ミニレビュー

ピリダリルの創製およびジハロプロペン殺虫剤の展開

池上 宏*, 坂本 典保

住友化学株式会社 健康・農業関連事業研究所

(2013年11月29日受理)

Discovery of pyridalyl and development of dihalopropene insecticides

Hiroshi Ikegami and Noriyasu Sakamoto

Health & Crop Sciences Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.,
2-1, Takatsukasa 4-chome, Takarazuka, Hyogo 665-8555, Japan

Keywords: pyridalyl, insecticide, miticide, dihalopropene.

はじめに

1990年代初め、当時農業用殺虫剤の主流を占めていた有機リン系殺虫剤や合成ピレスロイド殺虫剤に対する各種害虫の抵抗性の発達が世界各地で顕在化してきていた。そのような背景のもと、住友化学では、チョウ目害虫に優れた殺虫活性を示し、既存の殺虫剤とは異なる作用機構を有すると考えられる新しいケミカルクラスであるジハロプロペン殺虫剤を独自に創製した。そのリード化合物の殺虫活性は微弱なものであったが、そこからいくつものブレイクスルーを経て、ピリダリル (Pyridalyl, 商品名「プレオ®フロアブル」, Fig. 1) を見出すに至った。本剤は、チョウ目やアザミウマ目害虫に対して優れた殺虫活性を示す。また、他の殺虫剤に対して感受性が低下した害虫に対しても感受性の個体群に対するのと同様に有効である。さらに、本剤は多くの有用昆虫や捕食性ダニ類などに対する毒性が低く、優れた選択的殺虫活性を有することから、総合的害虫管理 (IPM) 適合資材として認識され活用されている。現在、欧米、アジア、中近東の十数

カ国で登録を取得し、現地の安定的農作物生産に貢献している¹⁻³⁾。

さらに、当社ではピリダリルの発見後もジハロプロペン化合物の構造変換を進め、新たにハダニ類に優れた活性を示すジハロプロペン化合物を見出した。

本稿では、ピリダリルの発見の経緯をレビューするとともに、新たに見出した殺ダニ活性化合物についても紹介する。また、当社以外の農薬会社からも本ケミカルクラスの特許出願が多数なされていることから、本稿では各社の構造変換についても紹介する。

1. リード化合物の創製

全く新しい化学構造を有する殺虫剤のリード化合物を見出すために我々が着目したのは、他社の殺虫剤特許化合物や既知の殺虫活性物質ではなく、顕著な殺虫活性は示さないが幼若ホルモン様作用または抗幼若ホルモン作用を有するとの文

Fig. 1. Chemical structure of pyridalyl.

* 〒665-8555 兵庫県宝塚市高司4-2-1
E-mail: ikegami@sc.sumitomo-chem.co.jp
© 日本農薬学会

Fig. 2. Discovery of the lead compound 3.

献記載のあったジクロロアリルアルコール誘導体 $\mathbf{1}$ および $\mathbf{2}$ であった (Fig. 2)^{4,5)}. この2つの化合物に共通する3,3-ジクロロ-2-プロペニルオキシ基という特徴的な部分構造がチョウ目幼虫に対する何らかの生理活性に關与しているのではないかと、そして化合物 $\mathbf{1}$ および $\mathbf{2}$ のエステルやアルキルエーテル構造をより安定なフェニルエーテル構造に変換することによって活性が発現しやすくなるのではないかと考えた. そのような作業仮説の下にいくつかの誘導体を合成した結果、4-フェノキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル (3,3-ジクロロ-2-プロペニル)エーテル (Fig. 2, Lead compound $\mathbf{3}$) がハスモンヨトウ幼虫に対し、500 ppmで死虫率60%の弱い殺虫活性を示した. 化合物 $\mathbf{3}$ の殺虫活性レベル自体はそれほど高いものではなかったが、これまでにない特徴的な症状を示したことから、この化合物をリード化合物とし構造変換を行っていくこととした.

2. ピリダリルの発見

リード化合物 $\mathbf{3}$ は、右側のベンゼン環に3,3-ジクロロ-2-プロペニルオキシ基が結合し、右側と左側の2つのベンゼン環が酸素原子のリンカーで繋がった構造をしている. 種々の構造変換を行った結果、以下の知見が得られた. 3,3-ジクロロ-2-プロペニルオキシ基部分には変換の許容性が非常に小さいため、殺虫活性に必須な部分であると考えられる. 右側のベンゼン環については、3位および5位に置換基を有する場合に特に高い殺虫活性を示す. 右側と左側の2つのベンゼン環の間のリンカー部分の長さの許容性は大きく、中でも1,3-もしくは1,4-アルキレンジオキシ基が優れた殺虫活性をもたらす. 左側のベンゼン環部分は、ピリジン環をはじめ種々の芳香複素環へ変換することも可能であり、さらに環上には種々の置換基が許容される. これらの知見をもとに構造最適化を行い、殺虫活性および効力、安全性、製造コスト等を考慮し、ピリダリルを開発化合物として選択するに至った (Fig. 3).

ピリダリルはコナガやヨトウ類、タバコガ類などのチョウ目昆虫に対して特に高い殺虫活性を示す (Table 1) ほか、ミナミキイロアザミウマやハモグリバエ類に対しても殺虫活性を示し、これらの害虫を防除対象とした農薬登録を取得している.

Fig. 3. Structure modification of the lead compound $\mathbf{3}$ to discover pyridalyl.

Table 1. Insecticidal activity of pyridalyl against lepidopterous pests

Species Stage	Test method	LC ₅₀ (mg- a.i./L) ^{a)}
<i>Cnaphalocrosis medinalis</i> , 3rd-instar larva	Foliar spray	1.80
<i>Helicoverpa armigera</i> , 3rd-instar larva	Leaf dip	1.36
<i>H. zea</i> , 2nd-instar larva	Leaf dip	3.23
<i>Heliothis virescens</i> , 2nd-instar larva	Leaf dip	4.29
<i>Mamestra brassicae</i> , 3rd-instar larva	Foliar spray	1.98
<i>Spodoptera exigua</i> , 3rd-instar larva	Leaf dip	0.93
<i>S. litura</i> , 3rd-instar larva	Foliar spray	0.77
<i>Pieris rapae</i> , 2nd-instar larva	Foliar spray	3.02
<i>Plutella xylostella</i> , 3rd-instar larva	Leaf dip	4.48

^{a)} LC₅₀ values were calculated based on the mortality on 5 days after treatment, except for those of *P. xylostella* which were determined from the mortality on 3 days after treatment.

また、ピリダリルは合成ピレスロイド殺虫剤や有機リン系殺虫剤、ベンゾイル尿素殺虫剤などに感受性が低下したコナガやタバコガ類に対しても感受性の個体群と同様の殺虫活性を示す (Table 2).

3. ピリダリル発見後の構造展開

ピリダリル発見後の構造変換の方向性の一つとして、左側の芳香環部分の環構造を鎖状構造へ変換することを試みた。その中で、鎖状のオキシム骨格を持った化合物**4**⁶⁾ (Fig. 4) は、チョウ目昆虫に対してピリダリルに近いレベルの殺虫活性を示した。この化合物**4**は性能面ではピリダリルを上回る特徴を見出すことはできなかったものの、ナミハダニに対して微弱ながら殺ダニ活性を示すことが判明した。そこで、この化合物をリードとして、殺ダニ活性を指標にしたスクリーニングを新たにスタートすることとした。最初に化合物**4**のリンカーのアルキレン鎖をフェニレン基に変換してジフェニルエーテル構造にすることによって、ナミハダニに対する活性が4倍以上向上した (Fig. 4, compound **5**⁷⁾). 次に、鎖状のオキシム骨格の部分にピラゾール環を導入することによ

Table 2. Insecticidal activity of pyridalyl against insecticide resistant strain of *P. xylostella* (3rd-instar larvae)

Insecticide	Class	LC ₅₀ (mg a.i./L)	
		Resistant strain ^{a)}	Susceptible strain
Pyridalyl		2.6	4.5
Cyfluthrin	Synthetic pyrethroid	>500	3.7
Pyrimifos methyl	Organic phosphate	>450	12.0
Chlorfluazuron	Benzoyl phenylurea	>25	3.4

^{a)} A colony maintained by Sumitomo Chemical Co., Ltd with selection with synthetic pyrethroid, organophosphate and benzoylurea insecticides after collection from a cabbage field in Kagoshima in 1991.

て大きなブレイクスルーがあり、ナミハダニに対する活性が市販剤レベルまで向上した (Fig. 4, compound **6**⁸⁾). 化合物**6**の周辺をさらにスクリーニングし、最終的に化合物**A**⁹⁾を見出した (Fig. 4).

4. 化合物Aの生物活性

化合物**A**は、*Tetranychus*属および*Panonychus*属のいずれのハダニ類に対しても市販剤と同等以上の非常に高い殺ダニ活性を示した (Table 3).

Table 3. Miticidal activity of Compound A

Compound	LC ₅₀ (mg- a.i./L) ^{a)}		
	<i>Tetranychus urticae</i>	<i>Panonychus citri</i>	<i>Panonychus ulmi</i>
Compound A	0.29	0.66	1.15
Tebufenpyrad	0.59	0.95	1.34

^{a)} LC₅₀ values were calculated based on the mortality of adult females at 5 days after treatment.

Table 4. Miticidal activity of Compound A against a miticide resistant strain of *T. urticae* (adult)

Compound	LC ₅₀ (mg- a.i./L) ^{a)}		
	Resistant strain	Susceptible strain	R/S ratio
Compound A	0.36	0.29	1.24
Tebufenpyrad	99.9	0.59	169

^{a)} LC₅₀ values were calculated based on the mortality of adult females at 5 days after treatment.

Fig. 4. Structure modification of pyridalyl to discover the miticidal compound A.

さらに、ミトコンドリア電子伝達系複合体I阻害剤 (METI) のテブフェンピラド、フェンピロキシメートをはじめ、ダニ類成育阻害剤のヘキシチアゾクスなどの各種の薬剤に感受性が低下した抵抗性系統のナミハダニに対しても、化合物 **A** は感受性の個体群と同様の殺ダニ活性を示した (Table 4)。現時点で、化合物 **A** の作用機構は明らかになっていないが、既存の殺ダニ剤とは異なる新たな作用機構で殺ダニ活性が発現している可能性があることから、その解明が期待される。

5. 各社の構造展開

当社では多くの研究員がジハロプロペン殺虫剤の構造改変に関わり、これまでに十数件の特許出願を行っている。一方で、本系統は既存剤とは異なる新しいケミカルクラスであることから、当社以外の農薬会社からも数十件にのぼる多数の特許出願がなされてきている。それらの構造変換の方向性

は、(a) 左側の芳香環部分の縮合複素環への変換、(b) 複素環のさらなる導入、および (c) 右側ベンゼン環部分の骨格変換の3つに大きく分類される。

ピリダリルの左側の芳香環部分を縮合複素環に変換した化合物の例を Fig. 5 にまとめた。縮合複素環としては、ジヒドロベンゾフラン環¹⁰⁾、ベンズオキサゾール環^{11,12)}、キノキサリン環¹³⁾等が挙げられる。

分子内に複素環がさらに導入された化合物の例を Fig. 6 にまとめた。複素環としては、イソキサゾール環¹⁴⁾、テトラゾール環¹⁵⁾、オキサジアゾロン環¹⁶⁾、トリアゾロン環¹⁷⁾、1,2,3-トリアゾール環¹⁸⁾、およびピラゾール環¹⁹⁾等が挙げられ、主にリンカー部分に挿入されるか、あるいは左側の芳香環上の置換基として導入されている。

右側ベンゼン環部分は、ピリダリルではパラ配置のヒドロキノン構造であるが、その部分を他の構造に変換した化合物もいくつか特許出願されている。Fig. 7 にまとめたように、

Fig. 5. Modifications of the pyridine ring of pyridalyl to a fused heterocycle.

Fig. 6. Addition of one more heterocyclic ring to pyridalyl derivatives.

Fig. 7. Modifications of the right side benzene ring of pyridalyl derivatives.

パラ配置からメタ配置への変換²⁰⁻²⁴⁾とヒドロキノン構造からキノンオキシム構造への変換²⁵⁾が主なものである。

このように、各社により新しいジハロプロペン化合物が種々見出されてきているが、いずれの化合物も3,3-ジハロ-2-プロペニルオキシム構造を保持しており、この部分が活性発現にとって必須であるという我々の見解を支持するものとなっている。

おわりに

当社で見出したピリダリルおよび殺ダニ活性化合物の創製について述べてきた。これらに共通するのは、非常に微弱な活性のヒット化合物に着目し、それがリード化合物として有効かどうかを検証しながら、地道に合成と活性評価を繰り返していく手法である。このような手法に挑戦したピリダリルは、既存の殺虫活性物質をリードにしてそれを改良していく手法に比べ、探索にも開発にも多大な時間を要したが、欧米、アジア、中近東の十数カ国で登録を取得し、現地の安定的農作物生産に貢献している。それゆえ、既存の殺虫剤とは異なる作用機構を持った新しい殺虫剤の創製にチャレンジし続けていくことは、今後も我々創農薬研究者の大きな使命のひとつであると考えている。

引用文献

- 1) N. Sakamoto, S. Saito, T. Hirose, M. Suzuki, S. Matsuo, K. Izumi, T. Nagatomi, H. Ikegami, K. Umeda, K. Tsushima and N. Matsuo: *Pest Manag. Sci.* **60**, 25–34 (2003).
- 2) S. Saito, S. Isayama, N. Sakamoto, K. Umeda and K. Kasamatsu: *Proc. Brighton Crop Prot. Conf.-Pests Dis.* **1**, 33–38 (2002).
- 3) 坂本典保, 広瀬太郎, 齋藤 茂, 梅田公利: 農薬誌 **37**, 283–287 (2012).
- 4) G. B. Quistad, D. C. Cerf, S. J. Kramer, J. B. Bergot and D. A. Schooley: *J. Agric. Food Chem.* **33**, 47–50 (1985).
- 5) P. Piccardi, P. Massardo, F. Bettarini and A. Longoni: *Pestic. Sci.* **11**, 423–431 (1980).
- 6) H. Ikegami, K. Izumi, M. Suzuki, N. Sakamoto and S. Saito (Sumitomo Chemical Co., Ltd.): *PCT Int. Appl.* WO1998/045254 (1998).
- 7) 池上 宏, 鈴木雅也 (住友化学工業株式会社): 特開2001-335550 (2001).
- 8) M. Hashizume, N. Sakamoto and H. Takyō (Sumitomo Chemical Co., Ltd.): *PCT Int. Appl.* WO2004/085405 (2004).
- 9) H. Takyō, M. Hashizume and N. Sakamoto (Sumitomo Chemical Co., Ltd.): *PCT Int. Appl.* WO2005/075433 (2005).
- 10) G. Theodoridis, E. L. Barron, D. P. Suarez, Y. L. Zhang, P. Ding, D. M. Roush, S. F. Donovan, F. J. Zawacki, W. H. Yeager, J. W. Lyga and D. H. Cohen (FMC Corp.): *PCT Int. Appl.* WO2004/098283 (2004).
- 11) G. Theodoridis, E. J. Barron, D. P. Suarez, L. Y. Zhang, P. Ding, J. W. Lyga and M. P. Whiteside (FMC Corp.): *PCT Int. Appl.* WO2004/099105 (2004).
- 12) B. Li, A. Guan, J. Wang, Y. Qin, H. Zhang, H. Yu and S. Liang (Sinochem Corp., Shenyang Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd.): *PCT Int. Appl.* WO2010/118670 (2010).
- 13) B. Li, A. Guan, J. Wang, X. Chang, S. Liang, Y. Song and L. Lv (Sinochem Corp., Shenyang Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd.): *PCT Int. Appl.* WO2012/048628 (2012).
- 14) M. Katsurada, S. Kawata, Y. Shiga, T. Fukuchi and R. Yamada (Mitsubishi Chemical Corp.): *PCT Int. Appl.* WO2001/044154 (2001).
- 15) W. Zambach, A. Steiger, P. Renold, S. Trah and R. G. Hall (Syngenta Participations AG): *PCT Int. Appl.* WO2004/020445 (2004).

- 16) R. G. Hall, S. Trah, W. Zambach and J. Tuleja (Syngenta Participations AG): *PCT Int. Appl.* WO2005/068445 (2005).
- 17) E. J. Barron, L. Y. Zhang, J. W. Lyga and M. P. Whiteside (FMC Corp.): *PCT Int. Appl.* WO2005/112941 (2005).
- 18) J. W. Lyga, F. Zawacki and L. Y. Zhang (FMC Corp.): *PCT Int. Appl.* WO2006/130403 (2006).
- 19) C. Liu, M. Li, J. Wang, J. Zhang, H. Zhang, S. Hao, J. Zhang and J. Yang (Sinochem Corp., Shenyang Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd.): *PCT Int. Appl.* WO2010/060379 (2010).
- 20) P. Jeschke, M. Müller, I. Escher, O. Malsam, K.-J. Haack, R. Braun and C. Arnold (Bayer Cropscience AG): *PCT Int. Appl.* WO2004/099197 (2004).
- 21) N. Sasaki, N. Toshima, K. Domon, K. Araki, Y. Otsu, K. Shibuya and E. Shimojo (Bayer Cropscience AG): *PCT Int. Appl.* WO2005/095330 (2005).
- 22) I. Escher, M. Müller, P. Jeschke, M. Beck, O. Gaertzen, O. Malsam, P. Lösel, U. Ebbinghaus-Kintcher, C. Arnold and K.-J. Haack (Bayer Cropscience AG): *PCT Int. Appl.* WO2004/099197 (2004).
- 23) E. J. Barron, Y. L. Zhang, F. J. Zawacki, J. W. Lyga and G. Theodoridis (FMC Corp.): *PCT Int. Appl.* WO2006/047438 (2006).
- 24) M. Puhl, M. Kordes, M. Pohlman, N. Götz, M. Rack, J. Lange-wald, F. Schneider, D. D. Anspaugh, D. L. Culbertson, H. Oloumi-Sadeghi and D. G. Kuhn (BASF AG): *PCT Int. Appl.* WO2007/054558 (2007).
- 25) N. Sasaki, K. Domon, M. Ito, K. Shibuya, E. Shimojo, A. Emoto and P. Jeschke (Bayer Cropscience AG): *PCT Int. Appl.* WO2006/037496 (2006).

略 歴

池上 宏 (いけがみ ひろし)

1995年：京都大学大学院工学研究科修士課程修了

1995年：住友化学工業(株) 入社 (農業化学品研究所)

現在：住友化学(株) 健康・農業関連事業研究所主席研究員

坂本典保 (さかもと のりやす)

1986年：北海道大学大学院理学研究科修士課程修了

1986年：住友化学工業(株) 入社 (宝塚総合研究所)

2000年：博士(理学)を取得 (北海道大学)

現在：住友化学(株) 健康・農業関連事業業務室部長