

天然由来の1,2-ジチオラン誘導体をリード化合物 とする殺虫剤の開発研究

武田薬品工業株式会社アグロ事業部農業科学研究所 みつ 光 でら 寺 ひろ 弘 ゆき 幸

はじめに

新しい殺虫剤の探索において、天然物にヒントを求めることは有効な手段である。ピレスロイドやカーバメイトは、その起源を天然物にもち、長年にわたる様々な研究の結果、今日では構造及び殺虫作用が変化に富んだ多数の誘導体が知られ、それらは害虫防除に重要な位置を占めるに至っている。

殺虫剤カルタップは天然物ネライストキシン(NTX)に起源を有するが、その開発上市(1967年)からこれまでに25年以上が経過し、その間に天然からNTXと同じジチオラン環を基本骨格とする生理活性物質がいくつか発見された。その中にはNTXと良く似た殺虫活性を有するもの、明らかに生理活性が異なるものもあり、ジチオラン誘導体の生理活性を評価しておく必要性が認識された。

本総説では、新しく合成されたジチオラン誘導体及び関連化合物の生理活性と、カルタップ、ペンシルタップに見いだされた新しい生理活性を紹介したい。

I 1,2-ジチオラン誘導体

ネライストキシン(NTX)は、1934年に海産性の環形動物であるイソメから見いだされた1,2-ジチオラン誘導体である(新田, 1934: OKAICHI and HASHIMOTO, 1962)。1,2-ジチオラン環を有する天然物としては、アスパラガスからアスパラガス酸、肝臓から見いだされた α -リポ酸、ヒルギ科マングローブ樹皮からブルギン及びブルゲロール、同科植物から単離されたゲラルジン及びギネシン、そして水藻から見いだされたカラトキシンなどが報告されている(図-1)。

これらのうち、NTXとカラトキシンは殺虫作用を、ゲラルジンは殺菌作用を、ギネシン類はNTX類似の殺虫作用を有することが報告されている。

1 カラトキシン誘導体

水道水の悪臭問題に端を発し、それを解決するために行われた研究において、臭気の本体として、湖底に生息する輪藻植物の一種であるカタシャジクモ(*Chara globularis*)からカラトキシンと5-メチルチオ-1,2,3-ト

リチアンが単離された(ANTONI et al., 1980)。これらの化合物は、光合成阻害作用も有することが示された。その後、NTXとの構造類似性の観点から、殺虫作用について研究され、カラトキシンはイエバエに対してNTXの1/10の活性を、コクゾウムシに対して1/2の活性を示すことが報告された(NIELSEN and PEDERSENE, 1984; Block and Eswarakrishnan, 1986)。しかし、メチルチオ基を変換した誘導体の合成及び殺虫活性に関する報告はまだない。そこで、新規な殺虫活性化合物を探索するために、4位にアルキルチオ基を有する1,2-ジチオラン誘導体を合成し、構造と殺虫活性の関係を検討した(MITSUDERA et al., 1990)。

2 ギネシン類及び関連化合物

ギネシンA, B及びCは加藤らによって1983年にブラジル産の樹木 *Cassipourea guianensis* (ヒルギ科)の樹皮から単離され、図-1に示す構造を持つ立体異性体であることが報告されている。

NTXは海産動物のイソメから、一方ギネシン類は熱帯性植物からと、全く懸け離れた生物から単離されたにもかかわらず、両者はいずれも1,2-ジチオラン骨格と三級アミノ基から構成され、そのアミノ基が硫黄原子から3番目の炭素に結合し、さらに同様の殺虫スペクトルを示すなどの類似点を有している。また、ギネシンはカラトキシンやNTXとは異なって非対照の化合物である

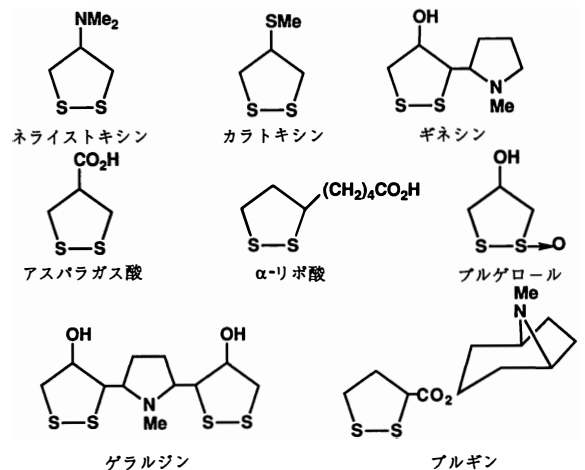


図-1 天然由来の1,2-ジチオラン誘導体

表-1 ネライストキシン及びギネシン関連化合物

	R ¹	R ²	R ³	
1	H	i-Pr	H	
2	H	Me ₂ N(CH ₂) _n -	H	n=1~4
3	H	Me ₂ NNH-	H	
4	Me ₂ N(CH ₂) _n -	H	H	n=1,2
5	Me ₂ NCH ₂ -	Me	H	
6	Me ₂ NCH ₂ -	H	Me	
7	Me ₂ NCH ₂ -	H	Me ₂ NCH ₂ -	
8	Me ₂ NCH ₂	RO-	H	
9	H		H	
10	H		H	

が、同様の生物活性を有していることは興味深い。

そこで、ギネシン類の殺虫活性を NTX と比較するとともに、新しいタイプの活性化合物を探索するためにギネシン類及びその関連化合物を合成した (MITSUDERA et al., 1990)。

また、さらに詳しく構造と活性の関係を検討するために、アミノ基の置換位置と種類を変換した誘導体 (1~10) を合成した (表-1) (UNEME et al., 1992)。

II 1,2-ジチオラン類の殺虫・殺ダニ活性

カラトキシン誘導体のうち、4-エチルチオ、4-イソプロピルチオ及び4-n-オクチルチオ-1,2-ジチオランは、チカイエカ、ヒメトビウンカに対して比較的強い活性を示し、特にヒメトビウンカに対しては、カルタップ、ベンスルタップ及びチオシクロラムより強い活性を示した。しかしながら、カラトキシンはナミハダニ、ニカメイガに対して弱い活性を示すのみであった。

一方、合成によって得られたギネシン類はラセミ体ではあるが、ニカメイガ幼虫に対して光学活性な天然物と同程度の強い殺虫活性を示した。

アミノ基の置換位置と種類を変換した1,2-ジチオラン誘導体 (2~10) は、いずれもナミハダニに対して NTX より強い活性を示した。ニカメイガ幼虫 (50 µg/g) に対しては、2, 3 及び 4 が NTX と同様に 100% の死虫率を示

した。ジメチルアミン部分を有する1,2-ジチオラン類及びギネシンのニカメイガ幼虫に対する活性を LD₅₀ (µg/g) 値により比較すると図-2 に示す結果となった。

分子軌道計算から、これらの化合物の S-S 結合の強さと活性の間に相関関係があり、分極の大きい程活性が強い傾向が見られた。また、殺虫活性が強い NTX 及び 4a では、イオウ原子と窒素原子の距離は約 4 Å であり、これはニコチンの窒素-窒素原子間の距離とほぼ一致した。同じ神経毒であるこれらの化合物がこのような共通点を有しているのは、活性発現機構に共通点を持っている可能性が高いと考えられる。

以上、1,2-ジチオラン誘導体の構造と活性の関係を検討し、NTX と同等の活性を示す誘導体はいくつか見いだされたが、殺虫スペクトル及び活性強度の両面において NTX を越える化合物は得られなかった。

III カルタップ、ベンスルタップの軟体動物に対する作用

天然の殺虫活性物質 NTX の研究を発端にして、カルタップ (SAKAI and SATO, 1971)、ベンスルタップ (SAKAI, 1982)、ジメハイボなどが国内外で製品化され農業用殺虫剤として実用に供されている。その後カルタップ、ベンスルタップがウスカワマイマイ、コウラナメクジに対して高い摂食阻害作用を示すことが見いだされた。また、水田作物を食害するスクミリングガイ (*Pomacea canaliculata*, 俗称ジャンボタニシ) に対し、カルタップは殺貝作用を持たないが、高い摂食阻害作用を示した (朝加・佐藤, 1987)。これらの事実に基づいて、カルタップはスクミリングガイの食害防除剤として、ベンスルタップはナメクジ防除剤として適用拡大がなされた (図-4)。

IV プロパンジチオール誘導体

NTX をリード化合物として、これまでにない母核と作用性を有する上記の殺虫剤が開発されたことから、ギネシン関連化合物についても NTX の場合と同様の構造変換を行い、構造と活性の関係を検討した。

先に述べたアルキルアミノメチル置換1,2-ジチオラン誘導体のうち、ジメチルアミノメチル体が最も強い活性を示したことから、アミン部分を固定して構造変換した化合物 (11, 12 及びその関連化合物) を合成した (UNEME et al., 1992)。

11, 12 はいずれもナミハダニに対して NTX 及びその関連化合物より強い活性を示した。ニカメイガ幼虫に対しても強い活性を示したが、その活性を LD₅₀ (µg/g) 値により比較すると、カルタップ (2.3 µg/g)、ベンスルタ

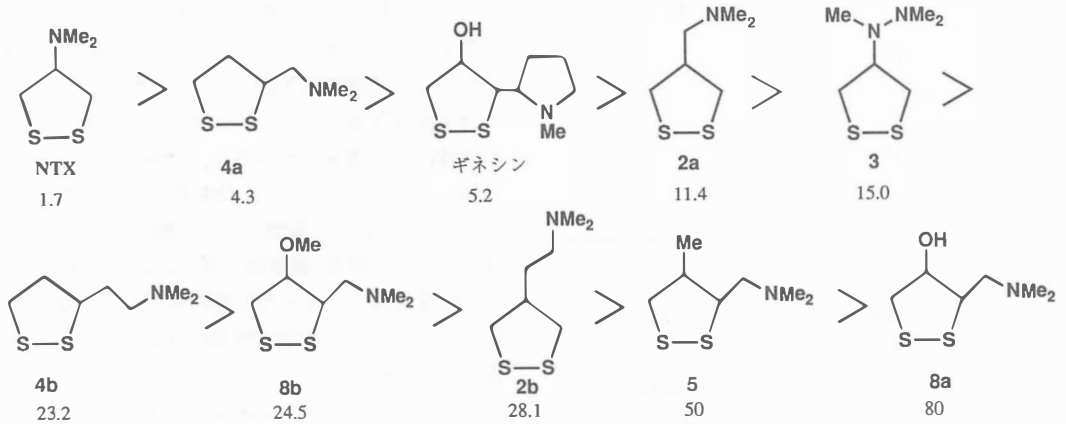


図-2 1,2-ジチオラン類のニコメイガ幼虫に対する活性：
LD₅₀(μg/g)

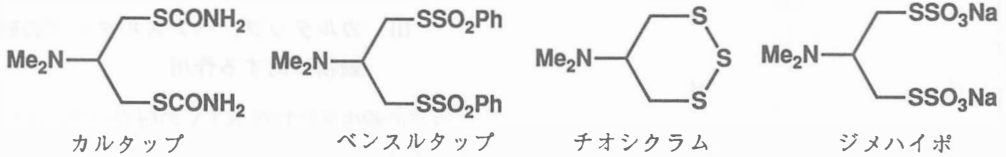


図-3 ネライストキシン関連化合物の殺虫剤

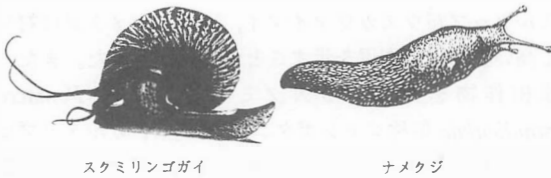


図-4 水田作物を食害するスクリムリンゴガイとコムギなどの畑地作物の根を食い荒すナメクジ

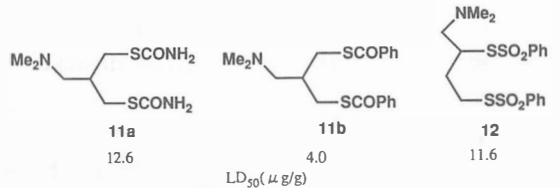


図-5 プロパンジチオール誘導体とニコメイガ幼虫に対する活性

ップ(3.7 μg/g)より弱かった(図-5)。

V 1,3-ジチアン誘導体

NTX をリード化合物として開発されたチオシクラム (BERG and KNUFF, 1975) 及び天然の殺虫活性物質 5-メチルチオ-1, 2, 3-トリチアンなどの 1, 2, 3-トリチアン誘導体は、熱や酸・アルカリに対して不安定である (BRESLOW, 1966)。しかし、2位の硫黄をメチレンに置き換えた構造を持つ 1,3-ジチアン誘導体は上記の化合物よりも化学的には安定である。1,3-ジチアン誘導体は、合成化学の分野では広く中間体として用いられているが、このものの自体の生理活性を調べた研究は少ない。

1,3-ジチアンが酸化ついで加水分解によって 1,2-ジチオランに変わる化学反応がある。虫体内で同様な代謝分解反応を受け殺虫活性を発揮するような 1,3-ジチア

ン誘導体が得られれば新規な農薬創製につながると考え、2位及び5位に種々の置換基を有する 1,3-ジチアン誘導体を合成し、その殺虫活性を調べた。

1 5-アルキルアミノ-1,3-ジチアン誘導体

まず5位の置換基と活性の関係を検討する目的で、2位の置換基シアノ基と p-クロロフェニル基に固定した誘導体(13)を合成した(図-6)。

13の中で、5位にジメチルアミノ基またはジェチルアミノ基を持つ誘導体は優れた殺虫・殺ダニ活性を示した。

そこで、5位の置換基をジメチルアミノ基に固定したときの2位の置換基と活性との関係を検討する目的で、2位に種々の電子吸引性基を導入した5-ジメチルアミノ-1,3-ジチアン誘導体(14)を合成した(MITSUDERA and KONISHI, 1991)。

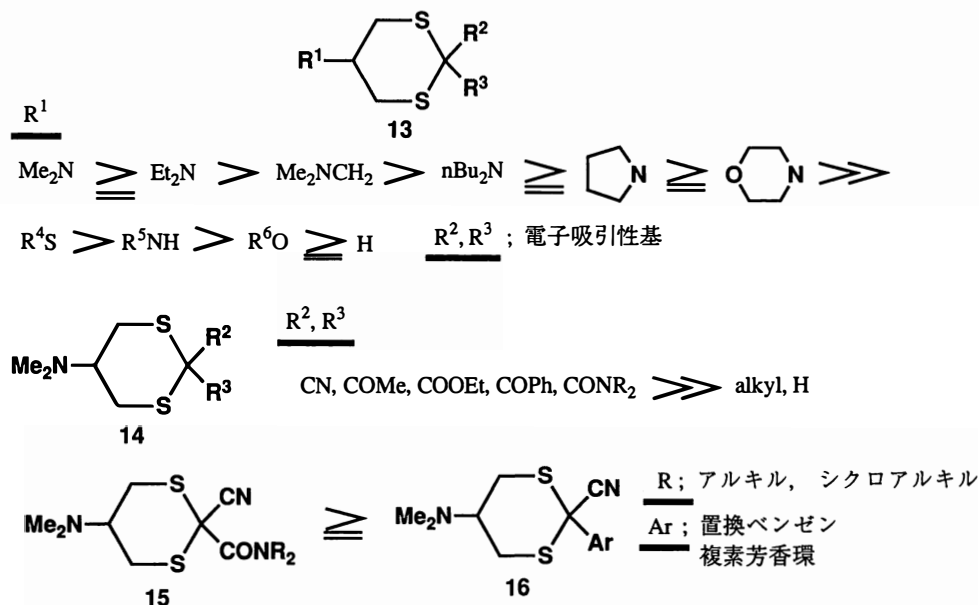


図-6 1,3-ジチアン類の構造と活性の関係

14の中で、2位にシアノ基を有する誘導体が強い活性を示したことから、さらに活性が強く、殺虫スペクトルの広い化合物を探索するために、5位をジメチルアミノ基に、2位の一つの置換基をシアノ基に固定して化合物(15)及び(16)を合成した(図-6)。

2 5-アルキルチオ-1,3-ジチアン誘導体

NTXをヒントにして合成した5-ジメチルアミノ-1,3-ジチアン誘導体が強い殺虫・殺ダニ活性を示した。そこで、カルタキシソについても同様の構造変換をした5-アルキルチオ-1,3-ジチアン誘導体(13; $\text{R}^1=\text{R}^4\text{S}$)を合成し、構造と活性の関係を検討した(MITSUDERA et al., 1990)。

VI 1,3-ジチアン誘導体の殺虫・殺ダニ活性

1,3-ジチアン誘導体の殺虫・殺ダニ活性の強さを、NTX及びその関連化合物(カルタップ、ベンスルタップ、チオシクラム)と比較し評価した。その結果を以下に要約する。

1 5-アルキルアミノ-1,3-ジチアン誘導体の殺虫・殺ダニ活性

5位無置換体、水酸基及び5-メチルアミノ体は、ほとんど活性を示さなかった。これに対して、ジ置換アミノ体はいずれもナミハダニに対してNTXより強い活性を示した。ニカメイガ幼虫に対して、ジメチルアミノ体及びジエチルアミノ体が強い活性を示したが、ジブチルア

ミン、ピロリジン及びモルホリンのようなかさ高いアミノ基を有する化合物の殺虫活性は弱かった。

2位に2個の電子吸引性基を持つ5-ジメチルアミノ-1,3-ジチアン誘導体(14)は、ニカメイガ幼虫及びナミハダニに対して、NTX及びその関連化合物と同等の強い活性を示した。中でも2位にシアノ基を持つ化合物は優れた殺虫・殺ダニ活性を示した。

2-アリール-2-シアノ-5-ジメチルアミノ体(16)は、ニカメイガ幼虫、ヒメトビウカ及びニジュウヤホシテントウムシに対して強い活性を示した。ベンゼン環上にCl, Br, NO_2 , CF_3 などの電子吸引性基を導入したモノ置換体は、いずれも置換位置に関係なく、NTXの関連化合物と同等かそれ以上の活性を示した。特にニトロ置換体は優れた活性を示した。

2-カルバモイル誘導体(15)はニカメイガ幼虫、ナミハダニに対してNTX、カルタップ及びチオシクラムと同等かそれ以上の強い活性を示した。ヒメトビウカ及びハスモンヨトウに対する活性は、カルバモイル基の窒素原子上の置換基の種類と炭素数によって影響され、炭素数が6から10のアルキル基で置換された化合物はNTX及びその関連化合物と同等かそれ以上の高い活性を示した。これらの化合物は、ニジュウヤホシテントウムシに対して強い殺虫活性を示し、NTX、カルタップ及びベンスルタップより強い活性を示した。

2 5-ジメチルアミノ-1,3-ジチアン誘導体の動物代謝

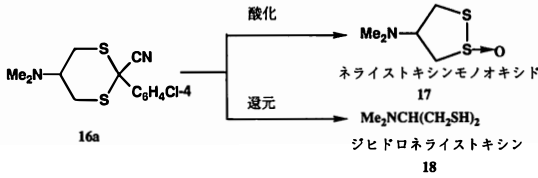


図-7 5-ジメチルアミノ-1,3-ジチアン誘導体(16 a)の酸化, 還元

強い殺虫・殺ダニ活性を示した1,3-ジチアン誘導体(16 a)は化学的な酸化または還元反応によって、殺虫活性のある17や18に変換できる(MITSUDERA and KONISHI, 1991)(図-7)。同様な反応が生体内において起こり、活性化化合物に変換されるかどうかを調べるために、マウスに16 aを経口投与し、尿中の代謝産物を調べた。尿には、NTX, NTXモノオキシド(17)の生成が認められた。また、16 aをマウスに経口投与した時の生理作用はNTXのそれと酷似し、その殺虫スペクトルはNTXと同じであった。

NTXは、シナプスの節後繊維のアセチルコリン受容体に拮抗的に働きマスクしてしまう結果、神経刺激伝達が遮断され、虫体に弛緩まひを引き起こし、やがて死に至らしめる作用を持つことが証明されている(坂井, 1967; SAKAI, 1959)。

これらのことから、1,3-ジチアン誘導体がNTXと同様の殺虫作用を示すのは、生体内でNTX, NTXモノオキシドなどが生成し、これらがシナプス興奮伝達を阻害する作用の本体であると説明される。

3 5-アルキルチオ-1,3-ジチアン誘導体の殺虫・殺ダニ活性

2位が無置換の5-アルキルチオ1,3-ジチアン誘導体の活性は弱かった。これに対して、2位に電子吸引性基を有する化合物は強い活性を示し、チカイエカに対して、NTX, カルタップ及びペンシルタップとほぼ同等の活性を示す化合物が得られた。S-アルキルチオ体は、ヒメトビウナカに対して、カルタップ, ペンシルタップ及びチオシクロラムよりも強い活性を示した。

これまで述べてきた1,3-ジチアン誘導体の2位及び5位の置換基と殺虫・殺ダニ活性との関係をまとめると図-6のようになる。

5位の置換基としてジメチルアミノ基を、2位の置換基としてシアノ基及びカルバモイル基を有する誘導体が広い殺虫スペクトルを持ち、しかも強い活性を示した。

NTX系化合物の活性発現に必要な条件として以下の点が明らかとなった。

(1) 3級アミノ基に加えて一定の距離を隔てた2個のメルカプト基またはメルカプト基を再生し得る置換メルカプト基の存在が必要である。

(2) その一定の距離としてニコチンの窒素-窒素原子間の距離とほぼ同じ4Åであるとき、強い殺虫活性が表れる可能性が高い。

おわりに

“いったいネライストキシンはイソメにとってどんな存在理由があるのだろうか”, 長年この不思議な物質にかかわった者の素朴な疑問である。殺虫活性は外敵が近づきにくい泥の中に潜んでいるイソメにとってさして有利に働くとは考えにくい。その後、マングローブの樹皮からネライストキシンに近似するギネシンが見いだされた。このものの殺虫活性はおそらく捕食しようとする昆虫から植物を守るのに有利に働いていることは十分に考えられる。まさに京都大学名誉教授深海浩先生が「生物たちの不思議な物語」に述べておられる「毒は身を助く」の好例ではなからうか。自然界には存在理由のないものはないと考えたほうが良さそうである。

ヨーロッパにおけるペンシルタップの開発過程において、本剤が麦畑の害敵ナメクジの駆除に有効であることが見いだされ、これをナメクジの餌に混入することが検討された。こうした餌は野外ではナメクジが食べる前に野鳥が食べ、野鳥に害をもたらすのではないかという疑問もあったが、実験してみると、野鳥はペンシルタップが混入した餌を完全に忌避した。ひるがえって考えてみると、海辺の砂泥中にすむイソメの天敵は環形動物を好んで食べるチドリなどの鳥類であった。本総説で取り上げた化合物は、ネライストキシン及びペンシルタップを含めてほとんどすべてがアミン臭とイオウ臭が混じった独特の臭いを発散する。こうした臭いが人間よりはるかに優れた五感を持つ鳥類を、イソメから遠ざけるのに役立っている可能性は大きい。

長い道程であったが、1,2-ジチオラン化合物の研究を続けてきたおかげで、先の素朴な疑問に対する解答への有力な手がかりが得られた。

自然は謎に満ちている、これを化学の言葉で読み解くことによって、色々なヒントが得られると深海先生は強調しておられるが、確かにそのとおりである。

引用文献

- 1) ANTHONI, U. et al. (1980): *Phytochemistry* 19: 1228~1229.
- 2) 朝加明宜・佐藤安夫(1987): 応動昆 4: 339~343.
- 3) BERG, W. and H.J. KNUTT (1975): 8th Brit. Insect, Fungic. Conf. 683.

- 4) BLOCK, E. and V. ESWARAKRISHNAN (1986): Phosphorus and Sulfur 26: 101~104.
- 5) BRESLOW, D. and H. SKOLNIL (1966): Heterocyclic Compounds Multisulfur and Sulfur and Oxygen 5- and 6-Membered Heterocycles, Interscience Publishers, New York, London and Sydney.
- 6) KATO, A. et al. (1989): Tetrahedron Lett. 30: 3671~3674.
- 7) MITSUDERA, H. et al. (1990): Agric. Biol. Chem. 54: 1719~1722.
- 8) MITSUDERA, H. et al. (1990): J. Heterocyclic Chem. 27: 1361~1367.
- 9) MITSUDERA, H. and K. KONISHI (1991): J. Pesticide Sci. 16: 387~395.
- 10) ———: ibid. 16: 397~404.
- 11) MITSUDERA, H. et al. (1990): Agric. Biol. Chem. 54: 1723~1730.
- 12) NIELSEN, L.E. and L.-E.K. PEDERSEN (1984): Experimentia 40: 186.
- 13) 新田清三郎(1934): 薬学雑誌 54: 648~652.
- 14) OKAICHI, T. and Y. HASHIMOTO (1962): Agric. Biol. Chem. 26: 224~227.
- 15) SAKAI, M. and Y. SATO (1972): Proc. 2nd IUPAC Inter. Congr. Pestic. Chem., 455.
- 16) SAKAI, M. (1982): Proc. 5th IUPAC Inter. Congr. Pestic. Chem. IIA-2.
- 17) 坂井道彦(1967): 防虫科学 32: 21~33.
- 18) SAKAI, M. (1969): Rev. Plant Protect. Res. 2: 17~29.
- 19) 深海浩(1992): 生物たちの不思議な物語, 化学同人, 東京.
- 20) UNEME, H. et al. (1992): Biosci. Biotech. Biochem. 56: 1293~1299.
- 21) UNEME, H. et al. (1992): Biosci. Biotech. Biochem. 56: 2023~2033.

人事消息

(2月1日付)

若村定男氏(蚕糸・昆虫農業技術研究所生体情報部行動調節研究室)は熱帯農業研究センター研究第一部併任に
鈴木建夫氏(技術会議事務局研究開発課長)は食品総合研究所食品理化学部長に

寺門誠致氏(技術会議事務局研究開発官)は技術会議事務局研究開発課長に

白井洋一氏(農環研環境生物部昆虫管理科昆虫行動研主研)は熱研センター研究第一部併任に

伊藤清光氏(熱研センター研究第一部主研兼技術会議事務局)は技会事務局併任解除, 熱研センター企画連絡室併任に

(3月1日付)

浜 弘司氏(農環研資材動態部農薬動態科薬剤耐性研究室長)は同農薬動態科長に

是永龍二氏(果樹試企画連絡室研究技術情報官)は果樹試保護部長に

法本彦彦氏(農環研環境生物部昆虫管理科昆虫行動研究室長)は九州農試地域基盤研究部長に

行極峰子氏(農環研資材動態部農薬動態科長)は熱研センター主任研究官に

小西和彦氏(農環研環境生物部昆虫管理科昆虫分類研)は熱研センター研究第一部併任に

佐久間 勉氏(果樹試保護部長)は退職

栃原比呂志氏(九州農試地域基盤研究部長)は退職

(3月31日付)

朝倉健司氏(農蚕園芸局農産課付)は外務省出向(在スペイン日本国大使館二等書記官)

垣花忠明氏(横浜植防・東京支所次長)は横浜植防・新潟支所長に

長嶺和亘氏(同上・成田支所次長)は横浜植防・成田支所業務第一課長事務取扱に

中井 武氏(同上・新潟支所長)は退職

佐藤 勲氏(同上・成田支所業務第一課長)は退職

(4月1日付)

川嶋浩二氏(熱研センター研究第二部長)は熱研センタ

ー研究第一部長に

早川博文氏(東北農試畜産部家畜虫害研究室長)は熱研センター研究第二部長に

山下忠明氏(熱研センター企画連絡室海外研究交流科長)は熱研センター沖縄支所長に

塩見正衛氏(草地試生態部長)は出向(茨城大学教授理化学部)

山口武夫氏(熱研センター研究第一部長)は退職

奈良正雄氏(熱研センター沖縄支所長)は退職

塩見敏樹氏(九州農試地域基盤研究部微生物制御研究室長)は農研センター病害虫防除部マイコプラズマ病防除研究室長に

宇垣正志氏(農生研分子育種部抵抗性遺伝子研主研)は農生研企画調整部企画科主研に

岩波節夫氏(農研センター病害虫防除部マイコプラズマ病防除研究室長)は農生研企画調整部研究支流科長に

西口正通氏(九州農試作物開発部育種工学研究室長)は農生研分子育種部核外遺伝子研主研に

南 栄一氏(農環研資材動態部農薬動態科殺菌剤動態研主研)は農生研機能開発部特殊生理反応研主研に

松本直幸氏(北農試飼料資源部耐病性研主研)は農環研環境生物部微生物管理科土壌微生物生態研究室長に

平田賢司氏(横浜植防札幌支所国際係長)は農環研環境生物部微生物管理科線虫・小動物研主研に

遠藤正造氏(九州農試地域基盤研究部害虫制御研主研)

は農環研資材動態部農薬動態科薬剤耐性研究室長に

足立 礎氏(果樹試興津支場虫害研主研)は果樹試保護部虫害研主研に

坂神泰輔氏(果樹試安芸津支場虫害研究室長)は果樹試盛岡支場虫害研究室長に

駒崎進吉氏(果樹試口之津支場虫害研主研)は果樹試安芸津支場虫害研究室長に

新田恒雄氏(技術会議事務局研究調査官(要員担当))は北農試生産環査部土壌微生物研究室長に

鳥越洋一氏(農研センタープロジェクト研究第2チーム主研)は東北農試水田利用部作業システム研究室長に

(37ページに続く)