学会賞受賞論文

(業績賞)

ネオニコチノイド系化合物の合成と
殺虫活性に関する研究

利 部 伸 三

岐阜大学教育学部化学科

Studies on the Synthesis and Insecticidal Activity of
Neonicotinoid Compounds

Shinzo KAGABU

Department of Chemistry, Faculty of Education, Gifu University, Yanagido, Gifu 501-11, Japan

はじめに

現在使用されている殺虫剤は薬剤数では多いが、系統別にみると以外に少なく、リン酸エステル、カルバメート、ピレスロイドの3群で市場の80%以上を占めている。しかも、各群の最初の商品が開発されてからすでに20~50年もたっている。これらの3薬剤群のほかに、昆虫成長抑制剤やフェロモン等が開発されてはきているが、主要な系統にはなっていない。このことは殺虫剤の分野は、除草剤や殺菌剤の分野とは異なり新しい薬剤群がなかなか開発し難いことをうかがわせている。

新薬剤開発方針について、合成ピレスロイドの発明者であるエリオットは何を先導化合物にするかが重要な点であると説いており、先導化合物としては構造改変の可能性と殺虫能力や哺乳動物に対する毒性に着目する必要を強調している¹⁾。Table 1は各種殺虫剤の害虫と哺乳類に対する致死活性、およびその比である安全係数を示している。ピレスロイド系殺虫剤の発展は高い殺虫活性と安全係数を持ち、さらに構造的に変換可能な部分を多くもつ天然ピレトリンをリードにしたことにあったという主旨を述べている。一方、ニコチンに対しては単純な化学構造に加えて、低い殺虫活性と哺乳類への高い毒性から、この系統から今後実用的な薬剤が開発されることの難しさを匂わしている。

ニコチンの殺虫活性についての研究は、山本らによって1960年代初期に精力的になされている²⁾。氏はニコチンとアセチルコリンとの構造の類似性に着目して、受容体との結合モデルを提出した。そしてニコチンおよびその構造類

似化合物をニコチノイド系殺虫剤と命名している (Fig. 1)³⁾。ニコチノイド殺虫剤はそのアルキル窒素がプロトン化して、受容体のマイナス部分と結合することから、アンモニウム窒素のプラス性が強いほど昆虫の中枢神経を強く阻害する。しかしカチオンとしてイオン性が増すほど、脂溶性である昆虫の体内への透過と中枢神経の作用点への到達が難しいことになり、殺虫活性がかえって低下する。ニコチノイドはこのようなジレンマを抱えていた。

1978年シェル社のSolowayらは、ニチアジンを代表とするニトロメチレン系と呼ばれる新しい殺虫剤の構造活性相関を⁴⁾、そして1984年にSchroederらは、これらの殺虫剤はシナプス後膜上ニコチン性アセチルコリン受容体に脱分極を誘起させるという殺虫機構を発表した⁵⁾。ピリジン環が欠落しており、ニコチンとの構造上の類似性が一見見だし難いにもかかわらず、ニコチンと同一のレセプターに作用し、しかもニコチンと対照的に殺虫活性が高く、哺乳動物に対しては毒性が低いことが注目を引いた。なお、山本・富澤は、ニコチン性アセチルコリンレセプターに作用する殺虫剤で、ニトロメチレン系以後の薬剤をネオニコチノイドと呼ぶことを提唱している^{6,7)}。

ニトロメチレン系からネオニコチノイド系
殺虫剤への発展

私がニトロメチレン系化合物をリードとして薬剤創製研究を始めたのは1979年6月であり、ニトロメチレンとニコチンとの類似活性機構が発表される前であった⁸⁻¹²⁾。Table 2に、ネオニコチノイド系殺虫剤創製研究において発展の鍵となった化合物をその殺虫活性とともに掲げた。

Table 1 Median lethal doses (mg/kg) of various insecticides to insects (I) and mammals (M) and safety factors (extracted from Elliott¹⁾).

	Lethal doses		Safety factor
	I	M	M/I
Pyrethroids			
Pyrethrin	0.2	900	4500
Cypermethrin	0.03	250	8330
Organochlorines			
DDT	30	120	4
Organophosphates			
Parathion	1	5	5
Dimethoate	15	550	37
Carbamates			
Carbaryl	31	540	17
Nicotine	650	50	0.08

Fig. 1 Nicotine and nicotinoid insecticides.

殺虫活性検定はツマグロヨコバイを対象に室内での散布試験で行ない、試験昆虫に対する 90% 致死濃度 (LC₉₀) で比較した。まず、ニチアジン (1) のテトラヒドロチアジン環の変換を行ない、5 員環のイミダゾリジン環とその 6 員同族環の *N*-ベンジル置換体 (2, 3) が有効であることがわかった。次に置換基と活性の相関関係から、ベンゼン環のパラ位への塩素原子の導入は活性が増大し、逆にオルトへの導入は活性を低下させることが判明した。研究を始めて 1 年半ほどのときである。その後、官能基や骨格の変換等による活性向上の試みや、原料になるべき 6-クロロニコチンアルデヒドの合成法の検討に 2 年間費やした。1983 年 6 月頃からヘテロ環の導入を図る過程で、3 および 4-ピコリル基が活性を著しく増大させることが見いだされた (5, 6)。これに対して、2-ピコリル基は増強効果がまったくないという興味ある結果も得られた。ピコリン誘導体のなかで、1984 年 1 月に合成された 4-ピコリルテトラヒドロピリミジン (7) は LC₉₀ が 1.6 ppm にまで達した。その頃、6-クロロピリジン-3-アルデヒドの合成法がやっとみつき、ニチアジンの 100 倍以上も活性が高い、6-クロロニコチンル基を擁する 6 員環化合物 (8)、さらに活性の強いイミダゾリジン誘導体 (9) を合成することができた。1984 年 2 月であ

Table 2 Insecticidal activities (LC₉₀)^{a)} of neonicotinoid compounds.

Compounds	LC ₉₀	Compounds	LC ₉₀
1 (nithiazin)	40	7	1.6
2	200	8	0.32
3	200	9	< 0.32
4	40	10	~ 0.32
5	8	11 (imidacloprid)	< 0.32
6	8	12	< 0.32

a) LC₉₀ is the lowest concentration necessary to kill over 90% of the insects tested, green rice leafhopper.

る。とくに化合物 9 は室内試験では、LC₉₀ は 0.32 ppm 以下と既存の殺虫剤のなかでもっとも低い濃度で種々の昆虫に長期にわたり活性を示したことから、この化合物がその後のネオニコチノイド系殺虫剤発展の基礎になったと思っている。さらに一年間構造活性相関研究を行ない、シアノイミノアゾリジン (10) や本系統で最強の活性を示すニトロイミノイミダゾリジン (11) を発見した (1985 年 2 月)。後者の化合物はその後イミダクロプリドと命名されて、日本バイエルアグロケム社が開発に成功した¹³⁻¹⁸⁾。イミダクロプリドは非常に高い殺虫能力に加えて、昆虫と哺乳動物の毒性比である安全係数も 7300 と既存殺虫剤のなかでもっとも高い一つになっている。また 12 のようにチアゾール環もピリジン環と同等の活性を発現することが見いだされた。

ネオニコチノイド系殺虫剤の活性発現必須構造

現在国内外のグループにより、ネオニコチノイド系殺虫剤の創製研究が盛んに行なわれており、そのなかから鎖状化合物であるニテンピラム (13)^{19, 20)} やアセトアミプリド (14)^{21, 22)} が開発されている。さらにイミダクロプリドのイミダゾリジン環を変換したものや、チアゾール誘導体 (15, 16) も話題になっている (Fig. 2)。

Fig. 3 にネオニコチノイド系化合物の活性必須構造をま

Fig. 2 Market and developing neonicotinoid insecticides after imidacloprid.

A: 4-Cl > 2-Cl, Cl > Me > OMe > H, 3-N > 4-N >> 2-N
 n: 1 >> 0 > 2
 X: CH=CH, CH=N, O, S
 W: CH₂CH₂, CH₂(X)CH₂, CH=CH, [(N)-R¹ (Z)-R²]
 Y: NNO₂, CHNO₂, NCN
 Z: NHR, S, O, CH₂

Fig. 3 Essential structural moieties for activity.

とめた。活性分子は塩素原子置換のピリジン性窒素を有する A 部分と、Y という電子求引基が隣接したアミン部位を有する B 部分が CH₂ を介して結合している。A 部分に関しては、CH₂ を始点として 3 位に sp² 窒素があり、4 位が塩素原子で置換されているヘテロ芳香環であることが必須であり、2 位が置換されると活性は著しく低下する。CH₂ 部分は n=1 が良好である。B 部分に関しては、Y としては現在のところ、強い電子吸引性である NNO₂, CHNO₂, NCN 以外の活性基はみつからない。

今述べたところが活性発現に必需なところで、その他の X の部分や W あるいは Z の部分は変換・修飾の可能性がある。したがって X, Y, Z 等を適当に組み合わせることにより、分子の物理化学的性質を変化させ、付随する残留性、光や水分解性、水溶性、あるいは浸透性といった農薬の機能に直接関わる性質を微妙に調節することができる。また分子の立体パラメータや配向の変化は受容体との結合能力にも大きく影響することから、構造変換により殺虫特性や施用場面において、既存のネオニコチノイド系化合物とは異なる新しい薬剤が開発される可能性がある。

ネオニコチノイド分子の水溶性/脂溶性

Table 3 に log P_{ow} と水に対する溶解度を示した。構造部位と水溶性には次の関係がみられた²³⁾。

1. 鎖状分子は環状分子より水溶性。

Table 3 Partition coefficients (log P_{ow}) and water solubility of neonicotinoid compounds.

	log P _{ow}	Water solubility (g/l)
	-0.4	200 (23°C)
	-0.19	3.4 (20°C)
	0.59	0.48 (20°C)
	0.65	0.046 (20°C)
	-0.64	840 (20°C)
	0.80	4.2 (25°C)
MEP	3.44	0.014 (30°C)
Cypermethrin	—	5 × 10 ⁻⁶ ~ 10 ⁻⁵

Fig. 4 Decomposition of neonicotinoid compounds under hydrolytic conditions.

2. 2 位の官能基 Y に関して水溶性の順序:

3. X に関して水溶性の順序: NH > O > C > S

ネオニコチノイド分子は本質的に極性分子であり、しかも水素結合能力のある部位も擁することから、殺虫剤としては水に対する溶解度が高い部類に属す。またこの性質が、ネオニコチノイド系殺虫剤一般の良好な植物浸透性や低い生物濃縮率、さらに低い魚毒に寄与していると思われる²⁴⁾。

水 分 解 性

Fig. 4は代表的なネオニコチノイド化合物の加水分解のされやすさを比較した。化合物は酸性から中性条件では概して安定である。しかしアルカリ性領域では分解される傾向にある。とくにニトロイミン誘導体のアルカリ分解性が顕著であり、イミダクロプリド(2)はpH 9 (60°C)で、ニトロメチレン(2, 4, 5)やシアノイミン同族体(3)に比べて急速に分解する²³⁾。

光 分 解

農薬の地上での主要な分解過程は水による分解と光分解である。Table 4に代表的なネオニコチノイド化合物の水溶液中での最大吸収波長とモル吸光度、そして太陽ランプによる分解の半減期を示した。化合物によって光分解性に大きな差がみられる。太陽光のうち、290 nm以上の光が地上に到達することから、この波長領域に吸収をもつ3, 4, 6のニトロメチレン誘導体は急速に分解する。一方、これより短波長に吸収をもつ1や2のニトロイミノ誘導体、5のシアノイミノ誘導体は分解されにくいことが納得される²³⁾。Abinitio法によれば、HOMO-LUMO遷移はグアニジン部位あるいはアミジン部位のp系電子のニトロやシアノ部位へのドナー→アクセプター型遷移であり、ニトロメチレン化合物はとくにHOMOのエネルギー準位がイミン化合物に比較して高いために、長波長シフトしていることがわかった。さらにニトロイミンのトリプレット励起状態(T₁)が安定構造をとっているのに対して、ニトロメチレンではニトロ基がアミジン共平面から大きくねじれていることも両者の光安定性に影響していると思われる(利部・赤木: 未

Table 4 Electronic absorption of neonicotinoid compounds in water and half-life time under irradiation.

Compounds	R:	$\lambda_{\max}$ (nm)/log ϵ	$t_{1/2}$ (hr)
1		269 (4.2)	3
2		255 (4.1)	3.5
3		323 (4.1)	1
4		357 (4.2)	<0.5
5		268 (3.6)	>24
6		348 (4.1)	0.5

The $t_{1/2}$ values were obtained in water solution of the compound using a sunlamp (250 W Sunlight Beam Lamp, National Elc.).

発表)。

結 合 モ デ ル

山本・富澤は、ニコチノイドとネオニコチノイド分子はともにシナプス後膜上のニコチン性アセチルコリン受容体にアゴニストとして作用すること、両者の構造はともに3-ピリジルメチルアミノ基をもち、受容体との結合を担う1, 5位の関係にある2窒素間の間隔が4Åと推定されることから両者の殺虫機構の類似性を指摘し、Fig. 5にあげた薬剤と受容体との結合モデルを提案している^{6, 7, 25)}。このモデルは、ニコチノイド分子のアンモニウム性窒素に相当するネオニコチノイド分子の窒素原子は、ニトロイミノのような強い電子吸引基官が隣接しているためにプラス性を帯び、受容体のアニオン性部位と結合し得ることを示している。またネオニコチノイド分子はニコチノイドと異なり、完全なイオンではないので、比較的容易に脂溶性の昆虫体液を透過して受容体作用域に達し得るために、両者に殺虫性と選択毒性の違いを生じていることが指摘された。

窒素原子の部分的陽電荷

塩基性をみる端的な方法は解離定数の測定である。しか

Fig. 5 Action of nicotine and imidacloprid in insects.

Table 5 ¹⁵N chemical shift ranges for *tert*-amines, enamines, and amides and for some nicotinoid and neonicotinoid compounds.

R_3N ~ -350	$(Me_2N)_2C=N-$ ~ -300	Me_2N-CO- ~ -250
-325.8	-324.1	-353.3
-289.5	-291.2	-293.2

δ (ppm): reference: $CH_3NO_2=0$. Solvent: $DMSO-d_6$.

イミダクロプリドは滴定で信頼できる解離定数を得るほど水溶解度は高くない。さらに、イミダクロプリドのように分子が数個のプロトン受容部位をもつ場合、滴定曲線から得られる数段階の平衡定数から個別の部位の解離定数を特定することは必ずしも容易ではない。そこで、窒素原子の塩基性の比較に、分子内の特定の原子の電子状態の査定にしばしば利用される NMR、この場合は ^{15}N NMR を応用することにした。結合環境が異なる窒素原子の間の ^{15}N のケミカルシフトの差は、プロトンのような軽原子とは異なり、内核電子による影響は小さく、主として該当する窒素原子の結合における極性により強く遮蔽効果を受けるといわれている。たとえばエナミンやエナミノケトンのような n, π -電子の非極在化が関与している場合は、共役の程度が大きいほど高磁場へシフトし、一般的には Table 5 に示した関係が知られている²⁶⁾。ニトロメタンを 0 ppm にしたニコチノイドとネオニコチノイドの問題となる ^{15}N のケミカルシフトを比較すると、ニコチノイドの N は $-325 \sim -350$ ppm と 3 級アミンに近いケミカルシフトを示すが、ネオニコチノイドの相当する N は $-289 \sim -293$ ppm と高磁場に現れ、プラス性を帯びていることを強く示唆している²⁷⁾。

ニコチンとイミダクロプリドの HPLC 挙動

ニコチンとイミダクロプリドの昆虫の中枢神経への到達性の比較は、分子内の特定原子の性質というよりは分子全体の性質の問題である。ニコチンは生理条件である中性領域でイオン化しているために、脂溶性の膜を透過しにくいといわれている。そこで、ニコチンとイミダクロプリドの膜透過性の違いが分子のイオン化によっているのかどうかを確かめるために、逆相液体クロマトグラフィー (HPLC) の挙動で比較した (Table 6)。HPLC の固定相は長いアルキル鎖から成っているので、脂溶性物質ほど固定相に強く吸着されて、保持定数であるキャパシティーファクタ $\log k$ が大きくなる。それに対して、イオン性化合物は固定相に吸着されにくいので $\log k$ が小さくなるはずである。

中性の pH が 7.10 ではイミダクロプリドの $\log k$ は 0.28 であるが、これに比べてニコチンの $\log k$ は 0.08 とかなり

小さく、イオン性が高いことがわかる。pH が 5.80 とアミンは確実にプロトン化に平衡が進む領域でもニコチンの $\log k$ は 0.05 と中性領域とほとんど変化しないことから、ニコチンは中性領域ですでにプロトン化していることがわかる。また、pH が 9.88 のアルカリ領域で、ニコチンの $\log k$ が非常に大きくなることから、この pH 領域では脱プロトン化してニコチンが遊離の塩基となり、固定相へ吸着されやすくなったと考えられる。一方、イミダクロプリドはこの酸-塩基の領域ではほぼ一定の $\log k$ を示している²³⁾。

結晶構造と結合モデル

X 線解析 (Fig. 6) によるとイミダクロプリド分子のイミダゾリジン環はほぼ平面であり、ニトロイミノ部位がそれと共平面をなしている。またエキソ C=N 結合が E 体であることから、ニトロ基の酸素原子 (O1) とイミダゾリジン環の NH (H10) との間に 6 員環の分子内水素結合が形成されていることが推定される。またイミダゾリジン環の N2-C7/N3-C7 は $1.32 \sim 1.34 \text{ \AA}$ と通常のアミンの C-N 単結合距離 ($1.47 \text{ \AA}$) よりかなり短く、むしろイミンの C=N ($1.33 \text{ \AA}$) に近い。N2(N3)-C7 の二重結合性はこれらの窒素原子が sp^2 性を帯びていることを意味しており、山本らの部分陽電荷を実証している。またピリジン環の窒素原子 (N1) とイミダゾリジン環の 1 位の窒素原子 (N2) の間の距離は $4.35 \text{ \AA}$ (ピリジン窒素のファンデルワールス距離まで含めると $5.9 \text{ \AA}$) で、山本らが推定したモデルの受容体の結合間隔に合致している。

ところが、X 線データからもう一つのモデルが考えられることがわかった。それは水素結合の H 受容体として、ピリジンの N 以外にニトロ基の酸素原子やシアノ基の窒素原子の可能性も考えられるということである。実際、それらの原子と N2 との距離は $4.47 \sim 4.60 \text{ \AA}$ と受容体の結合距離に合った値になる。山本らのモデルをモデル I とし、新しいほうをモデル II として二つのモデルを Fig. 7 に比較した²⁸⁾。

Fig. 6 Crystal structure of imidacloprid.

Table 6 Capacity factor ($\log k$) of imidacloprid and nicotine under acidic, neutral and basic conditions on HPLC.

Compound	$\log k$		
	pH of mobile phase		
	5.80	7.10	9.88
Imidacloprid	0.29	0.28	0.28
Nicotine	0.05	0.08	0.59

Column: ODS L-column ($4.6 \phi \times 150 \text{ mm}$). Mobile phase: methanol/water (1:1, v/v) and buffered by adding of sodium phosphate.

Fig. 7 Models for interaction of neonicotinoids with the recognition site of nAChR referring to nicotine in model I.

Fig. 8 Imidacloprid and analogous compounds in model II.

モデルIに基づく活性構造についてはすでに詳細に議論されているので²⁵⁾、本稿ではモデル2を詳しくみる。このモデルでは、ピリジルメチル基は受容体との結合において、補助的な役割しかしていない。したがって、ピリジン環の代わりに生等価体であるチアゾリジン環等のヘテロ環やベンゼン環でも、強弱はあるが活性体となり得る。あるいはニチアジンのようなニトロメチレン系殺虫剤のように、アリールメチル基がなくても活性の発現は可能である。一方、強い電子吸引性と水素結合能を兼ね備えたニトロ基やシアノ基は、活性発現のためには必須である。したがって、単なる電子吸引基である CF_3 や水素結合には、距離的に難しいケトン (ウリア) には活性がない。またカルボン酸エステルは水素結合が可能であっても電子吸引性が弱いと、隣接窒素を十分にカチオン化できないため活性が弱いと考えられる。

ネオニコチノイドのカチオン性窒素がニコチンやアセチルコリンのカチオンの窒素ともう一つ異なる点は、後者はアンモニウムの sp^3 窒素で球対称でありどの方向からでもマイナス部分と結合できるのに対して、ネオニコチノイド分子ではそれが sp^2 窒素であるため、マイナス部分との結合は SOMO の方向にあることである。したがって、たとえば Fig. 8 の場合は、イミダゾリジン環に垂直方向に伸びてい

るローブの向く方向に結合が限られている。ピリジン環の2位の水素原子はNのローブの上に接近しており、オルト位に大きな置換基があると、分子の受容体への接近が著しく阻害されることが予想される。また計算によると、ピリジン環に関する軸回転によっても別の立体障害が生じる。実際、オルト置換ピリジン誘導体の殺虫活性は大きく低下するという結果が報告されている。一方、Wの部分には空間的に柔軟性があるように思われる。立体障壁がほとんどないピリドン誘導体から、嵩張った2環性化合物でも活性がある。

結 語

ネオニコチノイド系殺虫剤は昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) にアゴニストとして作用することが確認されている。ところが、哺乳動物の nAChR への作用ははるかに弱いかまったくない。このことから、昆虫と哺乳動物の nAChR のなかには感受性の異なるサブタイプが存在し、リガンドに選択毒性を発現させているのではないかと考えられている。昆虫代謝に必須のサブタイプの解明というこの昆虫生理学上の重要課題に、ネオニコチノイド化合物が格好の試剤として役立つことを期待したい。

他方農業技術の面において、有機リン剤、カルバメート、ピレスロイドというアセチルコリンエステラーゼやコリン性シナプスのナトリウムチャンネルに作用する薬剤に依存してきた従来の害虫防除に、これらと異なる殺虫機構を擁するネオニコチノイド系殺虫剤が新たに加わることによって今後の植物防疫の能率が大きく向上することを望みたい。

本研究の遂行にあたり、私に興味ある農薬化学の研究の扉を開いてくださり、現在もおご支援して下さいます日本バイエルアグロケム社に感謝致します。また東京農大の山本先生には、機会あるごとにご指導と励ましをいただき深く感謝致しております。なお、 ^{15}N NMR は東京農大の農芸化学研究室との共同研究として行なわれたものであり、X線解析では三井東圧化学(株)の松野氏、MO計算では石原産業(株)の赤木氏のお世話になりました。それぞれのグループの方々に感謝いたしております。

引 用 文 献

- 1) M. Elliott: *Chem. Ind. (Lond.)* **1979**, 757
- 2) I. Yamamoto: "Advances in Pest Control Research," ed. by R. L. Metcalf, Interscience Publisher, New York, pp. 231-260, 1965
- 3) I. Yamamoto, H. Kamimura, R. Yamamoto, S. Sakai & M. Goda: *Agric. Biol. Chem.* **26**, 709 (1962)
- 4) S. B. Soloway, A. C. Henry, W. D. Kollmeyer, W. M. Padgent, J. E. Powell, S. A. Roman, C. H. Tieman, R. A. Corey & C. A. Horne: "Pesticides and Venom Neurotoxicity," ed. by D. L. Shankland, R. M. Hollingworth & T. Smith, Jr., Plenum, New York, pp. 153-148, 1978
- 5) M. E. Schroeder & R. F. Flattum: *Pestic. Biochem. Physiol.* **22**, 148 (1984)

- 6) M. Tomizawa & I. Yamamoto : *J. Pesticide Sci.* **18**, 91 (1993)
- 7) 富澤元博 : 農薬誌 **19**, S229 (1994)
- 8) S. Kagabu, K. Moriya, K. Shibuya, Y. Hattori, S. Tsuboi & K. Shiokawa : *Biosci. Biotech. Biochem.* **56**, 362 (1992)
- 9) K. Moriya, K. Shibuya, Y. Hattori, S. Tsuboi, K. Shiokawa & S. Kagabu : *Biosci. Biotech. Biochem.* **56**, 364 (1992)
- 10) K. Shiokawa, K. Moriya, K. Shibuya, Y. Hattori, S. Tsuboi & S. Kagabu : *Biosci. Biotech. Biochem.* **56**, 1364 (1992)
- 11) K. Moriya, K. Shibuya, Y. Hattori, S. Tsuboi, K. Shiokawa & S. Kagabu : *Biosci. Biotech. Biochem.* **57**, 127 (1993)
- 12) K. Moriya, K. Shibuya, Y. Hattori, S. Tsuboi, K. Shiokawa & S. Kagabu : *J. Pesticide Sci.* **18**, 119 (1993)
- 13) 塩川紘三・坪井真一・岩谷宏司・盛家晃一 : 農薬誌 **19**, S209 (1994)
- 14) Y. Ishii, I. Kobori, Y. Araki, S. Kurogochi, K. Iwaya & S. Kagabu : *J. Agric. Food Chem.* **42**, 2917 (1994)
- 15) 利部伸三 : 化学と生物 **31**, 521 (1993)
- 16) W. Leicht : *Pestic. Outlook* **4**, 17 (1993)
- 17) S. Moffat : *Science* **261**, 550 (1993)
- 18) 坪井真一 : 続医薬品の開発, 鈴木郁生 編, 18 巻, 農薬の開発 III, 広川書店, pp. 629-647, 1993
- 19) I. Minamida, K. Iwanaga, T. Tabuchi, H. Uneme, H. Dantsuji & T. Okauchi : *J. Pesticide Sci.* **18**, 31 (1993)
- 20) I. Minamida, K. Iwanaga, T. Tabuchi, I. Aoki, T. Fusaka, H. Ishizuka & T. Okauchi : *J. Pesticide Sci.* **18**, 41 (1993)
- 21) T. Kishimoto, J. Suzuki, K. Ishimitsu, J. Mitsui, T. Iwasa, A. Yamamoto & N. Takakusa : 日本農薬学会第 18 回大会講演要旨集, A111, 1993
- 22) J. Mitsui, T. Iwasa, A. Yoneda, M. Yano, A. Yamamoto, R. Hatano & T. Matsuda : 日本農薬学会第 18 回大会講演要旨集, A112, 1993
- 23) S. Kagabu & S. Medej : *Biosci. Biotech. Biochem.* **59**, 980 (1995)
- 24) 星野敏明・高瀬 巖 : 農薬研究 **39**, 37 (1993)
- 25) I. Yamamoto : "Pesticides/Development: Molecular Biological Approaches," ed. by T. Mitsui, F. Matsumura & I. Yamaguchi, Pesticide Science Society of Japan, Tokyo, pp. 67-83, 1993
- 26) W. V. Philipsborn & R. Müller: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25**, 383 (1986)
- 27) I. Yamamoto, G. Yabuta, M. Tomizawa, T. Saito, T. Miyamoto & S. Kagabu : *J. Pesticide Sci.* **20**, 33 (1995)
- 28) S. Kagabu & H. Matsuno : *J. Agric. Food Chem.* (submitted)

Society Awards 1996

(on prominent achievement)

Studies on the Synthesis and Insecticidal Activity of Neonicotinoid Compounds

More than eighty percent of current insecticides are organophosphorus esters, carbamates and pyrethroids. The development of new class of insecticides has urgently been required for effective pest control. We recently found a series of heterocyclic skeleton with certain functional groups which exhibit a hitherto unrecognized insecticidal performance. These insecticides have been called neonicotinoids after botanic nicotine acting on the similar target receptor.

Development of neonicotinoid insecticides started with studying on the chemistry and biology on nitromethylene insecticides such as nithiazin (**1**). By modifying the hydrothiazine ring of nithiazin into other heterocycles and introducing substituents on the heterocyclic rings, we found 4-chlorobenzyl-2-nitromethyleneimidazolidine (**3**) and the six-membered homolog to possess activity com-

parable to the lead compound (Table 1). After two-year structure-activity relationship (SAR) study the replacement of the benzyl group by pyridylmethyl (picolyl) group turned out to increase the activity greatly. Finally 6-chloro-3-picolyl moiety was found; this could enhance the insecticidal efficacies of the heterocyclic benzyl prototypes by more than hundreds times. By further variation of the functional group and changing of the heteroatom on the imidazolidine ring as well as introducing of halosubstituted heteroaromatic rings instead of the pyridine ring were produced various potential insecticides with characteristic biological patterns and favorable physicochemical properties. Among them nitroimino derivative (**11**, imidacloprid) was selected for commercial use. Imidacloprid was superior not only in the intrinsic activity against insects tested in

Table 1 Insecticidal activities (LC_{90})^{a)} of neonicotinoid compounds.

Compounds	LC_{90}	Compounds	LC_{90}
1 (nithiazin)	40	7	1.6
2	200	8	0.32
3	200	9	<0.32
4	40	10	~0.32
5	8	11 (imidacloprid)	<0.32
6	8	12	<0.32

^{a)} LC_{90} is the lowest concentration necessary to kill over 90% of the insects tested, green rice leafhopper.

Table 2 Electronic absorption of neonicotinoid compounds in water and half-life time under irradiation.

Compounds	R:	λ_{max} (nm)/log ϵ	$t_{1/2}$ (hr)
1		269 (4.2)	3
2		255 (4.1)	3.5
3		323 (4.1)	1
4		357 (4.2)	<0.5
5		268 (3.6)	>24
6		348 (4.1)	0.5

The $t_{1/2}$ values were obtained in water solution of the compound using a sunlamp (250 W Sunlight Beam Lamp, National Etc.).

green house but also in some practical respects such as longlasting effect in a low application dose, broad spectrum with good systemic properties and durable stability on the field. Further, as for the safety factor for the mammalian relative to the insect, whereas the natural insecticide nicotine shows less than ten, the safety factor

for imidacloprid is as high as 7300, ranking with the highest insecticides at present.

Looking back upon the developing spool of neonicotinoids, the finding of chloropicolyl activator would be literally the epoch. Introduction of this group not only broadens the spectrum but also increases the intrinsic activity exceptionally. In SAR studies with pesticides we have never known of such a powerful activator to improve the biological potential of developing compounds by a factor of several hundreds.

Insecticidal activity is an integrated term of the intrinsic activity, the extent of metabolism and penetration. Stability during application is a crucial factor for practical insecticides.

Hydrolysis and photolysis are the major degradation processes of pesticides on the field. As a whole neonicotinoids are stable against hydrolysis under neutral conditions. In comparison the difference in the photostability is distinctive (Table 2). Nitromethylene compounds (**3**, **4**, **6**), independently on the heterocyclic structures, decompose rapidly under the sunlamp irradiation, whereas the nitroimines and cyanoimines are significantly more stable. Sunlight with wavelength below *ca.* 290 nm is sheltered or absorbed in the geosphere. Nitromethylene chromophores of longer than 290 nm fatally decompose readily and loose the intrinsic activity on the field.

Yamamoto & Tomizawa have proposed a binding model for neonicotinoids to interact with the nicotinic acetylcholin receptor (nAChR). The model is devised based on the structure and SAR similarity between neonicotinoids and classical nicotinoids. Thus in neonicotinoids the nitrogen atom of the partial positive charge due to the electron-withdrawing effect of neighboring substituents fit to the anionic niche on the receptor as does the ammonium nitrogen of nicotine, and the 3-pyridyl nitrogen is due to be the hydrogen acceptor of the hydrogen bonding with another niche. However we revealed an alternative binding model by analyzing the X-ray figures. Our model provides the oxygen atom of NO_2 or the nitrogen atom of CN instead of the pyridyl

Fig. 1 Models for interaction of neonicotinoids with the recognition site of nAChR referring to nicotine in model I.

nitrogen to the hydrogen bond acceptor. These groups therefore should possess both powerful electron-withdrawing and hydrogen accepting capacities (Fig. 1). In this model 3-picolyl itself is not essential moiety for the binding with the niches but can improve the fitting of the whole molecule in the binding area by interacting with the neighboring residues in the receptor segment. This model explains rationally the activity of nithiazin lacking a picolyl moiety. Also urea ($=\text{YNO}_2 \rightarrow =\text{O}$) and trifluoroethylene ($=\text{CHCF}_3$) derivatives, in spite of bearing the partial positive nitrogen atom, should be inactive because of lacking an appropriate hydrogen accepting head, and carbethoxymethylene ($=\text{CHCO}_2\text{Et}$) should be less active owing to the weaker electron-withdrawing effect.

Physiological studies have shown that neonicotinoids work as an agonist on the nAChR of the insect motor-neuron. In addition, evidence accumulated that

nAChRs from mammalian sources are much less or not at all sensitive to the agonistic action of neonicotinoids. This suggests that in insects and mammals there should be certain subtypes of nAChR which are different in sensitivity. These enable ligands to exert selective toxicities. Neonicotinoids, therefore, may become important tools to characterize and describe a new insect-selective molecular target: a subtype of nAChR, which is essential for the insect metabolism, but which may be different to mammalian nAChR.

Now neonicotinoids with a new mode of action were added to the hitherto pest control tools dependent on organophosphates, carbamates and pyrethroids, which act on acetylcholine esterase, and the sodium channel of the cholinergic synapse. Integration and complement of these agrochemicals will undoubtedly improve the future crop protection managements in the world.