

殺虫剤ジノテフランの創出

学位論文内容の要旨

Imidacloprid を代表化合物とするネオニコチノイドは、ニコチン性アセチルコリンレセプター (**nAChR**) にアゴニストとして作用する新規殺虫剤系統である。殺虫剤としての構造、作用新規性及び優れた性能により、世界中で研究が行われ、短期間で大きく発展した。構造においては、全てのネオニコチノイドが、ニコチンと同じく含窒素ヘテロ環を有するという共通点が存在し、それを必須構造とする認識が一般的となっていた。このような状況下、本研究に加わった筆者は、**nAChR** に対する内因性アゴニストであり、構造が大きく異なるアセチルコリンに着目した。そして構造の比較解析により、アセチルコリンの構造特性を基にした新規ネオニコチノイド創出の可能性を見出し、1992年より探索研究を開始した。

Imidacloprid, ニコチン及びアセチルコリンの間には、1) 分子内に水素アクセプターサイト (**HA** サイト) 及びカチオンサイトを有する、2) その両サイトの間隔が等しい、という構造上の共通点が存在する。これらを基に、**HA** サイトを酸素原子に定め、その最適位置をカチオンサイトよりメチレンユニット **2** ($n = 2$) 及び **3** ($n = 3$) を挟んだ所と推定し、化合物 **1** をデザインした (図 1)。

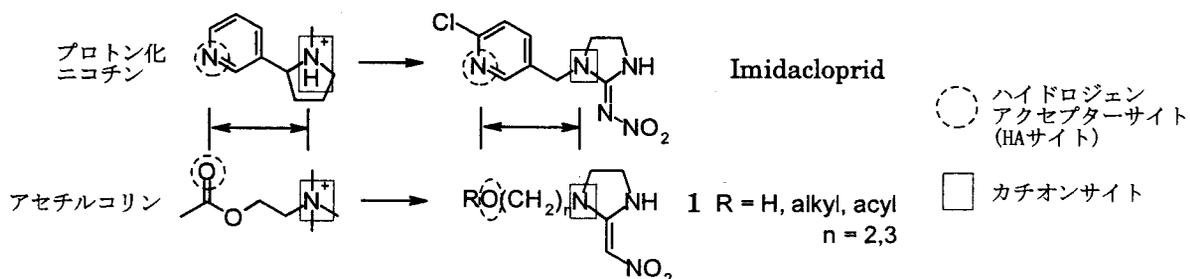


図1 アセチルコリン及び imidacloprid の構造特性の解析と化合物 1 のデザイン

合成した **1** の殺虫活性は、何れも **imidacloprid** の 1/100 以下であった。しかし酸素原子位置による活性比較を行った結果、 $n = 3$ の化合物群の活性が、 $n = 2$ のものの活性を上回ることが判明した。この結果を基に、**3-methoxypropyl** 体 **2** を選抜した (図 2)。次に酸素原子位置の固定、酸素孤立電子対ベクトルの変化などを目的とした環化体への変換を実施し、**2** の 10 倍の活性を

有する (tetrahydro-3-furyl)methyl 体 **3** を得た. 次にこの置換基を固定し, 既存ネオニコチノイド骨格を参考にイミダゾリジン環の変換を実施することにより, 更に**3**の10倍以上の活性を有する化合物 (**4-7**) を得た. この中から, 圃場において安定して高い殺虫効果を示したジノテフラン (**4**, dinotefuran) を開発化合物に選抜した.

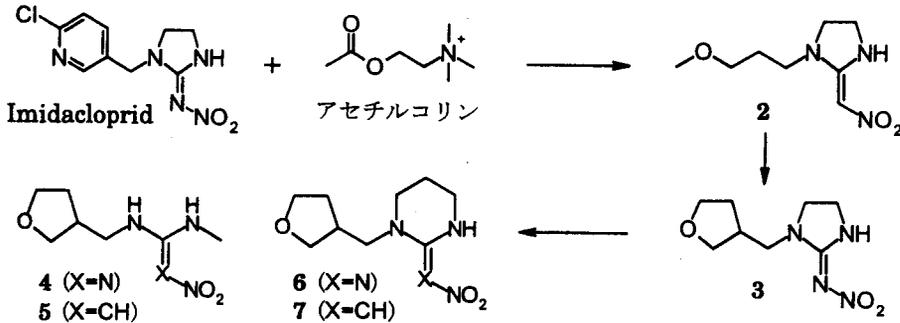


図2 アセチルコリンから dinotefuran (**4**) に至る経緯

次に合成展開で得た **4-7** の類縁化合物に関して, 構造及び殺虫活性の関連性をまとめた (図**3**). エーテル環上置換基の位置により極端な活性差が観られたが, 計算によるとコンホメーションに与える影響はなく, レセプターへの立体反発が活性低下の要因と推定した. グアニジン窒素上の置換基に関しては, アシル基導入による活性変化は小さく, 虫体内で脱離して作用を示すものと推測された.

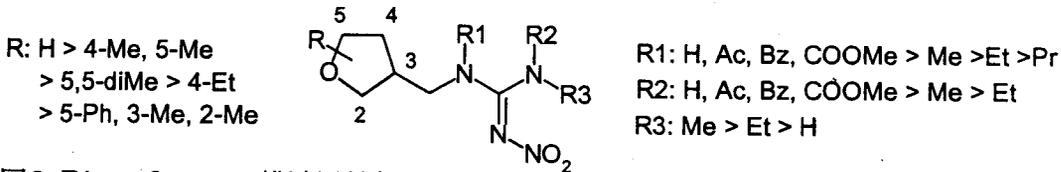


図3 Dinotefuran の構造活性相関

置換基 (R, R1, R2 及び R3) の組み合わせにより約 60 種の化合物を調製し, 活性を検定した.

作用性に関しては, 幾つかの大学で行われた研究より, dinotefuran の nAChRs に対するアゴニスト作用が確認された. しかし他のネオニコチノイドと比べ, 殺虫活性及び電気生理学的試験は同等の活性を示したが, バインディング試験では極めて低い活性を示した. この結果を基に, dinotefuran は, 他のネオニコチノイドとは異なる結合部位を有することが示唆された.

アセチルコリンをリードとした合成展開により, 含窒素ヘテロ環を環状エーテル基に変換した新規ネオニコチノイド, dinotefuran (**4**) を見出した. 作用的にも異なった性質を示した本剤は, 構造, 作用性においてネオニコチノイド系殺虫剤の幅を広げる役割を果たした. 本剤は 2002 年の日本における登録を皮切りに, 米国及びアジア諸国と, 海外での登録を拡大している. 日本では, 長期残効型育苗箱処理剤, カメムシ用粒剤などの種々の製剤が開発されており, 農業の省力化に貢献するところも大きく, 出荷量は急増している.

学位論文審査の要旨

主査 教授 田原 哲 士
副査 教授 尾添 嘉久 (島根大学生物資源科学部)
副査 教授 生方 信
副査 講師 福士 幸治

学位論文題名

殺虫剤ジノテフランの創出

本論文は、127 頁の和文論文で 49 図、22 表を含み、6 章からなる。他に参考論文 3 編が付されている。

Imidacloprid を代表化合物とするネオニコチノイドは、ニコチン性アセチルコリンレセプター (nAChR) にアゴニストとして作用する一連の化合物である。殺虫剤としての構造ならびに作用の新規性および優れた性能の故に、世界中で研究が行われ短期間で大きく発展した。構造においては、全てのネオニコチノイドが、ニコチンと同じく含窒素ヘテロ環を有し、それを必須構造とする認識が一般的となっていた。このような状況下に、本研究に参画した著者は、nAChR に対する内因性アゴニストであり、構造が大きく異なるアセチルコリンに着目した。構造の比較解析により、アセチルコリンの構造特性を基にした新規ネオニコチノイド創出の可能性を見出し、1992 年より探索研究を開始している。

Imidacloprid、ニコチンおよびアセチルコリンには、1) 分子内にヒドロジェンアクセプターサイト (HA サイト) およびカチオンサイトが有り、2) その両サイトの間隔が等しい、という構造上の共通点が存在する。これらを基に、著者は HA サイトを酸素原子に定め、その最適位置をカチオンサイトよりメチレンユニット 2 ($n = 2$) および 3 ($n = 3$) を挟んだところと推定し、化合物 **1** をデザインした (図 1)。

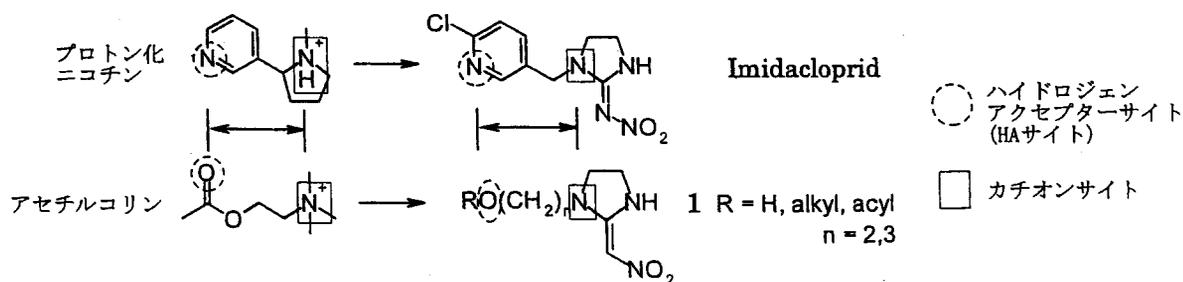


図1 アセチルコリン及び imidacloprid の構造特性の解析と化合物 **1** のデザイン

合成した **1** の殺虫活性は、何れも imidacloprid の 1/100 以下であったが、酸素原子位置による活性比較を行った結果、 $n = 3$ の化合物群の活性が、 $n = 2$ のものの活性を上回ることを見いだした。この結果を基に、3-methoxypropyl 体 **2** を選抜した (図 2)。次に酸素原子

の位置の固定、酸素孤立電子対ベクトルの変化などを目的とした環化体への変換を実施し、2の10倍の活性を有する (tetrahydro-3-furyl)methyl 体 3 を得た。次にこの置換基を固定し、既存ネオニコチノイド骨格を参考にイミダゾリジン環の変換を実施し、3の10倍以上の活性を有する化合物 (4-7) を得た。この中から、圃場において安定して高い殺虫効果を示したジノテフラン (4, dinotefuran) を開発化合物に選抜した。

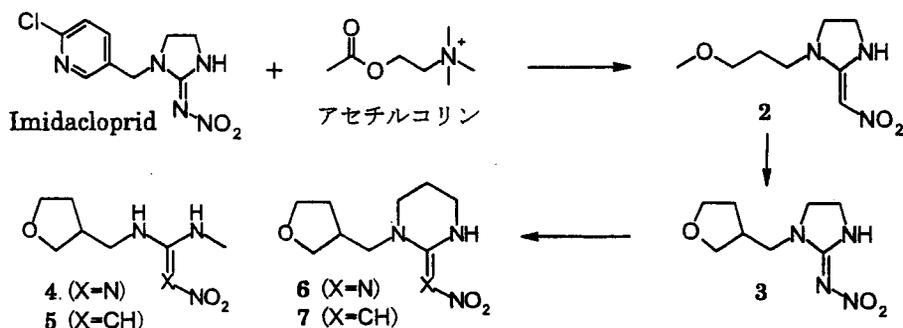


図2 アセチルコリンから dinotefuran (4) に至る経緯

次に合成展開で得た 4-7 の類縁化合物に関して、構造および殺虫活性の関連性をまとめた (図 3)。エーテル環上置換基の位置により極端な活性差が見られたが、計算によるとコンホメーションに与える影響はなく、レセプターへの立体反発が活性低下の要因と推定している。グアニジン窒素上の置換基に関しては、アシル基導入による活性変化は小さく、虫体内で脱離して作用を示すものと推測した。

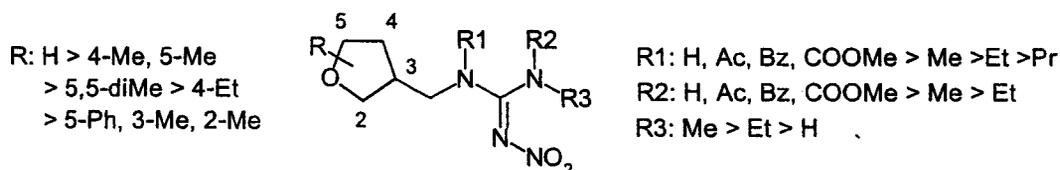


図3 Dinotefuran の構造活性相関

置換基 (R, R1, R2 および R3) の組み合わせにより約60種の化合物を調製し、活性を検定した。

作用性に関しては、公表された研究報告の内容を総合的に考察している。殺虫性および電気生理学的試験において他のネオニコチノイドと同等の活性を示す dinotefuran は、nAChR に対するアゴニスト作用を有するが、バインディング試験では極めて低い活性しか示さないことから、本化合物に対する nAChR の結合部位は、他のネオニコチノイドに対する部位とは異なるものであると推察している。

以上のように、内因性アゴニストであるアセチルコリンをリードとした合成展開により、優れた殺虫活性を有するネオニコチノイド殺虫剤ジノテフランの創成に成功している。しかも、本化合物は、従来のネオニコチノイドの構造上の特徴であると同時に構造変換の制約とも考えられていた含窒素ヘテロ環の部分構造をもはや有していないという点で、特筆に値するものである。構造および作用性において、ネオニコチノイド系殺虫剤に新機軸を導入することとなった本研究は、基礎および応用面でも極めて高く評価されている。本剤は、2002年の日本における登録を皮切りに、米国及びアジア諸国でも登録を拡大している。さらに、日本では、長期残効型育苗箱処理剤、カメムシ用粒剤などの種々の製剤が開

発されており、農業の省力化に貢献するところも大きく、生産量は急増している。

よって、審査員一同は、脇田健夫が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。