they remain on the human skin.

Therefore, it seems probable that the site of action of these fungicides is not in the brain or other internal parts readily accessible to the fungicides through the gill parts, but on the surface of the fish body or a site accessible through the epidermis.

In conclusion, though the gill parts may be one of important site of action or route through which pesticides can reach the target sites, other sites or route probably exist in the case of the organochlorine compounds. It was shown here that the gill parts provide neither site nor route in the case of the organosulfur compounds. Lannate is the only pesticide showing a distinct possibility of acting on the actual gill parts selectively, or another site of action readily reached through them. To confirm the above hypothesis, the distribution of pesticides in the fish body after topical application to the gill part or to other sites which might predictably be the sites of action should be studied. As the first step, the distribution of rotenone, diazinon, methyl parathion and their metabolites in the fish body are being studied.

Summary

Oral and topical applications of pesticides to carp were made by newly devised techniques. When the experimental results were compared with those of the contact method, the effect of pesticides on carp was found to differ with the application methods. This evidence suggests further studies to elucidate the mode of action of pesticides on fish.

References Cited

1) Allison, D. *et al.*: *U. S. Fish Wildlife Serv., Res. Rept.*, 64, 30 (1964).
2) *Ordinance from Ministry of Agriculture and Forestry*. No. B2735 (1965).
3) Doudoroff, P. *et al.*: *Sewage and Industrial Wastes*. 23, 1380 (1951).
4) Nishiuchi, Y. and Hashimoto, Y.: *Botyu-Kagaku*. 32, 5 (1967).
5) Nishiuchi, Y. and Hashimoto, Y.: *Aquiculture*. 16, 19 (1968).
6) Holden, A., V.: *Ann. appl. Biol.* 50, 467 (1962).
7) Lloyd, R.: *Ibid.* 48, 84 (1960).

Syntheses and Insecticidal Activities of 2-β-Substituted Ethoxy-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-oxides and -sulfides. Ken Kobayashi, Tadayoshi Hirano, Shigeki Wakamori, Morifusa Eto* and Yasuyoshi Oshima** (Kumiai Chemical Co. Ltd., Odawara, Institute, Odawara, *Department of Agricultural Chemistry, Kyushu University, Fukuoka, and **Faculty of Agriculture, Meiji University, Kawasaki). Received March 28, 1969. *Botyu-Kagaku* 34, 66, 1969. (with English Summary 69)

8. 2-β-置換 ethoxy-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-oxides および sulfides の合成と殺虫性.

小林 健・平野忠美・若森薑熙・江藤守総*・大島康義** (クミアイ化学工業株式会社小田原研究所, *九州大学農学部農芸化学科, **明治大学農学部農芸化学科) 44. 3. 28 受理

サリゲニン環状リン酸エチルエステルの β-置換誘導体10種を合成し，イエバエとニカメイガ幼虫に対する殺虫性について検討した．置換基としてハロゲン，アルコキシルおよびフェノキシル基を導入した．これら置換基の導入によって殺虫性は減少した．さらに，種類によって程度は異なるが，一般に置換基が大きくなるほど殺虫力は低下した．従って母体のエチルエステルあるいはサリチオン，サリオキソンなどメチルエステルより殺虫力のすぐれたものは見出されなかった．

江藤，大島およびその協力者たちはすでに実用化に成効したサリチオン (2-methoxy-4 H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide) を含む一連のサリゲニン環状リン酸エステル類の合成法と殺虫性について報告して来ているが[1~7]，本報ではアルキル側鎖の置換基が殺虫力に及ぼす影響を調べる目的で，環状リン酸エチルエステルの β 位にハロゲン，アルコキシルおよびフェノキシル基等を導入することを試み，得られた10種の誘導体の殺虫力を検討した．

実 験 の 部

1. 合　　成

サリゲニン環状リン酸エルテル類は既報の方法[1,7]に準じて合成された．すなわち，サリゲニンと相当する β-置換 ethyl phosphorodichloridate あるいはそのチオノ体を第三級アミン (procedure a) または苛性ソーダ (procedure b) などの脱塩酸剤の存在下にクロロホルムなどの有機溶媒または水溶媒中で水冷ないしはわずかに加温する条件下で徐々に混合し数時間室温においてかきまぜた後，水，希アルカリ，希塩酸，水で順次洗って無水硫酸ソーダで乾燥後減圧下に溶媒を留去し，残留物を減圧蒸留して精製した．つぎに両方法の典型例として 2-β-methoxyethyl-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-oxide と 2-β-chloroethyl-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide の合成について記する．

2-β-Methoxyethyl-4H-1, 3, 2-benzodioxaphosphorin-2-oxide (procedure a). 6.2g のサリゲニンと 8.2g のピリジンを 100ml のクロロホルムに溶かし温度を 15～20°C に保ち，かきまぜながら 8.5g の β-methoxyethyl phosphorodichloridate を滴加し，室温で 3～4 時間かきまぜた後，常法のように処理し，減圧蒸留して b. p. 158～160°C (0.09 mmHg) の油状物 7.3g を得た．

2-β-Chloroethyl-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide (procedure b). サリゲニン 6.2g と 10ml の水および β-chloroethyl phosphorodichloridothioate 11g の混合物中に苛性ソーダ溶液 (5g/10ml) を滴加した．この間反応温度を約 20°C に保ち，さらに 1～2 時間かきまぜて後クロロホルムで抽出し以下常法により処理して減圧蒸留に付し，b. p. 160～162°C (0.08 mmHg) の油状物質 5.2g を得た．

β-置換 ethyl phosphorodichloridate とそのチオノ体．3 倍当量のオキシ塩化リンあるいはチオ塩化リンに適当な ethylene glycol 誘導体を 20～30°C で滴加し約 2～3 時間かきまぜる (procedure c) か，または還流して (procedure d) 反応させた．ついで過剰のオキシ塩化リンあるいはチオ塩化リンを減圧除去後分溜して目的物を得た．

2. 殺虫試験

イエバエ．羽化 4～6 日後の札幌系統のイエバエ雌成虫をエーテルで30秒麻酔し，胸部背面にミクロメーターシリンジで試料のアセトン溶液 1μl を施用した．処理虫は砂糖とドライミルクの 1:1 混合物の 10 倍稀釈液を飼料とし，3×12cm のジャーレにいれ 25°C に 24時間保った後死虫率を測定し薬量死亡率曲線より LD_{50} 値を求めた．

ニカメイガ幼虫．クミアイ化学小田原研究所で芽出し稲籾を餌として11世代累代飼育した小田原産二化メイガ老熟幼虫 (平均体重 63mg) に供試薬剤のアセトン溶液 1μl (有効成分として 10μg) を局所施用し，30°C に72時間保ち生死虫数を調べた．試験は 1 区 2 反復とし各区10頭を供した．

結果および考察

7種類の β-halo-, alkoxy-, または phenoxy-ethyl phosphorodichloridate とそれらのチオノ体 3 種を対応する ethylene glycol 誘導体とオキシ塩化リンあるいはチオ塩化リンより合成した．その合成操作法，収率および沸点を Table 1 に示す．これらとサリゲニンとの縮合により10種の新しい環状リン酸エステルを得た．縮合はオキソ体の場合，クロロホルム中三級アミンを用いて行なったが[1]，チオノ体は苛性ソーダ水溶液を用いる Schotten-Baumann 法[7]によった．得

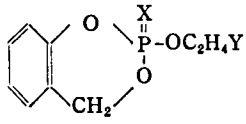
Table 1. Experimental and physical data of β-substituted ethyl phosphorodichloridates and their thiono analogs prepared by the reaction:

$$PXCl_3+HOC_2H_4Y \rightarrow YC_2H_4OPXCl_2+HCl$$

X	Y	Procedure*	Yield (%)	b. p. °C/mmHg
O	Cl	c	85～90	122～5/26
O	Br	c	57～60	123～5/17
O	OCH_3	c	55	112～4/22
O	OC_2H_5	c	63～65	91～2/2
O	O-n-C_3H_7	c	75～80	104～5/2
O	O-n-C_4H_9	c	80～90	121～3/6
O	OC_6H_5	c	62	155～60/3
S	Cl	d	70～75	113～5/25
S	OCH_3	d	40～65	105～8/18
S	OC_2H_5	d	45～50	81～5/3

* The reaction mixture was stirred at room temperature (c) or refluxed (d).

Table 2. Physical and analytical data of β-substituted ethyl saligenin cyclic phosphates and their thiono analogs.



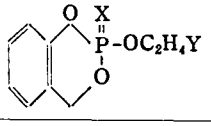
X	Y	Procedure*	b.p. C°/mmHg	Formula	P(%) Calcd.	P(%) Found
O	Cl	a	160～7/0.06	$C_9H_{10}O_4ClP$	12.47	12.87
O	Br	a	162～4/0.05	$C_9H_{10}O_4BrP$	10.58	10.98
O	OCH_3	a	158～60/0.09	$C_{10}H_{13}O_5P$	12.70	12.54
O	OC_2H_5	a	155～8/0.04	$C_{11}H_{15}O_5P$	12.01	11.94
O	O-*n*-C_3H_7	a	160～1/0.06	$C_{12}H_{17}O_5P$	11.39	11.40
O	O-*n*-C_4H_9	a	169～70/0.04	$C_{13}H_{19}O_5P$	10.80	10.65
O	OC_6H_5	a	180～5/0.05	$C_{15}H_{15}O_5P$	10.11	10.34
S	Cl	b	160～2/0.08	$C_9H_{10}O_3ClP$	11.69	11.35
S	OCH_3	b	149～51/0.02	$C_{10}H_{13}O_4SP$	11.91	11.60
S	OC_2H_5	b	160～5/0.03	$C_{11}H_{15}O_4SP$	11.31	11.10

* Tertiary amine (a) or aqueous sodium hydroxide solution (b) was used for dehydrogenation.

られた環状リン酸エステルはそれぞれ蒸留によって精製し，リンの分析を行なった．これらの結果を Table 2 に示す．

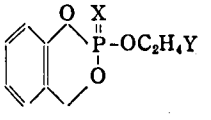
得られた β-置換エチル環状リン酸エステルの殺虫性をイエバエ(Table 3)およびニカメイガ幼虫 (Table 4) について検討した．Table 3 には参考のために数種の関連化合物の数値も併記してある．本表より明らかなように，環状リン酸エチルエステルのエチル基にハロゲンあるいはアルコキシル基を導入するといづれもイエバエに対する殺虫性が減少する．オキソ体の場合アルコキシ誘導体ではメトキシ体が最も強く，アルキル基の炭素数の増大と共に殺虫力が著しく減少している．既にわれわれはサリゲニン環状リン酸アルキルエステル[3]，アルキルアミド[4]，ホスホン酸エステル[5]およびチオールリン酸エステル[8]の各シリーズで同様に

Table 3. Toxicity to oriental house fly of β-substituted ethyl saligenin cyclic phosphates and their thiono analogs.



X	Y	LD_{50}μg/♀
O	H	0.33[3]
O	CH_3	7.1[3]
O	Cl	2.07
O	Br	2.74
O	OCH_3	0.99
O	OC_2H_5	9.00
O	O-*n*-C_3H_7	12.3
O	O-*n*-C_4H_9	22.4
O	OC_6H_5	14.1
S	H	0.3[3]
S	OCH_3	3.55
S	OC_2H_5	1.90
Salithion		0.059

Table 4. Toxicity to rice stem-borer of β-substituted ethyl saligenin cyclic phosphates and their thiono analogs.



X	Y	Mortality*(%)
O	Cl	5
O	Br	0
O	OCH_3	60
O	OC_2H_5	0
O	O-*n*-C_3H_7	15
O	O-*n*-C_4H_9	5
O	OC_6H_5	10
S	Cl	25
S	OCH_3	5
S	OC_2H_5	10
Control		5

* 10 μg of sample was topically applied. LD_{50} values of sumithion and parathion were 0.26 and 0.31 μg per insect respectively.

アルキル鎖の増大と共に殺虫力が激減することを認めているが，本報のアルコキシエチルエステル系もこれらとよく一致している．しかし，フェノキシ誘導体がブトキシ体より強くプロポキシ体とほぼ等しい殺虫力を有していることは興味がある．β-ハロゲン誘導体の場合，クロリドとブロミドの差はわずかであるが，やはり置換基の大きい方が殺虫力は劣っている．

チオノ体ではオキソ体のようには構造と活性との関係が明確でなく，エトキシ誘導体の方が逆にメトキシ体より勝っている．チオノ体の場合は代謝活性化の過程が必須で構造特異性が要求される可能性が高いので，オキソ体の場合と異なることもあり得よう．また，クロル誘導体とエトキシ誘導体ではそれぞれ対応するオキソ体より殺虫性が高いが，一般にチオノ体の方が脂溶性で昆虫体内に侵透し易いためと考えられる[9]．

前述のように，サリゲニン環状リン酸エステル類ではリン原子上の環外置換基が大きくなるに従い殺虫性は低下するのであるが，エチルエステルの β-位にハロゲンあるいはメトキシル基が導入された場合はメチル基が導入された場合すなわち *n*-プロピルエステルほど殺虫性の低下は著しくない．置換基の殺虫性に及ぼす影響は主にその立体的因子によるもののようであるが，当然，電気的効果もある程度関与しているのであろう．

ニカメイガ幼虫に対しては Table 4 に示すようにオキソ体のメトキシ誘導体がわずかに活性を有する外はすべてほとんど効果がない．

結論として，本報で検討したサリゲニン環状リン酸 β-置換エチルエステル類にはエチルエステルより勝るものはなく，従ってメチル体である実用殺虫剤サリチオンに匹敵する殺虫性を有する物は見出されなかった．すなわち，サリゲニン環状リン酸エステルのアルキル側鎖を大きくするような修飾基は種類を問わず，程度の差はあるが，殺虫力を低下させることが再確認された．

謝辞 本研究を行なうに当り種々御指導と御助言を賜ったクミアイ工業株式会社小田原研究所 土山哲夫所長，次長 石井義男博士，動物研究所長代理 小島建一博士に深謝の意を表する．

文　　献

1) Eto, M. and Oshima, Y.: *Agr. Biol. Chem.*, 26, 452 (1962).
2) Kato, M., Eto, T. and Oshima, Y.: *ibid.*, 26, 630 (1962).
3) Eto, M., Kinoshita, Y., Kato, T. and Oshima, Y.: *ibid.*, 27, 789 (1963).
4) Eto, M., Kobayashi, K., Kato, T., Kojima, K. and Oshima, Y.: *ibid.*, 29, 243 (1965).
5) Eto, M., Kishimoto, K., Matsumura, K., Oshita, N. and Oshima, Y.: *ibid.*, 30, 180 (1966).
6) Eto, M., Oshima, Y., Kitakata, S., Tanaka, F. and Kojima, K.: *Botyu-Kagaku*, 31, 33 (1966).
7) 小林 健，江藤守総，平井里子，大島康義：日農化. 40, 315 (1966).
8) 小林 健，平野忠美，細井敏治，江藤守総，大島康義：昭和43年度 日農化大会講演要旨集，p. 196 (1968).
9) Eto, M., Hanada, K., Namazu, Y. and Oshima, Y.: *Agr. Biol. Chem.*, 27, 723 (1963).

Summary

Ten β-substituted derivatives of ethyl saligenin cyclic phosphates and phosphorothionates were synthesized and their insecticidal activities to oriental house fly and rice stem-borer were investigated. Halogen, alkoxyl or phenoxyl group was introduced at the β-position of the ethyl ester. The insecticidal activity was decreased by the introduction of such a substituent. When the size of the substituent increased, the activity decreased, though the degree of the effect is different by the kind of substituent. Therefore, no compound superior in insecticidal activity than the unsubstituted ethyl ester or methyl esters, i. e. salithion and salioxon, was found in this series.