

氏 名	中 川 庄 次
	なか がわ しょう じ
学 位 の 種 類	農 学 博 士
学 位 記 番 号	農 博 第 337 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 56 年 1 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	農 学 研 究 科 農 芸 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	合 成 ピ レ ス ロ イ ド の 定 量 的 構 造 活 性 相 関 に 関 す る 研 究

論文調査委員 (主 査) 教 授 中 島 稔 教 授 井 上 雄 三 教 授 深 海 浩

論 文 内 容 の 要 旨

除虫菊製剤は殺虫力が強く速効性で、かつ人畜無害のため、古くから家庭用殺虫剤として広く使用されてきた。1949年にアレスリンが合成されて以来、天然の除虫菊は次第に合成ピレスロイドにかわり、とくに最近に光安定性のピレスロイドが開発されて農業用殺虫剤としても注目されるようになってきた。本論文は代表的な合成ピレスロイドである benzyl chrysanthemate 類について構造修飾にともなう生物活性の変化と、化合物の化学的、物理化学的性質の変化との間の相関関係を定量的に解析した結果をとりまとめたものである。

まず (+)-*trans*-chrysanthemic acid と種々の置換 benzyl alcohol とのエステル類 (I) および *m*-phenoxybenzyl acylate 類 (II) を80種類合成した。生物試験としては、ワモンゴキブリ雄成虫を用い、薬剤注射後30分以内にけいれんをひきおこすに必要な最小有効量 (MCD) と、24時間後の最低致死量 (MLD) を求めた。酸化代謝阻害剤として piperonyl butoxide (PB), 加水分解代謝阻害剤としては NIA 16388 (NIA) を用いた。一方、神経レベルでの活性測定には、ワモンゴキブリ雄成虫から摘出した中枢神経索の反復興奮を30分後にひきおこす最小有効濃度 (MEC_{RD}) を求めた。定量的構造活性相関の解析法としては Hansch 法を用いた。

(1) Benzyl(+)-*trans*-chrysanthemate の構造活性相関。

供試化合物35種類を用いて、殺虫活性と興奮活性との相関を調べたところ、代謝阻害剤を併用した場合にのみ次式で示すようになり良好な相関が認められた。

$$\log^1/MLD(PB+NIA)=0.62+0.79\pi+0.93\log^1/MEC_{RD}$$

$$n=35, \quad s=0.486, \quad r=0.90$$

上式より殺虫活性は興奮誘起活性と化合物の疎水性 (π) とが大きくなるほど強くなることが判る。

つぎに神経興奮活性に対する置換基効果を解析すると、その効果は次式に示すようにオルト、メタ、パラの置換位置に応じてそれぞれ異なることが判った。

$$\log^1/MED_{RD}=5.60-1.17\sigma-0.60\pi+0.434V_w$$

$$n=13, \quad s=0.207, \quad r=0.956$$

$$\log^1/\text{MEC}_{\text{RD}}=5.40+0.74\Delta V_w-0.08\Delta V_w^2$$

$$n=16, \quad s=0.306, \quad r=0.878$$

$$\log^1/\text{MEC}_{\text{RD}}=6.02-1.14\pi^2+0.88\Delta V_w$$

$$n=16, \quad s=0.393, \quad r=0.935$$

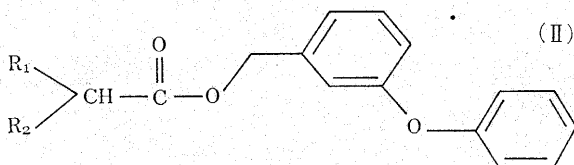
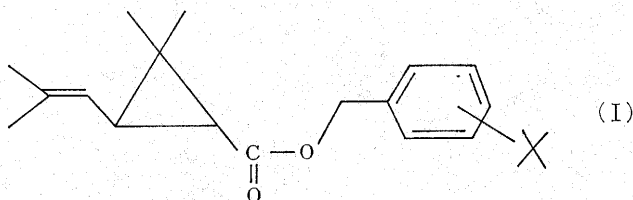
上式よりオルト置換体の活性に対しては、置換基の疎水性 (π) と電子吸収性 (σ) の小さいほど、立体的かさ高さ (ΔV_w) が大きいほど活性が強くなることが判った。メタ置換体の活性は立体的かさ高さのみに支配され、しかも最適値 ($\Delta V_w=4.6$) が存在すること、パラ置換体では疎水性と立体的かさ高さの効果が関与していることが明らかとなった。

(2) *m*-Phenoxybenzyl acylate の構造活性相関。

構造式(Ⅱ)において R_1 を置換 phenyl, phenoxy, anilino, pyrrol および alkoxy 基で、 R_2 を種々の alkyl 基で置換した化合物22種を用いて解析した結果、この系列の化合物の殺虫活性は chrysanthemate 類に比べて弱い、神経興奮活性との関係は同様な関係が認められ、分子の疎水性が重要な役割を演じていることが判った。

(3) Benzyl(+)-*trans*-chrysanthemate の代謝感受性と構造との相関。

置換 benzyl ester 類は代謝分解をかなりうけるので、代謝阻害剤を併用した場合と薬剤単独使用の場合の MLD を比較して代謝感受性と構造との相関を調べた。その結果置換基の電子供与性と遊離基安定性が大きいほど酸化代謝が行われ易いこと、加水分解代謝では置換基の電子求引効果に位置特異性のあることが明らかとなり、疎水性はむしろ小さい方が代謝を受け易いことも示唆された。



論文審査の結果の要旨

合成ピレスロイドはこれまで主として家庭用殺虫剤として広く使用されてきたが、近年光安定性のピレスロイドが開発され農業用殺虫剤としても脚光をあびてきた。合成ピレスロイドは複雑な化学構造を有するため、これまで構造活性相関に関する研究には殆んど見るべきものがなかったが、著者は代表的ピレス

ロイドである benzyl(+)-*trans*-chrysanthemate 類および *m*-phenoxybenzyl acylate 類を数多く合成して、ワモンゴキブリ雄成虫を用い、全身レベルと神経レベルでの構造活性相関の詳細な解析を行った。その結果、殺虫活性は代謝の影響を除外した場合には、神経興奮誘起活性との間に良好な相関が認められ、また分子の疎水性が大きくなるほど殺虫活性が強くなることを明らかにした。この事実は注射された薬剤が中枢神経系まで移行する過程が殺虫活性の発現に重要な役割を果していることを示すものである。また神経興奮活性に対する置換基効果を解析した結果、オルト、メタ、パラ置換体にはそれぞれの特異性が存在するが、共通して重要な因子としては置換基の立体的かさ高さであることを実証している。またイエバエに対する殺虫活性が allyl 基と benzyl 基とで置換基の位置効果が逆転する現象も、本研究によって実証された位置特異的な置換基の立体効果として明確に説明できることも誠に興味深い。

このように著者の行った合成ピレスロイドの構造活性相関に関する研究は、これまでに報告された定性的研究とは異なり、ワモンゴキブリの全身レベルと神経レベルとで構造活性相関の定量的解析を行い、殺虫活性発現に要求される化合物の構造上の要件を分子レベルで明らかにしたものであり、農業化学の分野に寄与するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。