarhizium und Verticillium entwickelt worden (Tabelle 8).

Ein ganz wichtiger Punkt bei der Entwicklung von biologischen Präparaten ist die Zulassung. Da es sich hier meist um kleine Märkte handelt, ist eine Entwicklung immer nur dann profitabel, wenn der Aufwand zur Registrierung deutlich geringer ist als bei synthetischen Schädlingsbekämpfungsmitteln. Hier gibt es aber noch keine einheitliche Gesetzgebung und eine zögerliche Haltung bei den Registrierbehörden.

7. Transgene Pflanzen

Im Verlauf von mehreren tausend Jahren hat der Mensch durch Züchtung und Selektion auf Basis vorhandener Genpools die heute existierenden Kulturpflanzen geschaffen. Sie wären also ohne den Eingriff des Menschen nicht existent, hätten in einer sich selbst überlassenen Natur auch keine Überlebenschancen. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts kam durch Gregor Mendel wissenschaftliche Systematik in die bis dahin auf Intuition und visueller Selektion aus Phänotypen basierende Pflanzenzüchtung.^[79] Die rasanten Fortschritte der grünen Biotechnologie in den vergangenen zwei Jahrzehnten machen es heute möglich, gewünschte Eigenschaften (traits)

durch Transfer entsprechender Gene gezielt in Pflanzen einzuschleusen. In Tabelle 9 sind einige der Meilensteine auf dem Weg von Mendels Vererbungsgesetzen bis hin zu den ersten kommerziellen transgenen Kulturpflanzen aufgeführt.^[80]

Während aber der Einsatz von Bio- und Gentechnologie im Kontext der menschlichen Gesundheit inzwischen doch weitgehend akzeptiert ist, bläst der grünen Biotechnologie immer noch – seit kurzem sogar wieder heftiger – der Wind ins Gesicht.^[81] Eines der Hauptargumente ist ganz ähnlich wie bei den synthetischen Pflanzenschutzmitteln die drohende Verunreinigung unserer „natürlichen“ Nahrung und Umwelt mit unkalkulierbaren Risiken für die Gesundheit und die Artenvielfalt. Hier seien zwei Zitate angeführt, die die Unvereinbarkeit der Standpunkte pro und contra Gentechnologie dokumentieren: „Genetic Engineering has the potential to become the most highly refined but grossest form of bestiality yet discovered“^[82] und „Applied to gene technology in medicine and agriculture, the comparative risk analysis – risk of using transgenic organisms vs risk of deliberately not introducing gene technology – is so much in favour of employing transgenic systems that it would be inhuman to refrain from using gene technology“.^[83]

Man muss allerdings leider konstatieren, dass die industriellen Protagonisten der grünen Biotechnologie in ihrer Begeisterung über das Machbare und den zu erwartenden ökonomischen Nutzen etwas das Gespür für die Interessen der Nahrungsmittelindustrie und der Konsumenten verloren

Tabelle 8. Beispiele für entomopathogene Pilze (Handelsprodukte und Entwicklungsprodukte).

Pilz	Produkt/Firma	Indikation	Formulierung
<i>Aschersonia aleurodis</i>	Koppert (Niederlande)	<i>Trialeurodes vaporariorum</i> <i>Bemisia tabaci</i> (Weiße Fliege)	wasserdispersierbares Pulver
<i>Beauveria bassiana</i>	Naturalis/Troy Bioscience (USA)	Weiß Fliege, Thripse, Engerling	Flüssigformulierung
<i>Beauveria bassiana</i>	Conidia/AgrEvo (Deutschland, Kolumbien)	<i>Hypothenemus hampei</i> (Kaffeebohnenkäfer)	suspendierbares Granulat
<i>Beauveria bassiana</i>	Mycontrol-WP/Mycotech Corp. (USA)	<i>Trialeurodes vaporariorum</i> <i>Bemisia tabaci</i> (Weiße Fliege)	wasserdispersierbares Pulver
<i>Beauveria bassiana</i>	Ostrinil/Natural Plant Protection (Frankreich)	<i>Ostrinia nubilalis</i> (Maiszünsler)	Myzel-Mikrogranulat
<i>Beauveria brongniartii</i>	Betel/Natural Plant Protection (Frankreich)	<i>Hopochelus marginalis</i>	Myzel-Mikrogranulat
<i>Metarhizium anisopliae</i>	Bio-Path/EcoScience (USA)	<i>Blattella germanica</i> (Deutsche Küchenschabe)	Körperpräparat (Pilzsporen)
<i>Metarhizium anisopliae</i>	Biogreen/Biocare Technology Pty. Ltd (Australien)	<i>Adoryphorus couloni</i> (Redheaded cockchafer)	Körperpräparat (Pilzsporen)
<i>Metarhizium anisopliae</i>	Biologic; Bio1020/Bayer AG (Deutschland)	<i>Otiorhynchus sulcatus</i> (Gefurchter Rüsselkäfer)	Myzel-Granulat
<i>Verticillium lecanii</i>	Mycotal/Koppert (Niederlande)	<i>Trialeurodes vaporariorum</i> <i>Bemisia tabaci</i> (Weiße Fliege)	wasserdispersierbares Pulver
<i>Verticillium lecanii</i>	Vertalec/Koppert (Niederlande)	<i>Frankliniella occidentalis</i> (Thripse) <i>Aphidus</i> sp. (Blattläuse)	wasserdispersierbares Pulver

Tabelle 9. Meilensteine in der Geschichte der transgenen Kulturpflanzen.

1865	Mendelsche Regeln	Mendel
1869	Entdeckung der ersten DNA in Zellen, „Nuclein“ genannt	Miescher
1944	DNA als Erbsubstanz identifiziert	Avery; MacLeod und McCarty
1953	Aufklärung der DNA-Struktur (Doppelhelix)	Watson und Crick
1965	Vollständige Beschreibung des genetischen Codes	(1961–1965)
1969	Restriktionsenzyme	Arber; Cohen und Boyer
1977	Sequenzierung der DNA (in vitro)	Maxam, Gilbert, Sanger
1982	Erste transgene Pflanzen	Horsch; Rogers und Fraley; Chilton; Schell
1987	Erste Feldversuche mit transgenen Pflanzen	
1994	Erste kommerzielle transgene Kulturpflanzen	
Ab 2000	Viele Kulturpflanzen mit zahlreichen neuen Eigenschaften (stacked traits)	

haben. Aufgeschreckt durch den heftigen Widerstand der Verbraucher haben nach anfänglich durchaus positiver Einstellung vor kurzem einige namhafte Firmen der Nahrungsmittelbranche erklärt, dass sie bei der Verarbeitung von Grundstoffen aus transgenen Pflanzen die Akzeptanz der Konsumenten brauchen.^[84]

Eine Vertiefung der Problemdiskussion mit den Pros und Contras würde an dieser Stelle zu weit führen; nur soviel: Die Analogien sind unverkennbar – hier sanfte Naturstoffe und „natürliche“ Kulturpflanzen, dort harte Synthesekomplexe und genetisch manipulierte Pflanzen. Eine weitgehend missverstandene Natur wird vielerorts zu einer Art unveränderlichen göttlichen Prinzips erhoben und in Widerspruch zum technologischen Fortschritt gesetzt.

Doch zurück zum eigentlichen Thema dieses Aufsatzes. Das Potential der grünen Biotechnologie reicht weit über die Problemstellungen des Pflanzenschutzes hinaus. Man sollte unbedingt unterscheiden zwischen den pflanzenschutzrelevanten, so genannten „input traits“ wie Herbizidresistenz, Insekten-, Pilz- und Virusresistenz, anderen „input traits“ wie Stresstoleranz, verbesserte Photosyntheseleistung und Stickstofffixierung und den „output traits“ wie Anreicherung wertvoller Inhaltsstoffe für die menschliche und tierische Ernährung, für die menschliche Gesundheit oder die industrielle Nutzung (Proteine, Aminosäuren, Öle, Kohlenhydrate, Vitamine, Impfstoffe, wertvolle Pharmaka). Unter dem Stichwort Qualität wäre auch noch die Abreicherung toxischer oder allergisierender Nahrungsbestandteile zu erwähnen. (Tabelle 10).^[80] Die derzeit kursierenden Modebegriffe hierzu sind Nutraceuticals, Novel Food, Functional Food und Pharming.

Die grüne Biotechnologie schlägt hier erstmals eine Brücke von der chemischen Industrie über die Saatgutfirmen hin zur Nahrungsmittelindustrie. Auf dem Marsch von der Agrochemie über das Saatgut hin zu Novel Food spielt seit einigen Jahren die Firma Monsanto eine Vorreiterrolle.^[85] Sie hat sich radikal auf die Biotechnologie konzentriert. Andere führende Pflanzenschutzfirmen sind wesentlich vorsichtiger und betreiben solche Aktivitäten zusätzlich, ohne ihre Kernkompetenz im chemischen Pflanzenschutz infrage zu stellen.

7.1. Herbizidresistente Kulturpflanzen

Die bisher in den Markt eingeführten transgenen Pflanzen haben fast ausschließlich pflanzenschutzrelevante Eigen-

Tabelle 10. Prognostizierte Entwicklung transgener Eigenschaften.

Heute	→ 2005	→ 2010
Herbizid-Toleranz	Nicht-Bt-Insektizide	breiter Schutz von Kulturpflanzen
Bt-Gene	fungizide Proteine	Verringerung des Düngemittelleinsatzes
virale Hüllproteine	Resistenzgene	Erhöhung der Stresstoleranz
höhere Ölgehalte	Kohlenhydrate	Verbesserung der Photosyntheseausbeute
Lysin	Proteine/Aminosäuren	verstärktes Wissen um relevante Gene (Genomanalysen)
Reifung	Fettsäuren/höherwertige Öle	Industrieezyme
	Polymere	neue Polymere
	veränderte Sekundärstoffe	neue Sekundärstoffe
	Gen Stacking (gestapelte Gene)	Pharmazeutika Nahrungsergänzungsmittel

schaften. Beeindruckend ist die Entwicklung in den USA. Wie Abbildung 18 erkennen lässt, haben sich die Anbauflächen für herbizid- und insektenresistente Kulturpflanzen

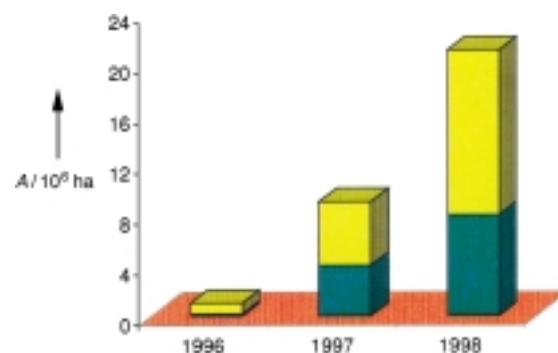
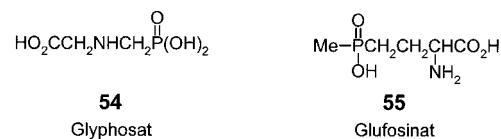


Abbildung 18. Abschätzung der Flächen für transgene Kulturpflanzen in den USA (gelb: Herbizidresistenz; grün: Insektenresistenz).

von 1996 bis 1998 mehr als verzehnfach und nehmen schon einen ansehnlichen Teil der Gesamtanbaufläche von Mais, Soja und Baumwolle ein. Die Herbizidresistenz steht dabei deutlich im Vordergrund und hat den amerikanischen Herbizidmarkt schon kräftig durcheinander gewirbelt.^[80]

Den weitaus größten Marktanteil haben sich die Glyphosat-resistenten Roundup-Ready-Soja-, -Mais- und Baumwollsorten sichern können, mit deutlichem Abstand folgen Glufosinat-resistente Liberty-Link-Mais-, -Soja- und Raps-



sorten. Tabelle 11 enthält die in den nächsten Jahren noch zu erwartenden Markteinführungen resistenter Sorten.

7.2. Insektenresistente Kulturpflanzen

Insektenresistenz in Kulturpflanzen ist bis heute synonym mit der Expression des *Bacillus-thuringiensis*-Kristallproteins in Mais und Baumwolle. Die Idee, das Bt-Toxin nicht im Sinne einer Spritzung von außen zu applizieren, sondern durch eine entsprechend genetisch modifizierte Kulturpflanze als Sekundärmetaboliten produzieren zu lassen, ist natürlich bestechend. Einige der schon genannten Limitierungen klassischer Bt-Präparate (siehe Abschnitt 6.3.1.) fallen hierdurch weg.

1996 wurde in den USA erstmals Bt-Baumwolle (Bollgard) mit Resistenz gegen *Heliothis* und Bt-Kartoffeln mit Resistenz gegen den Kartoffelkäfer eingeführt. Inzwischen ist auch Bt-Mais mit Resistenz gegen den European Corn Borer im Han-

Tabelle 11. Kulturpflanzen mit Herbizidresistenz: Handelsprodukte und Entwicklungsprodukte von 1996 bis 2002.

Resistenz	Firma	Kultur	Methode
Roundup Ready (Glyphosat)	Monsanto	Soja, Baumwolle	Gentechnologie
Liberty Link, BastaR	AgrEvo/(PGS)	Raps, Mais, Soja	Gentechnologie
Imidazoline	ACC	Mais	Selektion in Zellkulturen
Sulfonylharnstoffe	DuPont	Soja	Selektion in Zellkulturen
Bromoxynil	Calgene (Monsanto)	Baumwolle	Gentechnologie
Sethoxydim	BASF	Mais	Selektion in Zellkulturen
Roundup Ready (Glyphosat)	Monsanto	Raps, Mais, Reis	Gentechnologie
Roundup Ready (Glyphosat)	Monsanto	Zuckerrübe, Reis	Gentechnologie
Imidazoline	ACC	Mais, Soja, Raps	Gentechnologie
Sulfonylharnstoffe	DuPont	Mais, Soja, Raps	Gentechnologie

del (Tabelle 12).^[80] Falls nicht die inhärente Resistenzproblematik die Toxine zunehmend entwertet, ist abzusehen, dass es bald kaum noch eine Kultursorte geben wird, die nicht durch entsprechende Gene zumindest partiell geschützt sein wird.

Zur Verbreiterung des Spektrums und zur Vermeidung von Resistzenzen zielt die Forschung zunehmend darauf ab, noch andere insektizide Proteine zu identifizieren und in Kultur-

Tabelle 12. Kulturpflanzen mit Insektenresistenz.

Resistenz	Firma	Kulturpflanze
Lepidopteren	AgrEvo	Mais
Lepidopteren	Novartis	Mais
Lepidopteren	Monsanto	Baumwolle
Coleopteren	Monsanto	Kartoffel
Colorado beetle	Monsanto	Kartoffel
Lepidopteren	Monsanto	Tomate

pflanzen zur Expression zu bringen.^[86] Virusresistente transgene Tabak-, Tomaten- und Zitrusfruchtsorten sind inzwischen kommerzialisiert worden, pilzresistente gentechnisch veränderte Kulturpflanzen hinken noch weit hinterher.

Natürlich lassen sich mit den hier geschilderten Ansätzen die Pflanzenschutzprobleme nicht flächendeckend lösen. Bei allen beeindruckenden Perspektiven, die die Gentechnologie an Pflanzen bietet, eines kann sie sicherlich nicht hervorbringen: eine Pflanze, die alle positiven Eigenschaften einschließlich hohen genetischen Ertragspotentials aufweist und gleichzeitig gegen alle denkbaren Schädlinge resistent ist. Der Kampf gegen die sich immer wieder an die verändernden Bedingungen adaptierenden Schadorganismen wird nie beendet sein und kann prinzipiell nicht gewonnen werden. Die besonders wertvollen gentechnisch veränderten Pflanzen werden besonderen Schutz benötigen, neuartige Wirkstoffe werden dann mit Sicherheit gefragt sein.

8. Formulierung und Applikation

Bisher war in diesem Aufsatz nur von der mit hohem Aufwand betriebenen Suche nach neuen Wirkstoffen und Wirkprinzipien mit verbesserten biologischen und ökologischen Eigenschaften die Rede. Von erheblicher Bedeutung ist neben dem definierten eigentlichen Wirkstoff mit seinen intrinsischen Eigenschaften aber auch seine Anwendungsform, die Formulierung, die in entscheidendem Ausmaß die erreichbare Wirkung am Zielorganismus und den Eintrag in

die Umwelt beeinflusst. Bei Arzneimitteln kann man über orale und intravenöse Applikation eine vergleichsweise relativ hohe Bioverfügbarkeit erreichen, Pflanzenschutzmitteln sind hier wesentlich engere Grenzen gesetzt. Umso wichtiger ist eine intelligente Formulierung.

Unter den Gesichtspunkten bessere Bioverfügbarkeit, geringere Anwendergefährdung und geringere Umweltbelas-

tung werden heute von der Industrie erhebliche Anstrengungen in der Formulierungsforschung unternommen. Das erklärt das Ziel ist, die in der Vergangenheit weitgehend empirisch betriebene Optimierung von Rezepturen auf eine rationalere Basis zu stellen. Einige Trends seien hier aufgeführt:

- Beeinflussung der Spritztröpfchengröße zur gezielten Applikation (Vermeidung von Abdrift)
- Lösungsmittelarme oder -freie Formulierungen (Suspensions- anstelle von Emulsionskonzentraten)
- Staubarme Formulierungen (wasserdispergierbare Granulate anstelle von Pulvern)
- Verbesserung der Saatgutbeizung (z. B. Gele)
- Einsatz von Additiven (Wirkungsoptimierung)
- Neue innovative Formuliertypen und Applikationstechniken (Attract and Kill, Stammapplikation, Tabletten, Nanopartikel)
- Slow-Release-Formulierungen (Mikrokapseln etc.)
- Wiederverwertbare Container
- Wasserlösliche Verpackungen
- Direct Injection – Ansetzen und Ausbringen der Spritzbrühe in einem synchronen Arbeitsgang (keine Spritzbrühenreste)

Unter dem Leitmotiv geringerer Anwendergefährdung geht der Trend bei den Formuliertypen heute weg von Emulsionskonzentraten und wasserdispergierbaren Pulvern hin zu Suspensionskonzentraten und wasserdispergierbaren Granulaten. Die Vorteile für den Anwender liegen auf der Hand: Keine Staubbelastrungen beim Ansetzen der Spritzbrühe, weniger Lösungsmittel eintrag in die Umwelt.

Ein weiterer Formuliertyp, der zunehmen wird, ist die Saatgutbeize. Auch hier liegen die Vorteile klar auf der Hand: der Wirkstoff befindet sich nur dort, wo er auch zur Wirkung kommen soll, der Beizvorgang selbst wird professionell von Spezialisten vorgenommen, der Anwender kommt mit dem Wirkstoff kaum in Berührung.

Abbildung 19 zeigt die drastischen Unterschiede in der Flächenbelegung bei der Behandlung eines Hektars Ackerfläche, je nachdem ob Flächen- oder Bandspritzung oder aber Beizmittelapplikation erfolgt.

Hier konnten nur einige der aufgeführten Trends in der Formuliertechnik erläutert werden. Wichtige Fortschritte werden fortlaufend auch auf apparatetechnischem Gebiet und in der Verpackungstechnologie erzielt.

Die Methoden zur Diagnose und Prognose eines Schädlingsbefalls haben sich in den letzten Jahren erheblich weiter-

Applikation	Produktart	Behandelte Fläche [m ²]
Saatgutbehandlung	Beizmittel	ca. 58
Furchenbehandlung	Granulat	ca. 500
Flächenspritzung	Spritzmittel	10.000

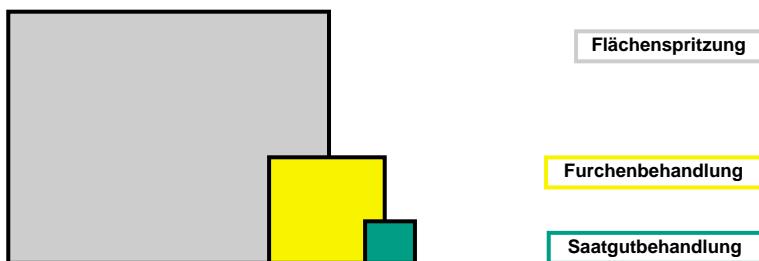


Abbildung 19. Behandelte Fläche in Abhängigkeit von der Applikation am Beispiel von NTN 33893 (Imidacloprid 7).

entwickelt. Eine Fülle verschiedenster Messdaten ist heute über leistungsfähige Computer unmittelbar in Handlungsanweisungen umsetzbar. Zeitpunkt, Intensität und Art einer Maßnahme, angepasst an Standort und Kultur, lassen sich so optimal wählen. Die Devise unter dem Gesichtspunkt einer ökonomischen Schadenschwelle lautet: so viel wie nötig, so wenig wie möglich! Durch Anwenderschulung und -training wird dieser Gedanke zunehmend in den Mittelpunkt verantwortungsbewussten Handelns gerückt.

9. Ausblick

Soweit zum Thema „Innovation im Pflanzenschutz: Trends in der Forschung“. Dieser Aufsatz sollte einen möglichst aktuellen Überblick geben, das Thema konnte natürlich nicht annähernd erschöpfend behandelt werden. Der Herkunft der Autoren entsprechend stammen die aufgeführten Beispiele auch weitgehend aus dem chemienahen Forschungsbereich. Kollegen anderer Disziplinen hätten die Akzente sicherlich etwas anders gesetzt.

Was die landwirtschaftliche Praxis angeht, werden sich alle verfügbaren Technologien zukünftig im Sinne einer Evolution fortentwickeln, revolutionierende Änderungen sind nicht zu erwarten. Diese Aussage wird letztlich auch nicht durch die Zunahme des Anbaus transgener Kulturpflanzen geschwächt.

Ein Konzept, das alle Pflanzenschutzfirmen und die Zulassungsbehörden unterstützen, ist das des integrierten Pflanzenbaus/Pflanzenschutzes, d.h. Einbeziehung und Nutzung aller relevanten Maßnahmen, die für die Aufrechterhaltung einer produktiven, ressourcen- und umweltschonenden Landwirtschaft infrage kommen. Chemischer Pflanzenschutz ist hierbei eine der möglichen, nachweislich besonders effizienten Maßnahmen.

Zunehmend werden kulturtechnische, züchterische (Gen-technik), biologische und physikalische Maßnahmen an seine Seite treten. Die beteiligten Disziplinen sind hierfür bestens gerüstet.

Eines sollte aber unbedingt bedacht werden: Die verantwortungsbewusste, gezielte Anwendung der verfügbaren

Methoden setzt einen technisch immer besser ausgebildeten Anwender voraus. Hier zeichnet sich immenser Handlungsbedarf auf Seiten staatlicher Institutionen und der Industrie ab. Gleichzeitig tut sich aber auch eine zunehmende Kluft zwischen den Industrie- und den Entwicklungsländern auf. Letztere werden ohne massive Unterstützung der Industrieländer diesen Schritt in die High-Tech-Welt des modernen Pflanzenschutzes nicht nachvollziehen können.

Alle hier geschilderten Forschungsanstrengungen nützen nur etwas, wenn das gesellschaftliche Umfeld letztlich auch die Resultate akzeptiert. Der unsinnige und unselige, im Bewusstsein der breiten Öffentlichkeit leider auch fest verankerte Gegensatz zwischen biologisch und chemisch, zwischen der guten Natur und der bösen Chemie muss von uns Naturwissenschaftlern verantwortungsbewusst und mit aller Sorgfalt aufgelöst werden. Die

Forderung nach Nullrisiken muss als das entlarvt werden, was sie nun einmal ist: als ein die Menschheit bedrohender Unsinn!

Unseren Kollegen Drs. N. Griebenow, R. Hain, G. Heßler, J. Konze, W. Krämer, B.-W. Krüger, E. Kranz, K. Naumann, H.-G. Rast, D. Wollweber und H.-J. Wroblowsky danken wir für wertvolle Anregungen.

Eingegangen am 8. November 1999 [A368]

- [1] J. Swift, *Gullivers Reisen*, Teil II, Thienemanns, Stuttgart, **1979**, Kap. VII, S. 2.
- [2] N. E. Borlaug, *Plant Tissue Cult. Biotechnol.* **1997**, 3, 119–127.
- [3] N. E. Borlaug, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, 20, 278–295.
- [4] H. Schlör in *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 2 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1970**, S. 47.
- [5] H. Martin, *Die wissenschaftlichen Grundlagen des Pflanzenschutzes*, 5. Aufl., VCH, Weinheim, **1967** (Übersetzung und Ergänzung von K. J. Schmidt).
- [6] R. C. Roark, *J. Econ. Entomol.* **1943**, 36, 720–724.
- [7] W. Krämer in *Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfungsmittel* (Hrsg.: K. H. Büchel), Thieme, Stuttgart, **1977**, S. 137.
- [8] C. Fest, K. J. Schmidt in *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1970**, S. 246–453.
- [9] M. Eto, *Organophosphorous Pesticides: Organic and Biological Chemistry*, CRC, Cleveland, Ohio, **1974**.
- [10] K. Mellanby, *The DDT Story*, The British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Großbritannien, **1992**.
- [11] R. G. Beatty, *The DDT Myth*, John Day, New York, **1973**.
- [12] H. Röchling in *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 1 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1970**, S. 121–129.
- [13] R. Wegler, L. Eue in *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 5 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1977**, S. 180–191.
- [14] W. Mackenzie, *Agrochemical Service Update of the Countries Section* **1998**, 12, 4.
- [15] R. Carson, *Silent Spring*, Houghton Mifflin, Boston, **1962**.
- [16] a) D. Martinetz, K. Lohs, *Gift: Magie und Realität, Nutzen und Verderben*, Callwey, München, **1986**; b) W. H. Blackwell, *Poisonous and Medicinal Plants*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, USA, **1990**.
- [17] K. Naumann, *Chem. Unserer Zeit* **1993**, 27, 33–41.
- [18] D. G. Crosby, N. Aharonson, *Tetrahedron* **1967**, 23, 465–472.

- [19] V. R. Karekar, A. M. Mujumdar, S. S. Joshi, J. Dhuley, S. L. Shinde, S. Ghaskadbi, *Arzneim. Forsch.* **1996**, *46*, 972–975.
- [20] R. C. Beier, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* **1990**, *113*, 47–137.
- [21] G. S. Stoewsand, *Food Chem. Toxicol.* **1995**, *33*, 537–543.
- [22] a) A. R. Saghir, J. W. Cowan, J. P. Salji, *Nature (London)* **1966**, *211*, 87; b) J. W. Cowan, A. R. Saghir, J. P. Salji, *Aust. J. Biol. Sci.* **1967**, *20*, 683–685.
- [23] S. E. Shephard, D. Gunz, C. Schlatter, *Food. Chem. Toxicol.* **1995**, *33*, 257–264.
- [24] a) S. Babu, T. V. Madhavan, K. R. Rao, *Indian J. Med. Res.* **1967**, *55*, 1226–1230; b) B. B. Kahn, G. I. Shulman, R. A. DeFrongo, S. W. Cushman, L. Rossetti, *J. Clin. Invest.* **1991**, *87*, 561–570.
- [25] S. R. R. Musk, I. T. Johnson, *Carcinogenesis* **1993**, *14*, 2079–2083.
- [26] D. L. J. Opdyke, *Food Cosmet. Toxicol.* **1974**, *12*, 385–388; D. L. J. Opdyke, *Food Cosmet. Toxicol.* **1979**, *17*, 277.
- [27] J. Stetter, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **1993**, *17*, 346–370.
- [28] D. A. Evans in *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge* (Hrsg.: G. T. Brooks, T. R. Roberts), Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**, S. 3–24.
- [29] a) W. K. Moberg, B. Cross, *Pestic. Sci.* **1990**, *29*, 241–246; b) H. M. Brown, J. C. Cotterman in *Chemistry of Plant Protection*, Vol. 10 (Hrsg.: J. Stetter), Springer, Berlin, **1994**, S. 49–77.
- [30] a) D. L. Shaner, S. L. O'Connor, *The Imidazolinone Herbicides*, CRC, Boca Raton, FL, USA, **1991**; b) M. Los, G. Berkelhammer, D. L. Shaner, B. K. Singh, T. M. Brady, B. Cross, R. F. Doehner, J. Finn, D. L. Ladner, *ACS Symp. Ser.* **1998**, *686*, 8–37.
- [31] a) J. M. Beraud, J. Claument, A. Montury, *Brighton Crop Prot. Conf. Weeds* **1991**, *1*, 51–56; b) M. P. Prisbylla, B. C. Onisko, J. M. Shribbs, D. O. Adams, Y. Liu, M. K. Ellis, T. R. Hawkes, L. C. Mutter, *Brighton Crop Prot. Conf. Weeds* **1993**, *2*, 731–738.
- [32] K. Shiokawa, S. Tsuibo, S. Kagabu, K. Moriya in *Eighth International Congress of Pesticide Chemistry, Options 2000* (Hrsg.: N. N. Ragsdale, P. C. Kearney, J. R. Plimmer), American Chemical Society, Washington, DC, **1995**, S. 49–58.
- [33] a) F. Colliot, K. A. Kukorowski, D. W. Hawkins, D. A. Roberts, *Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis.* **1992**, *1*, 29–34; b) J. E. Casida, D. A. Pulman in *Advances in the Chemistry of Insect Control III* (Hrsg.: G. G. Briggs), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1994**, S. 36–51; c) N. Hamon, R. Shaw, H. Yang, *Proc. Beltwide Cotton Conf.* **1996**, *2*, 759–765.
- [34] a) H. Mattioda, G. Pinochet, J.-M. Faugeron, *Phytoma* **1994**, *462*, 43–45; b) A. C.-T. Hsu, T. T. Fujimoto, T. S. Dhadialla, *ACS Symp. Ser.* **1997**, *658*, 206–219.
- [35] a) T. Anke, H. J. Hecht, G. Schramm, W. Steglich, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1112–1117; b) J. M. Clough, P. J. de Fraine, T. E. M. Fraser, C. R. A. Godfrey, *ACS Symp. Ser.* **1992**, *504*, 372–383; c) Übersicht: H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1417–1438; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 1328–1349, d) Famoxat: D. B. Jordan, R. S. Livingston, J. J. Bisaha, K. E. Duncan, S. O. Pember, M. A. Piccolelli, R. S. Schwartz, J. A. Sternberg, X.-S. Tang, *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 105–118.
- [36] R. Nyfeler, P. Ackermann, *ACS Symp. Ser.* **1992**, *504*, 395–404.
- [37] a) M. C. Cramp, J. Gilmour, L. R. Hatton, R. H. Hewett, C. J. Nolan, E. W. Parnell, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. Weeds* **1985**, *1*, 23–28; b) C. F. A. Kyndt, M. T. F. Turner, J. Rognon, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. Weeds* **1985**, *1*, 29–34; c) P. Wightman, C. Haynes, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. Weeds* **1985**, *1*, 171–178; d) M. C. Cramp, J. Gilmour, L. R. Hatton, R. H. Hewett, C. J. Nolan, E. W. Parnell, *Pestic. Sci.* **1987**, *18*, 15–28.
- [38] L. F. Lee, G. L. Stikes, L. Y. L. Sing, M. L. Miller, M. G. Dolson, J. E. Normansell, S. M. Auinbauh, *Pestic. Sci.* **1991**, *31*, 555–568.
- [39] a) J. Secor, C. Cseke, W. J. Owen, *ACS Symp. Ser.* **1989**, *389*, 265–276; b) J. Secor, C. Cseke, W. J. Owen, *Brighton Crop Prot. Conf. Weeds* **1989**, *1*, 145–154.
- [40] a) R. Neumann, W. Guyer, *10th Int. Congr. Plant Prot. Proc. Conf.* **1983**, *1*, 445–451, Br. Crop. Prot. Coun., Croydon, Großbritannien [Chem. Abstr. **1985**, *102*, 57756]; b) T. Haga, T. Toki, Y. Tsujii, R. Nishiyama, *Nippon Noyaku Gakkaishi* **1992**, *17*, 103–113.
- [41] Prüfergebnisse der Bayer AG.
- [42] G. Levitt, *ACS Symp. Ser.* **1991**, *443*, 16–31.
- [43] J. Stetter in *Residuos de Plaguicidas 96* (Hrsg.: A. Valverde), Universidad de Almeria-IEA, Almeria, **1998**, S. 89–123.
- [44] H. Kubinyi, *3D QSAR in Drug Design, Theory, Methods and Applications*, Escom, Leiden, Niederlande, **1993**.
- [45] a) C. Hansch, H. Gao, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2995–3059; b) *Rational Approaches to Structure, Activity, and Ecotoxicology of Agrochemicals* (Hrsg.: W. Draber, T. Fujita), CRC, Boca Raton, FL, USA, **1992**.
- [46] a) R. D. Cramer III, D. E. Patterson, J. D. Bunce, *J. Am. Chem Soc.* **1988**, *110*, 5959–5967; b) G. L. Dust, *Quant. Struct. Act. Relat.* **1998**, *17*, 419–426.
- [47] G. R. Marshall, C. D. Barry, H. E. Bossard, R. A. Dammkoehler, D. A. Dunn, *ACS Symp. Ser.* **1979**, *112*, 205–226.
- [48] G. Jäger in *Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfungsmittel* (Hrsg.: K. H. Büchel), Thieme, Stuttgart, **1977**, S. 169–172.
- [49] a) L. Burgaud, B. Delahousse, J. Delorraine, M. Guillot, M. Riottot, R. J. Cole, *Proc. Br. Weed Control Conf.* **1974**, *2*, 801–808; b) J. W. Dicks, *Pestic. Sci.* **1978**, *9*, 59–62.
- [50] a) E. Hacker, K. Bauer, H. Bieringer, H. Kehne, L. Willms, *Brighton Crop Prot. Conf. Weeds* **1995**, *1*, 73–78; b) M. Hess, E. Rose, *Brighton Crop Prot. Conf. Weeds* **1995**, *2*, 763–768.
- [51] a) R. Wegler, L. Eue in *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd. 8 (Hrsg.: R. Wegler), Springer, Berlin, **1982**, S. 51–54; b) S. Yamato, Y. Suzuki, M. Katagiri, H. Ohkawa, *Pestic. Sci.* **1995**, *43*, 357–358.
- [52] G. Theodoridis, J. S. Baum, F. W. Hotzman, M. C. Manfredi, L. L. Maravetz, J. W. Lyga, J. M. Tymonko, K. R. Wilson, K. M. Poss, M. J. Wyle, *ACS Symp. Ser.* **1992**, *504*, 134–146.
- [53] a) R. A. Fuchs, R. Schröder in *Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfungsmittel* (Hrsg.: K. H. Büchel), Thieme, Stuttgart, **1977**, S. 5–10; b) K. Nagata, T. Ikeda, T. Shono, *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 452–456.
- [54] a) H. Takahashi, J. Mitsui, N. Takakusa, M. Matsuda, H. Yoneda, J. Suzuki, K. Ishimitsu, T. Kishimoto, *Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis.* **1992**, *1*, 89–96; b) H. Takahashi, N. Takakusa, J. Suzuki, T. Kishimoto, *Nippon Noyaku Gakkaishi* **1998**, *23*, 193–200.
- [55] a) J. Stetter in *Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfungsmittel* (Hrsg.: K. H. Büchel), Thieme, Stuttgart, **1977**, S. 15–22; b) L. J. Lawrence, J. E. Casida, *Life Sci.* **1984**, *35*, 171–178; c) O. Takaaki, H. I. Yamamura, E. Malatynska, M. Ikeda, H. Laird, J. C. Palmer, J. E. Casida, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, *244*, 802–806.
- [56] a) T. Kato in *Chemistry of Plant Protection, Vol. 1* (Hrsg.: G. Haug, H. Hoffmann), Springer, Berlin, **1986**, S. 1–24; b) D. W. Krämer in *Chemistry of Plant Protection, Vol. 1* (Hrsg.: G. Haug, H. Hoffmann), Springer, Berlin, **1986**, S. 25–64.
- [57] a) E. Ammermann, F. Loecher, G. Lorenz, B. Janssen, S. Karbach, N. Meyer, *Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis.* **1990**, *2*, 407–414; b) I. M. Y. Kwok, R. T. Loeffler, *Pestic. Sci.* **1993**, *39*, 1–11.
- [58] a) P. Reinecke, H. Kaspers, H. Scheinpflug, G. Holmwood, *Proc. Br. Crop Prot. Conf. Pests Dis.* **1986**, *1*, 41–46; b) K. H. Kuck, W. Thielert, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer (Engl. Ed.)* **1987**, *40*, 133–152; c) D. Berg, L. Born, K. H. Büchel, G. Holmwood, J. Kaulen, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer (Engl. Ed.)* **1987**, *40*, 111–132; d) D. Berg, K. H. Büchel, G. Holmwood, W. Krämer, R. Pontzen, *ACS Symp. Ser.* **1990**, *421*, 184–198.
- [59] S. Watkins, *R&D Strategies In The Pesticide Industry, Agrow Reports*, PJB Publikations, Richmond, Surrey, Großbritannien, **1999**, S. 48.
- [60] a) F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *108*, 2288–2337.
- [61] S. B. Soloway, A. C. Henry, W. D. Kollmeyer, W. M. Padgett, J. E. Powell, S. A. Roman, C. H. Tieman, R. A. Corey, C. A. Horne in *Advances in Pesticide Science, Vol. 2* (Hrsg.: H. Geissbühler, G. T. Brooks, P. C. Kearney), Pergamon, Oxford, **1979**, S. 206–217.
- [62] W. Leicht, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer (Ger. Ed.)* **1996**, *49*, 71–86.
- [63] a) C. Methfessel, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer (Ger. Ed.)* **1992**, *45*, 369–380; b) M.-Y. Liu, J. E. Casida, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1993**, *46*, 40–46; c) R. Zwart, M. Oortgiesen, H. P. M. Vijverberg, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1994**, *48*, 202–213.
- [64] T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell, J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3475–3478.
- [65] I. Minamida, K. Iwanaga, T. Tabuchi, I. Aoki, T. Fusaka, H. Ishizuka, T. Okauchi, *J. Pestic. Sci. (Int. Ed.)* **1993**, *18*, 41–48.
- [66] K. Odaka, K. Kinoshita, T. Wakita, S. Shiraishi, K. Oonuma (Mitsui Toatsu Chemicals), JP-A 07173157, **1995** (Priorität 26.10.93) [*Chem. Abstr.* **1995**, *123*, 256770].

- [67] a) P. Maienfisch, L. Gsell, A. Rindlisbacher, *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 351–355; b) T. Gobel, L. Gsell, O. F. Huter, P. Maienfisch, R. Naef, A. C. O'Sullivan, T. Pittnera, T. Rapold, G. Seifert, M. Senn, H. Szcepanski, D. J. Wadsworth, *Pestic. Sci.* **1999**, *55*, 355–357.
- [68] a) W. F. Becker, G. von Jagow, T. Anke, W. Steglich, *FEBS Lett.* **1981**, *132*, 329–333; b) U. Brandt, U. Haase, H. Schägger, G. von Jagow in *Wege zu neuen Produkten und Verfahren der Biotechnologie, Dechema Monographien, Bd. 129* (Hrsg.: T. Anke, U. Onken), VCH, Weinheim, **1993**, S. 27–38.
- [69] a) B. A. M. Schwalge, Dissertation, Universität Bonn, **1986**; b) S. Zapf, Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1994**; c) M. Engler, Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1997**; d) U. Schirmer, S. Karbach, E. H. Pommer, E. Ammermann, W. Steglich, B. A. M. Schwalge, T. Anke (BASF AG), DE-B 3519280 A1, **1985** (Priorität: 30.5.85) [*Chem. Abstr.* **1987**, *106*, 101890].
- [70] a) M. S. Mayer, J. R. McLaughlin, *Handbook of Insect Pheromones and Sex Attractants*, CRC, Boca Raton, FL, USA, **1991**; b) *Insect Pheromone Research, New Directions* (Hrsg.: R. T. Cardé, A. K. Minks), Chapman & Hall, New York, **1997**, S. 1–684; c) P. E. Howse, I. D. R. Stevens, O. T. Jones, *Insect Pheromones and their Use in Pest Management*, Chapman & Hall, London, **1998**, S. 1–369.
- [71] a) M. Angst, F. Gugumus, G. Rist, M. Vogt, J. Rody (Ciba Geigy AG), EP-B 376 888 A1, **1990** (Priorität 28.12.88) [*Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 24383]; b) „Control of Codling Moth (*Cydia Pomonella*) With Sirene CM, A Novel Attract & Kill Formulation“: D. Hofer, P.-J. Charmillot, M. Angst vorgetragen auf dem XXth International Congress Of Entomology, Florenz, **1996**; c) P.-J. Charmillot, D. Pasquier, A. Scalco, D. Hofer, *Rev. Suisse Viti. Arboric. Hortic.* **1997**, *29*, 111–117.
- [72] a) P. Lösel, G. Penners, J. Weissmüller (Bayer AG), DE-B 4446344 A1, **1996** (Priorität 23.12. 94) [*Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 79429]; b) P. Lösel, G. Penners, M.-G. Cianciulli-Teller (Bayer AG), DE-B 19528529 A1, **1997** (Priorität 3.8.95) [*Chem. Abstr.* **1997**, *126*, 140996]; c) „Field Studies On Factors Affecting The Efficacy And Mode Of Action Of The Attract And Kill Strategy For The Control Of The Codling Moth“: P. M. Lösel, R. J. Potting, G. W. Thwaite, A. Elbert, D. Nicoll, J. Scherkenbeck vorgetragen auf dem VIth European Congress of Entomology, Ceské Budejovice, **1998**.
- [73] a) J. B. Harborne, *Biochem. Syst. Ecol.* **1999**, *27*, 335–367; b) F. Schröder, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1271–1274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 1213–1216; J. Ebel, A. Mithöfer, *Planta* **1998**, *206*, 335–348.
- [74] a) W. Kunz, R. Schurter, T. Maetzke, *Pestic. Sci.* **1997**, *50*, 257–282; b) H. Kessmann, M. Oostendorp, T. Staub, J. Goerlach, L. Friedrich, K. Lawton, J. Ryals, *Brighton Crop Prot. Conf. Pests Dis.* **1996**, *3*, 961–966; c) H. Kessmann, M. Oostendorp, W. Ruess, T. Staub, W. Kunz, J. Ryals, *Pestic. Outlook* **1996**, *6*, 10–13.
- [75] D. J. Ellar, *BCPC Symp. Proc.* **1997**, *68*, 83–100 (*Microbial Insecticides: Novelty or Necessity?*).
- [76] L. P. Gianessi, J. E. Carpenter, *Agricultural Biotechnology: Insect Controll Benefits*, National Center for Food and Agricultural Policy, Washington, DC, **1999**.
- [77] a) F. Gould, A. Martinez-Ramirez, A. Anderson, J. Ferre, F. Silva, W. J. Moar, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 7986–7990; b) F. Gould, A. Anderson, A. Reynolds, L. Bumgarner, W. Moar, *J. Econ. Entomol.* **1995**, *88*, 1545–1559; c) B. E. Tabashnik, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 3488–3490.
- [78] Bakterien: a) G. B. Dunphy, J. M. Webster, *Int. J. Parasitol.* **1988**, *18*, 729–737; Viren: b) T. Hanzlik, P. Christian, K. Gordon, *Pestic. Outlook* **1999**, *10* (1), 22–26; c) F. Moscardi, *Annu. Rev. Entomol.* **1999**, *44*, 257–289; Pilze: d) A. E. Hajek, R. J. St. Leger, *Annu. Rev. Entomol.* **1994**, *39*, 293–322; e) G. Zimmermann, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer (Ger. Ed.)* **1992**, *45*, 113–128; f) K. Stenzel, *Pflanzenschutz-Nachr. Bayer (Ger. Ed.)* **1992**, *45*, 143–158; Nematoden: g) H. K. Kaya, R. Gaugler, *Annu. Rev. Entomol.* **1993**, *38*, 181–206; räuberische Insekten: h) M. Samish, J. Rehacek, *Annu. Rev. Entomol.* **1999**, *44*, 159–182.
- [79] a) R. Knippers, K. P. Schäfer, E. Fanning, *Molekulare Genetik*, 3. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1982**, S. XV; b) J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Lexikon Chemie, Bd. 4*, 10. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1998**, S. 2587.
- [80] J. S. McLaren, *Pestic. Outlook* **1998**, *9* (6), 36–41.
- [81] Feldzerstörungen: a) *Landeszeitung Lüneburg* vom 8.4.1999; Allergien: b) J. A. Nordlee, S. L. Taylor, J. A. Townsend, L. A. Thomas, R. K. Bush, *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 688–992; c) S. B. Lehrer, G. Reese, *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1997**, *113*, 122–124; Monarch-Falter: d) J. E. Losey, L. S. Rayor, M. E. Carter, *Nature* **1999**, *399*, 214.
- [82] C. Johnson, *The Green Dictionary, Key Words, Ideas And Relationships For The Future*, Macdonald Optima, London, **1991**, S. 120.
- [83] H. Mohr in *Pesticide Chemistry – Advances in International Research, Development and Legislation* (Hrsg.: H. Frehse), VCH, Weinheim, **1991**, S. 28.
- [84] a) M. Busch in *Die Welt* vom 17.7.1999; b) T. Fischermann in *Die Zeit* vom 6.5.1999; c) P. Brabeck-Letmathe in *Lebensmittelzeitung* vom 24.6.1999.
- [85] A. Beer, *Agrow Reports*, Vol. 294 (12.12.), PJB Publikations Ltd, Richmond, Surrey, Großbritannien, **1997**, S. 6–9.
- [86] D. Bowen, T. A. Rocheleau, M. Blackburn, O. Andreev, E. Golubeva, R. Bhartia, R. H. ffrench-Constant, *Science* **1998**, *28*, 2013–2032.