

リレー連載

農薬を変えた農薬～開発ものがたり・日本の創薬力～ (4)

殺虫剤フルベンジアミド

日本農薬株式会社 研究開発本部総合研究所

津幡 健治 (つばた けんじ)

はじめに

「日本で創製され」「基本骨格や作用機構で全くの新規性を持ち」「“農薬を変えた農薬”とも言える」農薬に焦点を当て、日本企業の強みや将来の方向性を浮き彫りにするというのが本連載の企画趣旨である。このような連載の一つにフルベンジアミドを取り上げていただいたことを誠に光栄に思う次第である。基本骨格や作用機構が全く新規であるという点では本連載の趣旨に沿えると思われる。

新剤の創製においては、セレンディピティーという言葉でよく表現されるが、いくつかの偶然、多くの関係者の汗、そして幸運の女神の微笑みが必須であったということが多く感じている。フルベンジアミドも例外ではなく、探索研究や製造法検討の過程においてもそのように思う点がいくつかあった。

その一例としては、探索の始まりそのものが偶然の機会を捕えたものであったと言える。フルベンジアミド探索の端緒となった化合物は除草剤探索の過程で合成された化合物であり、その殺虫活性は弱く、是非ともこの化合物を新規探索テーマとして取り上げて、継続検討せねばならないと思わせるようなものではなかった。しかし、重要害虫であるチョウ目害虫に活性を示したこと、そして何より後述するように、作用症状が従来にはないものであったことが探索に踏み込むことになった重要な点であった。最終的に選抜されたフルベンジアミドは、幅広いチョウ目害虫に対する高い効果、速やかな食害抑制効果、優れた効果持続性、既存薬剤抵抗性害虫への有効性、天敵・有用昆虫への安全性等、多くの特長を有す

る新規チョウ目剤であり、2007年に国内登録、フェニックス®顆粒水和剤として上市された。海外においてはバイエルクロップサイエンス社と共同開発し、世界の多数の国々で使用されるに至っている。世界での売り上げは、2013年時点で445百万ドルに達し、殺虫剤のトップ10入りしている。

フルベンジアミドの開発経緯全般については、廣岡が2007年に植防コメントに執筆しており（廣岡，2007 a），また生物特性についても同じく廣岡が2007年に本誌で解説している（廣岡，2007 b）。そこで本稿においては、フルベンジアミドの新規な点である作用機構、ならびに研究経緯、特に開発の鍵を握った化学に関する研究の中でのエピソードを中心に述べたい。

本誌には化学構造式はあまり馴染まないかと思うが、上記を述べるにあたり必要最小限の化学構造式および化学反応式に関する記載をお許し願いたい。また、簡潔化のために、試薬等の記載を省略していることもご理解願いたい。

I 新規な作用機構

1 新規構造の剤、フルベンジアミド

既存の農薬に抵抗性を発達させた病虫害や雑草に有効な新規農薬の重要性については、ここで改めて述べる必要もないが、そのような新たな農薬の開発のために、各社は様々な取り組みを行っている。例えばネオニコチノイド系殺虫剤に関して、化学構造的にも作用機構的にも類縁でありながら、抵抗性害虫にも有効な新規剤が開発されている。もちろんこれも有効な抵抗性対策であり、化学構造的に類縁であることで効率的に見いだせることもメリットである。しかし、全く新規な作用機構を持つ剤が見いだせれば、抵抗性管理上から最も望ましい。ただし、そのような新規剤を見いだすための確たる手段はないというのが現状である。

フルベンジアミドは、国内外いずれにおいても重要な

The development of flubendiamide. By Kenji TSUBATA

(キーワード：フルベンジアミド，フェニックス，殺虫剤，リアノジン受容体，ジアミド，炭素-水素結合活性化，ヨウ素化，パラジウム)

農業害虫であるチョウ目害虫に卓効を示す、新規な構造で新規な作用機構を持つ殺虫剤として開発された。

2 リアノジン受容体モジュレーター

フルベンジアミドは IRAC の分類では、グループ 28 のリアノジン受容体モジュレーターとして、またそのサブグループについてはジアミド系として分類されている。リアノジン受容体は細胞内にあるカルシウムイオン放出チャネルであり、フルベンジアミドが作用することにより、細胞内カルシウム濃度が高まり筋収縮をもたらす。このことにより摂食行動などができなくなり、死に至る。この受容体はその名称が示す通りリアノジンが作用する受容体である。リアノジンは植物から抽出されたアルカロイドであり、これを含む植物からの抽出物は殺虫剤 (Ryania) として一時米国で使用されていた (1997 年, EPA 失効)。リアノジンは複雑な化学構造の化合物であり、これが化学合成によって製造・販売されたことはなく、またリアノジン受容体を標的とする合成農薬もかつて開発されたことはなかった。フルベンジアミドがリアノジン受容体モジュレーターとして世界で初めての合成農薬である (MASAKI et al., 2006)。

フルベンジアミドを処理した昆虫は、虫体の持続的な体収縮 (図-1)、嘔吐、脱糞等の特徴的な作用症状を示す。すぐに死亡するわけではないが、上記のような症状が速効的に現れるため、害虫による食害を効果的に防ぐことが可能である。苦悶を伴わない速効的な体収縮という症状は、従来の農薬が示すものとは明らかに異なるものであった。そこで、その作用症状に注目し、その作用機構の解明に早期より取り組んだ。

その結果、フルベンジアミドはリアノジン受容体と特異的に結合することを見いだした。フルベンジアミドの結合により、リアノジン受容体チャネルが開口状態に固定され、細胞内にカルシウムイオンが放出されることで、筋収縮につながることを明らかにした。



フルベンジアミド処理

図-1 作用症状

一方、哺乳類にもリアノジン受容体は存在するので、哺乳類への毒性影響も懸念されるところであった。そこで、フルベンジアミドと哺乳類のリアノジン受容体との結合についても検討した。フルベンジアミドは昆虫のリアノジン受容体に対して極めて低濃度で結合するのに対し、哺乳類のリアノジン受容体に対しては高濃度のフルベンジアミドでも全く影響を与えることがなかったことから、作用点レベルにおいて昆虫と哺乳類との間に高い選択性を有していることがわかり、哺乳類への安全性が高いことが示唆された。同様に、鳥類や魚類その他の非標的生物への安全性も高いことが確認された。

II 化学における挑戦

フルベンジアミドとリアノジンの化学構造式を図-2 に示したが、両者は全くと言ってよいほど異なるものである。リアノジン受容体を標的とする化合物が殺虫剤になり得ることは指摘されてきたが (LEHMBERG and CASIDA, 1994)、フルベンジアミドはリアノジン受容体への作用を評価することで見いだされたものでも、また、リアノジンの化学構造をヒントに探索を始めたものでもない。すなわち、フルベンジアミドの発明・発見は、リアノジンとは全く無関係なところから始まったものである。それではフルベンジアミドはどのようにして創出されたのか。この項の表題をあえて「化学における挑戦」としているが、探索合成ならびにプロセス研究における「挑戦的」研究の結果として、フルベンジアミドへの到達と工業化が可能となったと言っても過言ではない。

1 探索合成

フルベンジアミドの探索は、除草剤探索に源を発しており、ピラジンというヘテロ環にジアミド構造が置換した化合物に除草活性を見いだしていた。新規構造であることに興味を持っていたが除草活性が低く、活性向上のためにヘテロ環部分の変換を行っていた。ヘテロ環をベンゼン環に置き換えたフタル酸ジアミドでも除草活性を示したものの、十分な活性は得られなかった。その後、他のヘテロ環への変換を行ったが、除草活性は向上したものの作物への薬害を克服できなかった。置換基導入が比較的容易なフタル酸構造で物性を変化させ、化合物の

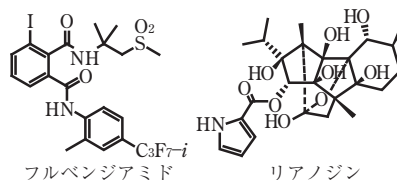


図-2 フルベンジアミドとリアノジンの化学構造

植物体への移行を制御することで薬害を回避することを意図し、フタル酸骨格への置換基の導入を検討した。そこでニトロ基を導入し、3-ニトロフタル酸誘導体を合成したところ、除草活性はほとんど消失してしまった。しかし、殺虫剤評価試験でわずかながら活性を示した。その活性は、チョウ目害虫に特異的であり、前述のごとく作用症状がこれまでの殺虫剤にはない特徴のあるものであった。活性レベル自体は低かったが、作用症状の目新しさと化学構造が農薬として新規であったことから興味をひかれ、殺虫剤としての探索を開始した。

このリード化合物の構造変換は、次の三つの部分、すなわち (A) フタル酸部分、(B) アニリン部分、(C) アルキルアミン部分に分けて行った (図-3)。

(A) フタル酸部分：置換基の種類や導入する位置、また導入する置換基の数など様々検討した結果、置換位置は3位、置換基としてはハロゲン原子が良好な結果を示した。ハロゲン原子の中では、フッ素<塩素<臭素の順に高活性を示した。この順番からは、ヨウ素原子が最も高活性を示すことが期待された。農薬の置換基としてヨウ素原子を用いた例は極めて少なかったが、上記の期待からヨウ素原子を導入したところ、活性の向上に加え薬害の軽減にもつながった。

(B) アニリン部分：ここでも置換基の種類、導入する位置と数等を検討した。さらには、アニリンではなくヘテロ環アミンなども検討した。その結果、アニリンの2位はメチル基、4位は塩素原子、ハロアルコキシ基、ハロアルキルチオ基、ハロアルキル基が高活性を示した。この4位にはさらに様々な置換基を導入した。先のフタル酸部分では使用例の少ないヨウ素原子の導入で活性向上につなげた旨述べたが、アニリン部分の検討においても従来の常識的な置換基にとどまることなく、こんな置換基までもと思われるようなものも大胆に導入した。その結果、ヘプタフルオロイソプロピル基というこれまでの農薬には使用されたことのない置換基の導入により、活性レベルの向上とチョウ目害虫に対する殺虫スペクトルの拡大が達成された。

(C) アルキルアミン部分：この部分は最も単純なメチルアミンの場合でもある程度の活性を示すが、もう一

つ炭素鎖を伸ばしたエチルアミンにすると大幅に活性が向上し、イソプロピルアミンのような分枝アミンにするとさらに活性が向上した。またこの側鎖上にヘテロ原子を持つ官能基を導入すると活性が向上する傾向があったことから、様々な官能基の導入により最高活性を追求し、スルホニルアルキルアミンが選ばれた。この選択が後の製法検討に決定的な影響を与えたが、この時点ではそのことには全く気付く由もなかった。フルベンジアミドはこのような活性追求の結果として誕生し、開発候補剤として選抜された (TOHNISHI, et al., 2005)。

2 プロセス研究

上記の経緯で生まれたフルベンジアミドは、工業的製法については特段配慮されて選抜されたものではなかった。すなわち、活性を追求した結果生まれたもので、結果的にはやや特殊な化学構造を含んでおり、また見た目以上に製法は容易ではなかったのである。

(1) 探索合成ルート

探索段階で用いていた合成ルートは、あまり無駄のない合理的ルートに見えたが、最終工程において望まない副生成物のほうが大量に生成するという選択性の低さが大きな問題点であった。この選択性を改善すべく次のルートを検討した。

(2) ヨードフタル酸ルート

上記のルートの選択性を改善したルートがヨードフタル酸ルートである (図-4)。すなわち、無水ヨードフタル酸とアルキルアミンを反応させイソイミドを経由するルートである。この反応の目的物と副生成物との選択性が、先のルートと比べ格段に向上したために、ある程度の大量のサンプル合成にも適用できるものとなり、また工業化ルートとしての可能性も考えられた。しかし、工業化という観点から見ると、以下のような様々な問題点を有していた。

- ①出発原料のニトロフタル酸が高価
- ②ジアゾ化反応で大量の酸性廃液を生成
- ③無水ヨードフタル酸とアミンの反応での目的物生成の選択性が不十分 (探索合成ルート対比では大幅に向上したが、工業的製造法とするには不十分であった)
- ④フタルアミド酸の反応性アップのための試薬を大量に使用
- ⑤全工程数が多い

(3) 新規ルートの開拓

ここまでは入手容易な原料を用い、既知の反応を組合せた合成ルートを検討してきたが、上記の問題点すべてを解決するには全く新たなルートを開拓する必要性を感じ

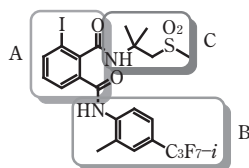


図-3 構造変換における三つの部分

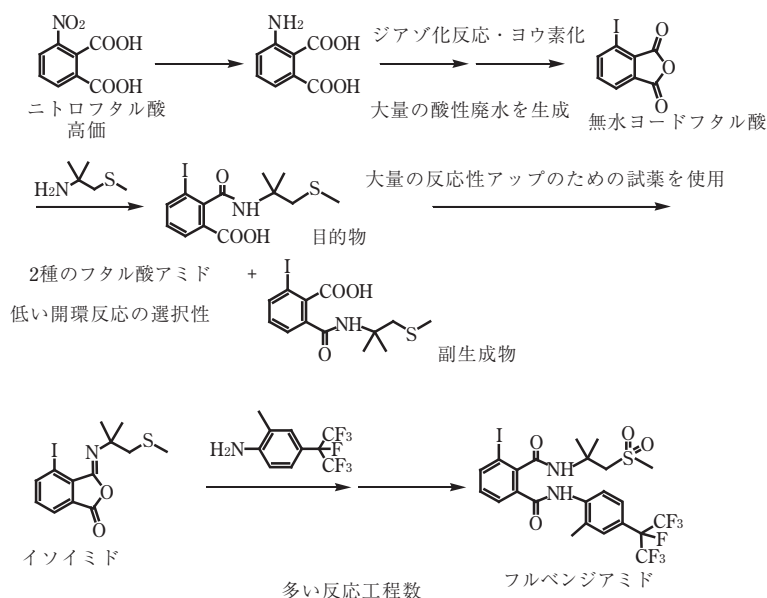


図-4 ヨードフタル酸ルート

じていた。

ここで改めてフルベンジアミドの化学構造から製造上の課題を整理してみると、以下の三つの製法開発が必要であった。

- A: ヨードフタル酸部分では、ヨウ素原子の導入法および三つの異なる置換基を望む順番に導入する方法
- B: アニリン部分では、ヘプタフルオロイソプロピル基の導入法
- C: アルキルアミン部分では、スルホニルアルキルアミンの合成法

これらの中で製造法全体に与える影響という点で、Aの課題が最も重要度が高く、製法に決定的な影響を与えると考えられた。その根本となるヨウ素原子の導入法、あるいは様々なヨードフタル酸の構築法について徹底的に検討した。ここでは後者については割愛し、ヨウ素原子の導入法の検討について述べる。

さて、ヨウ素原子の導入法と言っても、従来知られている方法はいくつもあるわけではなく、実際に使える方法というのは既にこれまで検討してきたものが主要なものである。既知のマイナーな方法も若干検討してみたものの、到底実用性を期待できる結果は得られなかった。言わば手詰まりの状況であったのだが、残る手段としては、学術レベルにおいても未知の新規な基礎反応の開拓とその実用化という、壮大な計画の追求であった。

(4) パラジウム触媒によるヨウ素化法

フタル酸のカルボン酸隣接位にヨウ素を導入するとい

う選択性を考えると、カルボン酸を手掛かりとして隣接位を活性化するという方法がすぐに考え付く。しかし、工業化を考えると、古くからある方法には魅力的な方法はなかった。当時、ベンゼン環化合物の官能基の隣接位を遷移金属で活性化し、置換基を導入する方法が報告されていた (Murai et al., 1993)。特に活性化されていない炭素—水素結合を遷移金属触媒で活性化し、ベンゼン環に置換基を導入する方法である。本法の特長は、炭素—水素結合に直接目的とする置換基を導入することができるので、何段階かの工程を削減できること、またベンゼン環官能基の隣接位に位置選択的に置換基を導入できることであった。しかし、開発されている反応は限られており、どのような官能基に適用できるのか、どのような置換基を導入できるのかなど、知られていることは少なかった。当然、ヨウ素原子などハロゲン原子の導入については未知であった。

フタル酸で反応を試みる前に、期待するようなハロゲン化が可能なのか、単純な基質を選び検討することとした。大量の触媒を必要とするなどの点では全く満足のいく結果ではなかったが、本反応が期待通り進行することがわかった。これは新反応の発見であり (児玉ら, 2002)、これにより効率的な新製法確立に向け研究が一気に進むものと期待した。そこで、この基質での反応をモデル反応として、反応条件を検討した後、フタル酸での検討を行った。しかし、フタル酸では満足できる結果は得られず、その後もなかなかブレイクスルーは見いだ

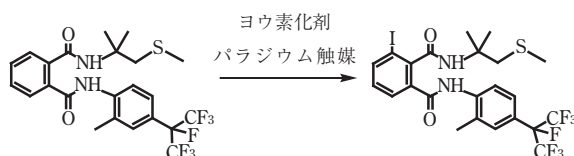


図-5 パラジウム触媒ヨウ素化反応

せなかった。

ところが、フルベンジアミド型のフタル酸ジアミドに適用してみると、驚くほど選択的に高収率で望む生成物のみが得られることを見いだした (図-5)。これは幸運の女神が微笑んだという以外の何物でもなかった。後に解析的な検討も行い、何故このようにうまくいくのかを推論できるようになったが、このとき用いた基質の硫黄部分が最終型のスルホンでなく中間体のスルフィドであったことはまさに幸運であった。さらに加えて言うならば、探索で選抜した化合物のアルキルアミンの側鎖が硫黄原子置換ではなく他のヘテロ原子置換のものであったなら、ここまで完璧な選択性と収率で達成できたかどうかかわからない。運を持った化合物であったことをしみじみと感じた次第である。

本反応の発見により、ヨードフタル酸ルートで問題とした五つの点をすべて一気に解決できた。無駄な試薬を使わず、触媒反応を効果的に使用し、目的物のみを高収率で与え、廃液量も少ないなど、グリーンケミストリーの観点からも優れた製造法とすることができたのである。

本研究成果は、新たな化学技術として高い評価をいただき、日本化学会から化学技術賞を授与いただいたほか、その後、他の研究者による本研究類似の研究が一流学術誌にも掲載されている (例えば、SANFORD et al., 2004)。

(5) アニリン部分およびアルキルアミン部分の合成
アニリン部分であるヘプタフルオロイソプロピルトリジンおよびアルキルアミン部分であるスルホニルアルキルアミンを如何に簡便に合成できるか、当初、いずれも極めて迂遠な合成法でのみ合成可能であったため、高難度の課題と思われた。しかし、ここでも幸運の女神が微笑んでくれた。すなわち、前者では、目的の化合物の置換基の位置と種類が運のよい組合せであったと言える。結果的にラジカル反応により本反応を達成できたが (大西ら, 2001)、通常ラジカル反応という選択性をあまり得意としないように考えられる反応で、極めて高度な選択性と収率を達成できたのは、この化合物はやはり何かを持っていたとしか考えられない。後者のスルホニルアルキルアミンにおいては、探索合成で採用していた方法とは全く異なる短工程の製法を確立できたが (三瓶・

津幡, 2001)、最終的な製造法を確立するまでたくさん汗をかいたというべきであろう。

3 探索合成とプロセス研究を通して

除草剤探索における偶然の殺虫活性の発見に始まり、あまり用いられなかったか、これまで用いられたことのない新たな置換基の導入などへの挑戦によりフルベンジアミドが生まれた。

また、従来既知の合成法の組合せでは解決できないフルベンジアミドの持つ製造上の多くの難題を、基礎研究から行った新規製法の開拓により、快刀乱麻を断つ如く解決できた。もちろん、この挑戦がスムーズに結果に結びついたわけではなく、紆余曲折を経て到達できたものである。結果的にはコロンブスの卵のようなところがあったが、これも上述のアルキルアミン側鎖として選んだのがスルホニルアルキルアミンであったということ抜きには実現されなかったであろう。

おわりに

フルベンジアミドは、農薬として新たな局面を拓いたいくつかの特徴を有している。優れたチョウ目剤として、新たな作用機構であるリアノジン受容体モジュレーターの最初の剤として、新たな化学構造を持つ殺虫剤として、また表面上には見えてこないが、新たな合成反応“新規な炭素-水素結合活性化によるヨウ素導入反応”を開拓した剤として特徴づけられる。

本稿においては、これらを概観するとともに、開発の重要な鍵を握ることになった化学の分野についてやや詳しく解説した。新規な剤はそれぞれに特殊な事情を有しているものであり、一つの剤の開発ストーリーが他の剤の開発に直接役立つことは多くはない。しかし、優れた生物活性が新規探索への意欲や製造法追求の原動力になることは、どの剤にも共通して言えることではないだろう。

化学中心の話になり、専門分野の異なる多くの読者には読み難いところも多々あったとは思いますが、ご容赦願いたい。

引用文献

- 1) 廣岡 卓 (2007 a): 植防コメント No.214: 6.
- 2) ——— (2007 b): 植物防疫 61: 284.
- 3) 児玉浩宜ら (2002): 特開 2002-338516.
- 4) LEHMBERG, E. and J. E. CASIDA (1994): Pestic. Biochem. Physiol. 48: 145.
- 5) MASAKI, T. et al. (2006): Mol Pharmacol 69: 1733.
- 6) MURAI, S. et al. (1993): Nature 366: 529.
- 7) 大西正展ら (2001): 特開 2001-122836.
- 8) SANFORD, et al. (2004): J. Am. Chem. Soc. 126: 2300.
- 9) 三瓶 修・津幡健治 (2001): 特開 2001-163854.
- 10) TOHNISHI, M. et al. (2005): J. Pestic. Sci. 30: 354.