学会賞受賞論文

(奨励賞)

殺虫性有機リン化合物の立体化学に関する研究

呉 少 勇*, 平島 明 法

九州大学農学部農芸化学科農薬講座

Stereochemistry of Insecticidal Organophosphorus Compounds

Shao-Yong Wu* and Akinori HIRASHIMA

*Department of Agricultural Chemistry,
Kyushu University, Fukuoka 812, Japan*

Aryl methyl phosphorochloridothionates (AMPC) were found as two-step phosphorylation reagents. The 4-nitrophenyl and 2,6-dichloro-4-methylphenyl derivatives (MNPC and CMPC) were resolved into optically active enantiomers to synthesize optical isomers of ten kinds of insecticidal 1,3,2-oxazaphospholidine 2-sulfides and two kinds of 1,3,2-benzodioxaphosphorin 2-sulfides, including the commercial insecticide salithion. Of all the 4-substituted oxazaphospholidines, $(S)_c(R)_p$ isomers showed the highest insecticidal activity, followed by $(S)_c(S)_p > (R)_c(R)_p > (R)_c(S)_p$ and for 5-phenyl oxazaphospholidine, $(R)_c(R)_p > (R)_c(S)_p > (S)_c(R)_p > (S)_c(S)_p$. $(S)_c$ -Configuration in the 4-substituted oxazaphospholidine and $(R)_c$ in the 5-phenyl derivative appear essential for a high insecticidal activity, consistent with L- and D-configuration of natural amino acids and octopamine, respectively. In the benzodioxaphosphorins, the $(S)_p$ configuration was favorable for a high insecticidal activity. The oxidative desulfurization of salithion by MCPBA produced an isomerized product (S-benzyl salithion) with racemization as well as the expected salioxon with retention of configuration. Bis(4-chloro-2-ethylphenyl) phenylphosphonate was metabolically transformed into the corresponding cyclic (predominantly *cis*) ester in houseflies *in vivo*. The (+)-enantiomer of sulprofos, resolved by acid-catalyzed ethanolysis of the diastereoisomer of proline derivative, was more toxic than (–)-enantiomer to houseflies. The chiral specificity was reversed relative to potency as inhibitor of housefly head AChE activity. Most of phosphorothiolates were activated to more potent inhibitors of electric eel AChE on incubation with a mouse liver microsomal oxidase system. (–)-Sulprofos oxon sulfone was the exception, undergoing stereoselective detoxification when unwashed microsomes were used. Isofenphos was bio-activated by MFOs in two steps that ultimately gave *N*-desisopropyl isofenphos oxon, a product with 2300-fold greater inhibitory potency than isofenphos oxon toward housefly head AChE. The isofenphos isomers, resolved on a chiral HPLC column, had the same stereospecificity for MFO-activated anti-AChE activity and toxicity to houseflies, possibly due to enantiomeric differences in AChE inhibitory potency.

はじめに

現在数多くの有機リン酸エステルが農薬として使われ

ている。環状有機リン酸エステルはあまり知られていないが、当研究室において六員環状有機リン酸エステルのサリチオン¹⁾が発見され、実用殺虫剤として開発されている。また、著者らはアミノ酸由来五員環状ホスホロアミド酸エステルの²⁾BMOS²⁾や、オクトパミン類似骨格を持つ5-PMOS³⁾に強い殺虫活性を見いだした(Fig. 1)。

* 現在: 北京農業大学応用化学研究所
Present address: Institute of Applied Chemistry,
Beijing Agricultural University, Beijing, China

Fig. 1 Chemical structures of bioactive cyclic organophosphorus compounds.

Fig. 2 An attempt at thiazaphospholidine synthesis and formation of aziridinylphosphinothionates.

一方、光学異性体の立体配置と生物活性の関係を明らかにすることは、殺虫作用の機構を解明するうえで非常に重要であり、近年盛んに研究されている⁴⁾。そこで、上述の環状有機リン化合物の光学異性体を合成し、立体配置と生物活性の関係を調べるために、立体的特異的合成法を検討した。また、有機リン化合物の硫黄や窒素原子は、生体内で酸化され活性化あるいは解毒化されることが知られている。光学異性体間の殺虫力の差は、この酸化反応の立体的特異性による場合も考えられる。そこで、環状有機リン酸エステルの化学酸化、非環状有機リン酸エステル・ホスホアミド酸エステルのマイクロゾーム酸化・イエバエ体内での代謝における立体的特異性も検討した。本論文では、これらの研究の経緯を説明する。

不斉二段階リン酸化剤の発見

アミノ酸由来五員環状ホスホアミド酸エステル類の構造と殺虫活性の関係を検討する過程で⁵⁾、thiazaphospholidine に高い殺虫活性を見いだしたので²⁾、光学活性 ethyl phosphonochloridithionate と、アミノ酸より誘導した β -bromoethylamine より、光学活性 thiazaphospholidine の合成を試みた。その際、予測しなかったアジリジン誘導体を生成し、さらに P-S の分子内アルキル化に続く加水分解によって P-S 結合が開裂する興味ある反応を見いだしたが、目的物は合成できなかった⁶⁾ (Fig. 2)。二段階リン酸化剤としては、サリチオンの異性体 MTBO がすでに知られており、cyclic AMP 等の合成に応用されている⁷⁾。しかし、この方法は光学活性体の合成には適当ではない。そこで、さらに種々の立体的特異的

Fig. 3 Syntheses of optically active oxazaphospholidines and benzodioxaphosphorins using AMPC chiral two-step phosphorylation reagents.

合成法を検討した結果、クロロチオリン酸アリールエステル (AMPC) (Fig. 3) が、二段階リン酸化剤として有用であることを見いだした⁸⁾。アリール置換基により反応性は異なった⁹⁻¹¹⁾ [k ($M^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$); $R=4\text{-NO}_2 > 3\text{-Me-4-NO}_2 > 4\text{-Ac} > 4\text{-Ph} > 2,6\text{-Cl}_2\text{-4-Me} > 4\text{-Cl} > \text{H}$]。その中で、メチルパラチオンと殺菌剤トルクロホスメチルから誘導した MNPC と CMPC をおのおの光学分割し、光学活性環状有機リン酸エステル類の合成に用いた。

1. Methyl *p*-nitrophenyl phosphorochloridithionate (MNPC)

メチルパラチオンを CH_3CN か CH_3OH 中、strychnine と反応させて得られる methostyrychnium 塩を光学分割した後 (CH_3CN からは+体, CH_3OH からは-体)、硝酸銀で (-) と (+) 銀塩とし、五塩化リンと反応させ

Fig. 4 Preparation of optically active CMPC.

(+) と (-) MNPC をおのおの得た⁹⁾.

2. 2,6-Dichloro-4-methylphenyl methyl phosphorochloridothionate (CMPC) (Fig. 4)

トリクロホスメチルを CH_3CN 中 brucine と反応すると、脱メチル体の methobrucinium 塩を与えた。これを光学分割しおのおの塩を塩酸で遊離、酸にした後、五塩化リンと反応させ、(+), (-) 酸から (+), (-)CMPC をおのおの得た⁹⁾。

3. 光学純度・立体配置の決定 (Fig. 5)

光学活性 AMPC (Fig. 5 では CMPC を例示) をおのおの 2 等量の (*S*)- α -phenylethylamine (PEA) と CHCl_3 中で反応させ、そのジアステレオマーに導いた。(*S*)-PEA 部分のベンゼン環と AMPC のメトキシ基の立体関係により、メトキシプロトンの ^1H -NMR 化学シフト

Fig. 5 ^1H -NMR spectra of diastereomers derived from CMPC and (*S*)-PEA.

はかなり異なった。すなわち、ベンゼン環がメトキシ基と同じ側にある場合には、メトキシプロトンはベンゼン環の遮蔽効果により高磁場にシフトする^{6,9)}。AMPC と (*S*)-PEA の反応は立体反転で起こるので⁹⁾、(+), (-) AMPC の立体配置はおのおの (*S*), (*R*) と決定した。またこの反応は、立体特異的に 1 種のジアステレオマーを与えたことより、(+), (-)MNPC の光学純度はおのおの 100% と考えられた。

光学活性環状有機リン酸エステル類の合成と殺虫活性

ロイシン・オクトパミン等の生理活性アミノ酸・アミン類から 10 種の五員環状ホスホロアミド酸エステルと、サリチオン等 2 種の六員環状有機リン酸エステルの全光学異性体を CMPC を用いて合成した^{12,13)}。前者と置換サリチオン (CMMBS) ではほぼ純粋な光学異性体を得られたが、サリチオンの場合には若干のラセミ化が起きた (*e.e.* 79~84%) (Table 1)。そこで、小泉らにより開発されたプロリン誘導体法¹⁴⁾を応用して、光学純度 98~

Table 1 Spectral data of optically active 1,3,2-benzodioxaphosphorin 2-sulfides (BS).

BS	R	X	^{13}P -NMR (δ ppm)	$[\alpha]_D$ ($^\circ$) (<i>c</i> in CH_3CN)	<i>e.e.</i> (%)
(<i>S</i>)-Salithion	H	H	55.9	- 7.8 (0.32)	84
(<i>R</i>)-Salithion	H	H	55.9	+ 7.0 (0.40)	79
(<i>R</i>) _c (<i>S</i>) _p -CMMBS	CH_3	Cl	60.6	+19.4 (0.57)	
(<i>S</i>) _c (<i>R</i>) _p -CMMBS	CH_3	Cl	60.6	-19.2 (0.26)	
(<i>S</i>) _c (<i>S</i>) _p -CMMBS	CH_3	Cl	58.9	-25.0 (0.48)	97
(<i>R</i>) _c (<i>R</i>) _p -CMMBS	CH_3	Cl	58.9	+24.6 (0.41)	97

Fig. 6 Synthesis of optically active salithion.

99% のサリチオン両鏡像体を得た¹⁵⁾。核磁気共鳴スペクトル (NMR) 分析・X線結晶解析でそれらの立体配置を決定し、反応機構を明らかにした (Fig. 6)。

1. 光学活性アミノアルコールの合成と CMPC との反応

光学活性アミノ酸のエステルを水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) で還元して、光学活性アミノアルコールを得た²⁾。光学活性フェニルエタノールアミン (HPEA) は、光学活性マンデル酸よりメチルエステルを経てアミドへ導き、水素化リチウムアルミニウム (LAH) で還元して得た¹⁶⁾。このようにして得たアミノアルコール2等量と CMPC を CHCl₃ 中、室温で 10~24 時間攪拌すると、目的の環状化合物が約 60% の収率で得られた。この反応を、CMPC よりも第2脱離基 (アリールオキシ) の反応性が低い PMPC (R=H) を用いて ³¹P-NMR でモニターすると、中間体アミド P-NO1 の存在が確認できた (Fig. 7)。すなわち、AMPC のクロールがアミノアルコールのアミノ基で最初に置換され、次に水酸基が分子内でアリールオキシと置換して閉環するものと考えられる (Fig. 7)。

2. 光学純度・立体配置の決定

五員環状ホスホアミド酸エステルの立体配置は、¹H-NMR によって決定した。すなわち、P=S とシス位にある 4,5 位置換基のプロトンは脱遮蔽効果により低磁場へシフトする^{12,17)}。³¹P-NMR または、CH₃O ピークの ¹H-NMR (400 MHz) 積算値より求めた光学純度は、98~99% と非常に高かった。サリチオンに関しては、CHIRALPAK OT (+) (CH₃OH) または、CHIRALCEL OB (ヘキサン: ⁴PrOH=10:1) を用いた高速液体クロマトグラフ (HPLC) により直接分析し、光学純度を決定した。プロリン誘導体 (PS) の立体配置は、同様に ¹H-NMR で推定し (Fig. 8), (+) 体 (PS-b) の X線結晶解析により確認した。モデル実験より硫酸触媒メタノリシスは立体反転を伴うことがわかり、サリチオンの立体配置を決定できた¹⁵⁾。

Fig. 7 ³¹P-NMR Monitoring of the reaction between phenylethanolamine (PEA) and PMPC. Signals at 69.96 and 69.78 ppm are thought to be from the intermediate P-NO1.

Fig. 8 Proposed stable conformation of PS-a and PS-b based on ¹H-NMR analysis.

3. 殺虫活性 (Table 2)

イエンバエに対する殺虫活性は 4 位置換五員環状ホスホアミド酸エステルでは、(S)_c(R)_p > (S)_c(S)_p > (R)_c(R)_p > (R)_c(S)_p の順で¹⁸⁾ (Fig. 9), 5-PMOS では (R)_c(R)_p > (R)_c(S)_p > (S)_c(R)_p > (S)_c(S)_p となり¹⁹⁾、リン原子については (R)、不斉炭素ではアミノ酸やオクトパミンの天然型立体配置が、最も高い殺虫活性を示し

Table 2 Insecticidal activity of optically active OS and BS against susceptible and resistant houseflies.

Compounds	LD ₅₀ (μg/fly)			R/S
	SRS	3-Y	3-Y _F	
ⁱ PMOS				
(S) _c (R) _p (<i>cis</i>)	0.09	1.44		16.0
(S) _c (S) _p (<i>trans</i>)	0.11	1.38		12.5
(R) _c (R) _p (<i>trans</i>)	0.20	2.15		10.8
(R) _c (S) _p (<i>cis</i>)	0.22	2.54		11.5
5-PMOS				
(R) _c (R) _p (<i>cis</i>)	0.02		0.09	4.5
(R) _c (S) _p (<i>trans</i>)	0.06		0.33	5.5
(S) _c (R) _p (<i>trans</i>)	0.09		0.97	10.8
(S) _c (S) _p (<i>cis</i>)	0.13		2.47	19.0
Salithion				
Racemic	0.06		0.62	10.3
(S) _p -(−), 84% <i>e.e.</i>	0.05	0.30		6.0
98% <i>e.e.</i>	0.05		0.40	8.0
(R) _p -(+), 79% <i>e.e.</i>	0.07	0.42		6.0
99% <i>e.e.</i>	0.12		0.91	7.6
EPPP ^{a)}				
(R) _p	0.05	0.56		11.2
(S) _p	0.09	10.00		111
Fenitrothion	0.07	18.16	>200	259, >2857
Malathion	0.67	>200	>200	>299, >299

^{a)} O-Ethyl S-propargyl phenylphosphonothiolate.

た。サリチオン類のリン原子については、(S) 配置が (R) に優った。環状有機リン酸エステル類は、EPPP・フェニトロチオン・マラチオン等の非環状有機リン酸エステルに比べて、感受性イエバエ (SRS) ばかりでなく、他の有機リン剤抵抗性イエバエ (3-Y, 3-Y_F) に対しても優れた効果を示した。

サリチオン類の反応

1. MCPBA によるサリチオン類の異性化反応 (Fig. 10)

P=S を持つすべての有機リン化合物は、*in vivo*, *in vitro* でミクロゾーム酸化酵素系 (MFO) により、P=O に変換されることが知られている²⁰⁾。有機チオリン酸エステルの酸化的代謝の研究において、MFO の代用として化学的酸化モデル系にメタクロ過安息香酸 (MCPBA) がよく使われるが、必ずしもすべての場合に適しているわけではない²¹⁾。サリチオン類は、MCPBA で酸化すると予想産物のサリオキシンのほかに、異性化した S-ベンジルサリオキシンを与えた²²⁾。前者では立体保持、後者はラセミ化し、これらの産物は、オキシナート中間体か

ら由来すると考えられた。異性化反応は、溶媒の影響を受け CHCl₃ (60%), CH₂Cl₂・酢酸エチル (~45%) 中ではよく起こるが、ベンゼン (14%), トルエン (19%), テトラヒドロフラン (11%) では少なく、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中では起きなかった。また、ラット肝臓 MFO を用いた反応系でもサリオキシンの生成だけで、異性化反応は認められなかった。

2. フェニルホスホン酸ビス-o-エチルフェニルの代謝閉環反応 (Fig. 11)

Tri-o-tolyl phosphate (TOCP) は、メチル基の水酸化とそれに引き続く閉環によりサリゲニン環状リン酸エステルになることがすでに報告されている²³⁾。TOCP と同様な生物活性を示す triaryl phosphate は、通常少なくとも一つの一級アルキル基をオルト位に持つので、生体内で活性化され、サリゲニン環状リン酸エステルに代謝されることが予測された。そこで、フェニルホスホン酸ビス-o-エチルフェニル (BEPP) をモデル化合物として選り、イエバエ体内での代謝を検討したところ、*p*-hydroxyphenoxy 体 (BEPP-OH) のほかに環状代謝物 (MPBO) のシス体が立体選択的に生成することがわかった²⁴⁾。

Fig. 9 Structure-insecticidal activity relationship of oxazaphospholidines.

Fig. 10 Proposed mechanism for the thiono-thiolo isomerization by MCPBA.

Fig. 11 Metabolic hydroxylation and cyclization of bis(o-ethylphenyl) phenylphosphonate (BEPP).

光学活性非環状リン酸エステル

1. スルプロホス関連化合物の光学分割と立体特異性

S-Propyl phosphorothiolate は、他の有機リン殺虫剤抵抗性の害虫に卓効を示すことが知られている²⁵⁾。プロフェノホス [*O*-(4-bromo-2-chlorophenyl) *O*-ethyl *S*-propyl phosphorothiolate] は、おそらくチオレート酸化により生体内で活性化されるが²⁶⁾、その *S*-oxide は遷移中間体である²⁷⁾。マイクロゾーム酸化による活性化は、光学異性体間で立体特異的で、(−)体は 34 倍活性化、(+)体は 1/2 に解毒化され²⁶⁾、代謝や作用機作における立体化学の重要性を示唆している²⁸⁾。綿・野菜の害虫防除に用いられているスルプロホス [*O*-ethyl *O*-[4-(methylthio)-phenyl] *S*-propyl phosphorodithioate] は分子内に 3 種の異なった硫黄原子を持ち、その硫黄原子の酸化により生体内で活性化される²⁹⁾。そこで、生体内活性化における光学異性体間の立体特異性を検討するために、スルプロホスとその関連化合物多数を前述のプロリン誘導体法により光学分割した³⁰⁾。イエバエに対し、(+)スルプロホスオキソン・(−)プロフェノホスが、おのおの(−)スルプロホスオキソン・(+)プロフェノホスより強い殺虫力を示したが、そのアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害活性は逆転した (Table 3)。多くの phosphorothiolate は、MFO で活性化され強い AChE 阻害活性を示したが、(−)スルプロホスオキシンスルホンと(+)プロフェノホスは例外で、その AChE 阻害活性は低下した。さらに精製した MFO を用いると、本来弱い AChE 阻害剤である(−)プロフェノホスは酸化活性化され、強い AChE 阻害剤である(+)プロフェノホスは、可溶性画分の存在により解毒化された³⁰⁾。

2. イソフェンホスの酸化的 *N*-脱アルキル化と脱イオウによる活性化

イソフェンホス [*O*-ethyl *O*-[2-(isopropoxycarbonyl)-phenyl] isopropylphosphoramidodithionate] は代謝的にさらに強い AChE 阻害剤に活性化されるが、その機構はいくつか考えられる。そこで、イソフェンホスの生体内活性化の機構を検討し、さらに光学異性が及ぼす影響を明らかにするために、[リング-¹⁴C]イソフェンホスを Sumipax OA-4000 を用いた HPLC (ヘキサソ) で光学分割した³¹⁾。イソフェンホスは、MFO により脱硫黄と *N*-脱イソプロピルの二段階で活性化され、最終的にイソフェンホスオキソンよりも 2300 倍強い AChE 阻害剤である *N*-脱イソプロピルイソフェンホスオキソンを与えた。この反応は、チトクローム *P*-450 の作用で、おそらく α 炭素の酸化により *N*-脱アルキル化するものであ

Table 3 Biological activity of the enantiomers of sulprofos oxon, sulprofos oxon sulfone and profenofos against houseflies.

	R		I ₅₀ (μM)	LD ₅₀ (μg/g)
Sulprofos oxon	4-SCH ₃	(+)	12	4
		(−)	5	10
Sulprofos oxon sulfone	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \uparrow \\ 4\text{-SCH}_3 \\ \downarrow \\ \text{O} \end{array}$	(+)	0.0069	1
		(−)	0.0009	20
Profenofos	2-Cl,	(−)	0.19	4
	4-Br	(+)	0.11	10

Table 4 Potency of isofenphos and its resolved enantiomers as injected toxicants for houseflies and as inhibitors of electric eel AChE.

		(+)	(−)	(±)
LD ₅₀ (μg/g)	None	0.47	8.4	1.3
	+PB	0.36	8.8	1.3
	+PSCP	0.12	3.7	0.26
AChE (inhib., %) ^{a)}	+MFO	3	0	−4
	+MFO+NADPH	72	5	60

^{a)} Isofenphos at 1 μM.

り、AChE 阻害活性中間体の生成は認められない。イエバエに対する殺虫活性は(+)体のほうが(−)体よりも強く、さらにマイクロゾーム酸化系で(+)体が著しく活性化され、高い AChE 阻害活性を示した (Table 4)。イエバエにおける代謝では、両鏡像体間に著しい差は認められなかった。したがって、両鏡像体間の殺虫力の差は、その酸化活性体 (*N*-脱イソプロピルイソフェンホスオキソン) の AChE に対する親和性の相違によるものと思われる。

おわりに

光学活性環状有機リン酸エステルは、農薬として使用されているトルクロフォスメチルやメチルパラチオンよ

り得た二段階リン酸化剤 (AMPC) を用いて、非常に高い光学収率で合成できた。この方法は、AMPC のクロールとアリールオキシの脱離性の差と、アミノアルコールやサリゲニンのおのの二つの官能基の反応性の差に注目して開発した方法であるが、ほかのさまざまな光学活性有機リン酸エステルの合成にも応用できると考えられる。

環状・非環状有機リン酸エステルの立体配置と殺虫活性の関係を論じてきたが、殺虫活性は、薬物の昆虫体内への浸透・体内での活性化・解毒化等、さまざまな要因が関与しているため、殺虫活性の光学異性体間の立体特異性を一概に論ずることはなお困難である。今後、より詳細な検討が必要と思われるが、本研究がその一助になれば幸いである。

本研究を行なうに当たり、ご指導ご鞭撻を賜りました九州大学農学部の江藤守総教授とカリフォルニア大バークレー校の Casida 教授に心よりお礼を申し上げます。また、谷口栄二助教授・桑野栄一博士・武谷立子技官 (九州大学農学部)、住友化学工業 (株)、農業環境技術研究所の諸氏を初めとする多くの共同研究者に感謝いたします。

引用文献

- 1) M. Eto: *Rev. Plant Prot. Res.* **9**, 1 (1976)
- 2) 江藤守総・平島明法・多和田真吉・大島康平: 日化誌 **5**, 705 (1981)
- 3) 江藤守総・呉 少勇: 特願昭 62 申請中
- 4) H. Ohkawa: "Insecticide Mode of Action," ed. by J. R. Coats, Academic Press, New York, p. 163, 1982
- 5) H. Yoshikawa, M. Yasuda, A. Hirashima, K. Oshima & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **44**, 1447 (1980)
- 6) A. Hirashima & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **47**, 829 (1983)
- 7) M.-Y. Eto, M. Iio, Y. Kobayashi, H. Omura & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **38**, 2081 (1974)
- 8) A. Hirashima & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **47**, 2831 (1983)
- 9) S.-Y. Wu & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **48**, 3071 (1984)
- 10) 呉 少勇・平島明法・江藤守総: 九大中央分析センター報告 **2**, 49 (1987)
- 11) S.-Y. Wu & M. Eto: Abstr. 3rd Int. Kyoto Conf. New Aspects Org. Chem., Kyoto, 19-L-9, p. 127, 1985
- 12) S.-Y. Wu, A. Hirashima, E. Kuwano & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **51**, 537 (1987)
- 13) A. Hirashima, S.-Y. Wu & M. Eto: Abstr. 1st Int. Conf. Heteroatom Chem., Kobe, PS3017, p. 210, 1987
- 14) T. Koizumi, Y. Kobayashi & E. Yoshii: *J. Org. Chem.* **42**, 3459 (1977)
- 15) 呉 少勇・平島明法・江藤守総: 第13回日本農薬学会大会講演要旨集, p. 107, 1988
- 16) P. Pratesi & M. Grassi: *Farmaco, Ed. Sci.* **8**, 86 (1953)
- 17) D. Z. Denney, G. Y. Chen & D. B. Denney: *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6838 (1969)
- 18) S.-Y. Wu, R. Takeya, M. Eto & C. Tomizawa: *J. Pesticide Sci.* **12**, 221 (1987)
- 19) 呉 少勇・平島明法・江藤守総: 昭和63年度農芸化学会大会講演要旨集, p. 350, 1988
- 20) M. Eto: "Organophosphorus Pesticide: Organic and Biological Chemistry," CRC Press, Cleveland, p. 158, 1974
- 21) E. M. Bellet & J. E. Casida: *J. Agric. Food Chem.* **22**, 207 (1974)
- 22) S.-Y. Wu & M. Eto: *J. Pesticide Sci.* **12**, 95 (1987)
- 23) M. Eto, J. E. Casida & T. Eto: *Biochem. Pharmacol.* **11**, 337 (1962)
- 24) S.-Y. Wu, S. Ito & M. Eto: *Agric. Biol. Chem.* **51**, 2935 (1987)
- 25) A. Kudamatsu, A. Iyatomi, A. Hayashi & R. Kano: *Jpn. J. Sanit. Zool.* **29**, 317 (1978)
- 26) K. D. Wing, A. H. Glickman & J. E. Casida: *Science* **219**, 63 (1983)
- 27) Y. Segall & J. E. Casida: *Tetrahedron Lett.* **23**, 139 (1982)
- 28) J. E. Casida: "Cholinesterase: Fundamental and Applied Aspects," ed. by M. Brzin, E. A. Barnard & D. Sket, de Gruyter, New York, p. 427, 1984
- 29) D. L. Bull & G. W. Ivie: *J. Agric. Food Chem.* **24**, 143 (1976)
- 30) A. Hirashima, H. Leader, I. Holden & J. E. Casida: *J. Agric. Food Chem.* **32**, 1302 (1984)
- 31) G. Gorder, O. Kirino, A. Hirashima & J. E. Casida: *J. Agric. Food Chem.* **34**, 941 (1986)