2-フェニルピリダジニルホスホロチオエート誘導体の 合成, 殺虫作用および毒性†

伊藤俊彦, 山崎秀雄, 宇田川隆敏, 似内清明*
(三井東圧化学株式会社総合研究所, *幾徳工業大学)

昭和 58 年 2 月 28 日 受 理

Synthesis, Insecticidal Activities and Toxicity of 2-Phenylpyridazinyl-phosphorothioate Derivatives

Toshihiko ITO, Hideo YAMAZAKI, Takatoshi UDAGAWA and Kiyoaki NITANAI*

Central Research Institute, Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.,

Kasama-cho, Totsuka-ku, Yokohama 247

*Ikutoku Technical University, Shimoogino, Atsugi 243-02

Twenty-three *O, O*-dialkyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl) phosphorothioates (III) were prepared. Their insecticidal activities against rice plant pests and their toxicity to mice and small killifishes were studied. Of compounds tested, *O, O*-dimethyl-*O*-[2-(2-methylphenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl]phosphorothioate (III-2) and *O, O*-diethyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl) phosphorothioate (III-8) were the most effective against rice plant pests and these compounds showed low toxicity to mice and small killifishes. The relationships between chemical structure, activity and toxicity were examined.

(Received February 28, 1983)

緒 言

著者らはピリダジン誘導体の生理活性に興味を持ち、前報⁽¹⁾において benzyloxy-pyridazine 類の稲紋枯病防除作用について検討を行い、活性物質として 6-benzyloxy-2-*i*-butoxycarbonyl-3-oxo-2*H*-pyridazine を見出した。引続き各種誘導体を合成して生物検定試験を行った結果、pyridazinylphosphorothioate 類が農業用害虫に高い殺虫効果を有することを見出した。それらのなかから著者らはまず 2-phenylpyridazinylphosphorothioate 誘導体 (III) について詳細な検討を行った。III についてはフェニル核に置換基のない化合物およびブロムあるいはニトロ基で置換された化合物など 4 種類が Breuil⁽²⁾ によって報告されているが、著者らはメチル基置換フェニル誘導体など 19 種類の新規化合物を合成し生物検定試験を行った。

III の生理活性について Breuil⁽²⁾ は、ゴキブリ、カメ

ムシおよびダニなどに有効であると述べているが、著者らは農業用害虫とくに水田の害虫に高い殺虫効果のあることおよびフェニル核にメチル基を導入した化合物群は魚毒性が低いことなどを見出した。また III の合成における反応溶媒について若干の検討を行い、2-プロパノールが適切な溶媒であることを知った。

本報では、2-phenylpyridazinylphosphorothioate 誘導体の合成およびそれらの殺虫活性と毒性について報告する。

実 験 方 法

1. 反応溶媒の検討 脂肪族アルコールを反応溶媒として使用するため、*O, O*-diethylphosphorochloridothioate (I-2) との反応性を調べた (Fig. 1)。

所定のアルコール 100 ml に、*O, O*-diethylphosphorochloridothioate 0.1 モルおよびナフタレン^(注1) 20 g を加え 50°C でかくはんする。一定時間ごとに反応液を採

(注1) ガスクロマトグラフの内部標準物質。

† ピリダジン系化合物の生理活性に関する研究 (第 2 報), 文献 (1) 参照

取し、ガスクロマトグラフ(注2)によって反応液中に残存する *O,O*-diethylphosphorochloridothioate を定量して反応率を求めた。

2. 化合物の合成 Fig. 2 に示されるように、*O,O*-dialkyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl)phosphorothioate 類(III)は、*O,O*-dialkylphosphorochloridothioate(I)と 6-hydroxy-3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine(II)⁽³⁾とを、水酸化カリウムの存在下に 2-プロパノール中で縮合させて得た。

(1) III の一般合成法: 2-プロパノール 50 ml に II 0.05 モルおよび水酸化カリウム 0.05 モルを加え、50~60°C でかくはんして II のカリウム塩溶液を調製する。40~50°C で I 0.05 モルを徐々に滴下したのち、50°C で 3 時間かくはんする。反応終了後、塩化カリウムを濾別し濾液を減圧下で濃縮する。得られた油状物をトルエン 100 ml に溶解し、5% 炭酸ナトリウム水溶液および水で 3 回ずつ洗浄する。トルエン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、減圧下でトルエンを留去する。油状物に石油エーテルを加えて冷却し結晶化させたのち、エーテルと *n*-ヘキサンの混合溶媒あるいはイソプロピルエーテルから再結晶して III を得る。

3. 殺虫試験

(1) 試験方法 3~5 葉期の水稲苗を 1/10,000 アールのノバウエル鉢に 3 本移植し、供試化合物、ベン

Fig. 1. Reaction of *O,O*-Diethylphosphorochloridothioate with Methanol, Ethanol and 2-Propanol.

Fig. 2. Synthetic Scheme of *O,O*-Dialkyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl)phosphorothioates.

ゼンおよび Tween-20 で調製した 40% 乳剤を水で所定濃度に希釈して、スプレーガンで 1 鉢当たり 3 ml を散布する。薬液を風乾させ鉢全体を金網カゴでおおったのち、ツマグロヨコバイおよびヒメトビウンカの雄成虫各 20 頭を放飼し、25°C の明室に放置して 48 時間後に死虫数を調査した。

(2) 評価方法 1 次スクリーニングは薬剤濃度 1000 ppm で実施し、次式に従って補正死虫率を算出した後、試験結果のばらつきを考慮して防除価を定めた。

$$\text{補正死虫率(\%)} = \frac{\text{無処理区の生虫数} - \text{処理区の生虫数}}{\text{無処理区の生虫数}} \times 100$$

防除価	補正死虫率 (%) の範囲
0	<50
1	51~70
2	71~90
3	>91

2 次スクリーニングは、1 次スクリーニングで防除価 3 の化合物について、薬剤濃度 500, 100 および 20 ppm で対照薬ツマサイド (*m*-tolyl-*N*-methylcarbamate) を用いて実施した。1 次スクリーニングと同じように補正死虫率を算出し、対照薬の補正死虫率を基準に防除価を定めた。

防除価	補正死虫率 (%) の範囲
1	500ppm で対照薬と同等, 100 および 20ppm で劣る
2	500 および 100ppm で対照薬と同等, 20ppm で劣る
3	500, 100 および 20ppm で対照薬と同等以上

4. 毒性試験 2 次スクリーニングで防除価 3 の化合物について動物毒性および魚毒性試験を実施した。

(1) マウスによる急性毒性試験法: CMC の 0.5% 水溶液に供試化合物を懸濁して所定濃度に希釈し、6 週

(注2) 測定条件: 充填剤: 10% HV シリコングリース, クロモソルブ W. カラム: ステンレス製, 内径 3mm. 長さ 75cm×3. 注入口温度: 250°C. 検出器温度: 130°C. キャリヤガス: ヘリウム.

齢のマウス(雄)に金属性胃ゾンデ針を用いて強制的に投与する。投薬レベルは 300, 100 および 30 mg/kg とし、投薬後 7 日間にわたって中毒症状を観察して、50% 致死濃度 (LD_{50}) を求めた。

(2) ヒメダカによる魚毒性試験法: 供試化合物を 5 ml のジメチルホルムアミド (DMF) または Tween-20 に溶解または懸濁させ、水で所定濃度に希釈する。内径 14 cm, 高さ 14 cm のホーロー引きタンクに薬液を 10 l 入れ、水温を 25°C としたのち、あらかじめ 25°C に順温させ 1 日間絶食させたヒメダカ (体長 1.5~2.0 cm) 10 匹を放ち 72 時間観察する。薬液濃度は 10, 1.0 および 0.1 ppm あるいは 100, 10 および 0.1 ppm のいずれかとし、48 時間後の 50% 致死濃度 (TL_{m-48}) を求めた。

結果および考察

1. 反応溶媒の検討および化合物の合成

著者らは当初 I と II の縮合を Breuil⁽²⁾ の方法によって DMF 中で実施したが、DMF は高沸点溶媒のため後処理中に III の分解が起り、収率に影響を与えていると考えられた。したがって取り扱いやすい溶媒としてアルコール類について検討を加えた。これまで脂肪族アルコールは I との反応性が高いため溶媒として不適当と考えられてきたが、著者らは *O,O*-diethylphosphorochloridothioate とメタノール、エタノールおよび 2-プロパノールとの反応速度を測定して溶媒としての可能性を調べた。結果 (Fig. 3) によれば、メタノールの反応性が非常に大きく、1 時間で約 55%, 2 時間で約 85% 反応している。エタノールの反応性も比較的大きく、2 時間で

Fig. 3. Reaction of *O,O*-Diethylphosphochloridothioate with Methanol (Δ), Ethanol (×) and 2-Propanol (○).

約 20% 反応しており、I と II との反応溶媒として不適当であることがわかった。これに対して 2-プロパノールの反応性は 2 時間で約 1% であり、きわめて低いことが明らかとなった。実際の反応では I と II のカリウム塩との反応も同時に進行するため、上記の反応率はさらに低下することも考えられる。以上の結果から、2-プロパノールを溶媒として合成した III の化学構造、融点あるいは屈折率、収率および分析値を Table I に示した。II のカリウム塩が 2-プロパノールに溶解するため、I との反応が円滑に進行し III を収率よく得ることができた。2-プロパノール以外ではアセトンが比較的よい溶媒であり、別途調製した II の塩を用いれば不均一系反応のため反応時間は若干長くなるが、ほぼ同じ収率で III を得た。

2. 殺虫試験

結果を Table II に防除価で示した。薬剤濃度 1000 ppm の 1 次スクリーニングでは、 R_1 がメチルおよびエチル基の化合物すべてが高い効果を示したが、イソプロピル基では活性の低い化合物が多く、とくにツマグロコバイに効果の低いことがわかった。防除価 3 の化合物についてツマサイドを対照薬として実施した 2 次スクリーニング (500, 100 および 20 ppm) では、効果の高い化合物がかなりあるが、 R_1 ではメチルよりもエチル基の効果が高く、フェニル核の置換基 (R_2) では 3,4-ジメチル置換化合物の効果は共通して低かった。 R_1 がイソプロピル基では防除価 2 以上の化合物はなかった。ツマグロコバイおよびヒメトビウソカに防除価 3 の化合物を 2 次スクリーニング合格とし、さらに高次スクリーニングへ移行することになるが、農薬の安全性を考慮した場合、動物毒性および魚毒性の低い化合物を選択する必要がある。したがって、マウスおよびヒメダカを指標として毒性試験を実施した。

3. 毒性試験

マウスを用いた 7 日間の急性毒性試験およびヒメダカによる 72 時間の魚毒性試験結果を、おのおの LD_{50} および TL_{m-48} の値で Table III に示した。急性毒性試験では、 LD_{50} 値が 300 mg/kg 以上で農薬として普通薬に分類される低毒性化合物が 4 点見出された。魚毒性試験では、 TL_{m-48} の値が 10 ppm 以上の低毒性化合物が 6 点見出された。水田用の殺虫剤としてはとくに魚毒性の低いことが条件となるが、フェニル核をメチル基で置換した化合物は、 R_1 の種類にかかわらず低毒性であることがわかった。試験結果から動物毒性および魚毒性

Table II. Insecticidal Activities of *O,O*-Dialkyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl)phosphorothioates

No.	R ₁	R ₂	Protective Value			
			First screening		Second screening	
			G. R. L. ^a	S. B. P. ^b	G. R. L.	S. B. P.
III- 1	CH ₃	H	3	3	1	2
III- 2	CH ₃	2-CH ₃	3	3	3	3
III- 3	CH ₃	3-CH ₃	3	3	2	3
III- 4	CH ₃	3, 4-(CH ₃) ₂	3	3	1	1
III- 5	CH ₃	4-Cl	3	3	2	2
III- 6	CH ₃	4-Br	3	3	2	2
III- 7	CH ₃	3-NO ₂	3	3	3	3
III- 8	C ₂ H ₅	H	3	3	3	3
III- 9	C ₂ H ₅	2-CH ₃	3	3	3	3
III-10	C ₂ H ₅	3-CH ₃	3	3	3	3
III-11	C ₂ H ₅	4-CH ₃	3	3	3	3
III-12	C ₂ H ₅	3, 4-(CH ₃) ₂	3	3	2	2
III-13	C ₂ H ₅	4-Cl	3	3	3	3
III-14	C ₂ H ₅	4-Br	3	3	3	3
III-15	C ₂ H ₅	3-NO ₂	3	3	3	3
III-16	CH(CH ₃) ₂	H	0	2	—	—
III-17	CH(CH ₃) ₂	2-CH ₃	0	0	—	—
III-18	CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃	3	3	1	1
III-19	CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃	0	3	—	1
III-20	CH(CH ₃) ₂	3, 4-(CH ₃) ₂	0	3	—	1
III-21	CH(CH ₃) ₂	4-Cl	1	1	—	—
III-22	CH(CH ₃) ₂	4-Br	0	1	—	—
III-23	CH(CH ₃) ₂	3-NO ₂	0	0	—	—

^a G. R. L.: green rice leafhopper.^b S. B. P.: small brown planthopper.

ともに低く安全性の高い化合物は、*O,O*-dimethyl-*O*-[2-(2-methylphenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl]phosphorothioate (III-2) および *O,O*-diethyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl)phosphorothioate (III-8) であった。

毒性試験で選択した2化合物を合成面から検討すると、III-2 の中間原料である 6-hydroxy-2-(2-methylphenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine は、*O*-トルイジンから得られる *O*-トリルヒドラジンと無水マレイン酸との縮合によって合成され、III-8 の中間原料である 6-hydroxy-3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine は、アニリンからフェニルヒドラジンを経て合成される。したがって素原料を考慮するとアニリンが安価なゆえに、III-8 が製造コストの点で有利である。これらの結果を総合的に判断して、III-8 が各種の開発試験を経て、現在種々の農業害虫に強い殺虫力を有する低毒性農薬（商品名、オフナック）として実用に供されている。

要 約

23 種類の *O,O*-dialkyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl)phosphorothioate 誘導体 (Ⅲ) について、化学構造とツマグロヨコバイおよびヒメトビウンカに対する殺虫効果および毒性との関係について検討した。殺虫試験では 10 種類の化合物に対照薬ツマサイドと同等以上の活性が見出されたが、動物毒性および魚毒性を考慮した総合的な作用では、*O,O*-dimethyl-*O*-[2-(2-methylphenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl]phosphorothioate (III-2) および *O,O*-diethyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl)phosphorothioate (III-8) の2化合物が選択された。

実 験 の 部

(1) *O,O*-Dimethyl-*O*-[2-(2-methylphenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl]phosphorothioate (III-2)

の合成 一般合成法によって得た粗結晶をエーテルと

Table III. Toxicity to Mouse and Small Killifish of *O,O*-Dialkyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl) phosphorothioates

No.	R ₁	R ₂	Toxicity	
			Acute (LD ₅₀) Mouse (mg/kg)	Fish (TL _m -48) Small killifish (ppm)
III-2	CH ₃	2-CH ₃	>300	>10
III-3	CH ₃	3-CH ₃	100~300	>10
III-7	CH ₃	3-NO ₂	>300	1.0~10
III-8	C ₂ H ₅	H	>300	>10
III-9	C ₂ H ₅	2-CH ₃	100~300	>10
III-10	C ₂ H ₅	3-CH ₃	100~300	>10
III-11	C ₂ H ₅	4-CH ₃	100~300	>10
III-13	C ₂ H ₅	4-Cl	100~300	1.0~10
III-14	C ₂ H ₅	4-Br	100~300	1.0~10
III-15	C ₂ H ₅	3-NO ₂	>300	1.0~10

n-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、III-2 を 12.9 g 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1685(C=O), 1600(phenyl), 1500(pyridazinyl), 1280(P-O-pyridazinyl), 1190, 1040(P-O-CH₃). NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 2.12(3H, s), 3.68(3H, s), 3.82(3H, s), 7.1~7.6(6H, m).

(2) *O,O*-Dimethyl-*O*-[2-(4-chlorophenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl] phosphorothioate (III-5) の合成 一般合成法によって得た粗結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して、III-5 を 13.3 g 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1665(C=O), 1600(phenyl), 1490(pyridazinyl), 1265(P-O-pyridazinyl), 1185, 1020(P-O-CH₃). NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 3.78(3H, s), 3.92(3H, s), 7.1~7.8(6H, m).

(3) *O,O*-Diethyl-*O*-(3-oxo-2-phenyl-2*H*-pyridazine-6-yl)phosphorothioate(III-8) の合成 一般合成法によって得た粗結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して、III-8 を 14.8 g 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1665(C=O), 1600(phenyl), 1500(pyridazinyl), 1200(P-O-pyridazinyl), 1050, 1030(P-O-C₂H₅). NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 1.28(6H, t), 4.0~4.4(4H, m), 6.8~7.8(7H, m).

(注) 実験の部は融点はすべて未補正。IR スペクトルは日本分光 DS-402G 型, NMR は日本電子 JNM-PS-100 型を使用。

(4) *O,O*-Diethyl-*O*-[2-(2-methylphenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl] phosphorothioate (III-9) の合成 一般合成法によって得た粗結晶をエーテルと *n*-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、III-9 を 14.8 g 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1665(C=O), 1595(phenyl), 1280(P-O-pyridazinyl), 1180, 1015(P-O-C₂H₅). NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 1.22(6H, t), 2.10(3H, s), 3.95~4.30(4H, m), 7.1~7.6(6H, m).

(5) *O,O*-Diethyl-*O*-[2-(4-methylphenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl]phosphorothioate (III-11) の合成 一般合成法によって得た粗結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して、III-11 を 12.2 g 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1665(C=O), 1600(phenyl), 1510(pyridazinyl), 1275(P-O-pyridazinyl), 1160, 1010(P-O-C₂H₅). NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 1.28(6H, t), 2.35(3H, s), 4.0~4.4(4H, m), 7.1~7.6(6H, m).

(6) *O,O*-Di-*i*-propyl-*O*-[2-(3-methylphenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl] phosphorothioate (III-18) の合成 一般合成法によって得た粗結晶をエーテルと *n*-ヘキサンの混合溶媒から再結晶して、III-18 を 13.7 g 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1675(C=O), 1600(phenyl), 1490(pyridazinyl), 1265(P-O-pyridazinyl), 990[P-O-CH(CH₃)₂]. NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 1.1~1.5(12H, m), 2.36(3H, s), 4.6~5.0(2H, m), 7.1~7.6(6H, m).

(7) *O,O*-Di-*i*-propyl-*O*-[2-(4-bromophenyl)-3-oxo-2*H*-pyridazine-6-yl]phosphorothioate (III-22) の合成 一般合成法によって得た粗結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して、III-22 を 17.9 g 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660(C=O), 1600(phenyl), 1490(pyridazinyl), 1265(P-O-pyridazinyl), 1000[P-O-CH(CH₃)₂]. NMR $\delta_{\text{TMS}}^{\text{DMSO-d}_6}$: 1.1~1.5(12H, m), 4.6~5.0(2H, m), 7.1~7.8(6H, m).

本研究の発表を許可された三井東圧化学株式会社に厚く謝意を表します。

- (1) 伊藤俊彦, 細野 彰, 立花 肇, 似内清明: 農化, 57, 445 (1983)
- (2) S. Du Breuil: *J. Org. Chem.*, 26, 3382(1961).
- (3) Yu. A. Baskakov: *J. Gen. Chem. U. S. S. R.*, 24, 1205 (1954).