

《農芸化学技術賞》

新規ネオニコチノイド系殺虫剤
クロチアニジンの開発

①

②

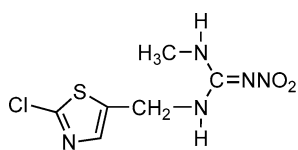
③

④

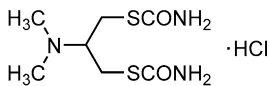
住友化学株式会社 農業化学品研究所 探索合成グループ 主席研究員 采女英樹①
 住友化学株式会社 農業化学品研究所 探索合成グループ 主任研究員 高延雅人②
 住友化学株式会社 アグロ事業部 開発部 主席部員 横田篤宜③
 住友化学株式会社 農業化学品研究所 応用開発グループ 主席研究員 赤山敦夫④

昆虫の神経接合部のシナプス後膜にはニコチン作動性アセチルコリン受容体 (nAChR) が存在する。この部位に作用する殺虫剤としては、ニコチンを有効成分とする硫酸ニコチンおよびアンタゴニストであるネライストキシン系化合物が古くから知られている。ネライストキシン系化合物の代表例であるカルタップ塩酸塩 (商品名: パダン®) は 1967 年から今まで有用な農薬として使用され続けている。

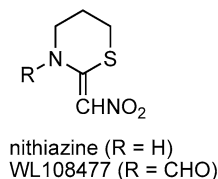
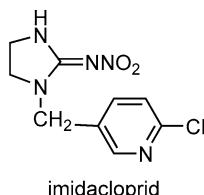
1978 年, Shell 社ではニトロメチレン基を有する 1,3-チアジン誘導体であるニチアジンに強い殺虫活性があることを発見し, その作用機構がアセチルコリンのアゴニストであることを明らかにした。このものは光安定が悪いため, ホルミル体 (WL 1084773) での実用化を目指したが, 上市には至らなかった。これらの研究をヒントに当時の日本特殊農薬製造 (株) (現社名: バイエルクロップサイエンス (株)) において, 半翅目害虫に対する活性や化合物安定性を大幅に向上させたイミダクロプリドが見いだされ, 1991 年に商品化された。さらに各社で精力的な研究がなされ, 現在クロチアニジンを含む 7 個の殺虫剤が開発・上市されている。これらの化合物はいずれもニコチンやニチアジン同様アセチルコリンのアゴニストであり, ネオニコチノイド系化合物と総称されるに至った。ネオニコチノイドはその優れた特性によって急速に使用量が増加しており, 全世界で売上約 14 億ドル, 全殺虫剤に占める割合は 18% (2004 年) に達している。



clothianidin



cartap hydrochloride

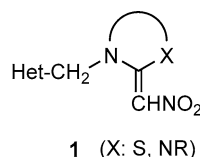
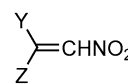
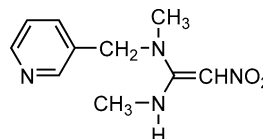
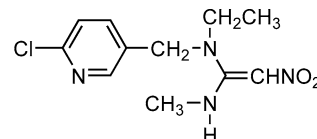
nithiazine (R = H)
WL108477 (R = CHO)

imidacloprid

1. 創製・開発の経緯

1980 年代半ば, 旧日本特殊農薬製造 (株) からニトロメチレン基を有する複素環化合物に関する多くの特許出願が公開された (一般式 **1**)。一方, ほぼ同時期に当時の武田薬品工業 (株) では, ニトロメチレン基を有する非環状化合物 **2a** および **2b** が

半翅目害虫に対する殺虫活性を示すことを見いだした。この事実は, ニトロメチレン基の結合部分に環構造を有することが殺虫活性の発現に必須であるという Shell 社の結論とは異なっていた。これらのことから環構造は不要ではないかとの推察のもと, 開環形の化合物 **3** が合成された。その結果, このものは比較的強い殺虫活性を有し, その後の構造変換により, ニテンピラム (コード番号: TI-304; 商品名: ベストガード®) が選抜された。ニテンピラムは半翅目害虫およびアザミウマ目害虫が主なターゲットである。

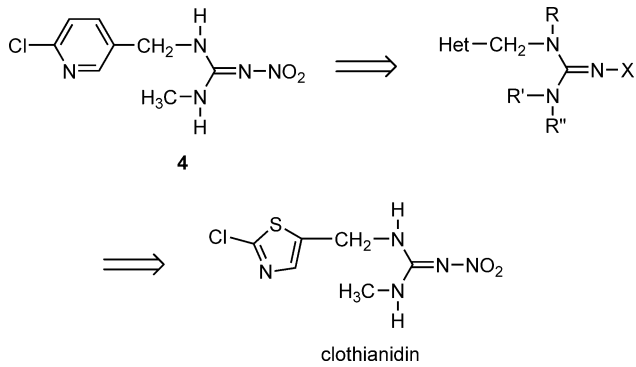
**1** (X: S, NR)**2a** (Y = Z = Ph)
2b (Y = PhS, Z = H)**3**

nitenpyram

ニテンピラムには, 半翅目害虫に高活性, 非標的生物に低毒性, 浸透移行性がある, 従来の殺虫剤と交差抵抗性がない, といった多くの長所がある。しかし, 実用的な殺虫スペクトラムの広さという点では必ずしも満足できるものではなかったため, さらに鋭意研究を続行した。

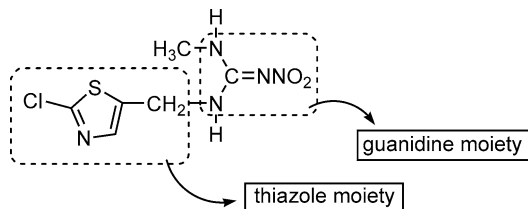
その後, ニテンピラムのニトロメチレン基をニトロイミノ基に変えた形の化合物, すなわちニトログアニジン誘導体 **4** が合成され, 半翅目害虫に対する効果を維持したまま, 鱗翅目害虫にも一定の殺虫活性を示すことを見いだされた。そこでこのものをリード化合物として構造改変が行われた。その結果, 2-クロロ-5-チアゾール基を有するクロチアニジン (コード番号: TI-435) が, 殺虫スペクトラムが広く, また高い浸透移行性を有し, 種子処理や箱処理剤としても使用が可能であるという, 殺虫剤として極めて優れた性質をもつことがわかった。クロチアニジンは哺乳動物や作物, 環境への安全性が高いなどの特長も有していることも見いだされ, 本格開発することとなり, 日本では 1995 年から日本植物防疫協会における委託試験などの本格開発に着手した。2001 年 12 月に芝用としてフルスウィング®が農薬登録され, 食用については 2002 年 4 月にダントツ®剤が農薬登録された。欧米諸国などでは Bayer CropScience 社と共同開発しており, 2003 年 5 月に米国で登録を取得する

など、現在海外の 30 カ国あまりで販売されている。



2. 製造法

発明当初、クロチアニジンのチアゾール部分およびグアニジン骨格の実用的な製造法がなく、これらの製法の確立が必須であった。検討の結果、工業的に実施可能で有機化学的にも興味のある製造法の開発に成功し、本殺虫剤の製品化に道を開くことができた。



3. 生物効果の特長

クロチアニジンは幅広い分類群の害虫種に高い活性を示す。特に半翅目、甲虫目、アザミウマ目、鱗翅目、双翅目に対する殺虫活性が高い。また、シロアリ類やノミ類に高い活性が認められており、農業分野以外ではシロアリ防除剤として実用化されている。広スペクトルの殺虫活性は、一度の薬剤処理で複数の種類の害虫を同時に防除することを可能にする。水稲分野では移植前の苗にクロチアニジン（ダントツ®）粒剤を処理することによって、ウンカ類・ツマグロヨコバイ（半翅目）、イネミズゾウムシ・イネドロオウムシ（甲虫目）、ニカメイチュウ・フタオビコヤガ（鱗翅目）、イネヒメハモグリバエ（双翅目）を防除することができる。園芸・果樹分野でも、多くの主要害虫に対して茎葉散布による実用的な防除効果が認められている。

クロチアニジンは植物体に吸収・移行されやすい一方で作物に対する安全性が高い。この特長を活かして、さまざまな施用方法の選択が可能となっている。また、高い殺虫活性と適度の化合物安定性によって、少ない投下量で長期の防除効果を得ることができ、環境への化学物質投下量を減らすことができる。

水稲では、本田に苗を移植する前の育苗箱処理、本田での茎葉散布、本田で粒剤を散布する水面施用が実用化されている。

蔬菜の土壌処理では、本圃に定植する前の苗への灌注処理、あるいは粒剤の苗株元処理、苗定植時の植穴処理および生育期

の株元処理によってアブラムシ類、コナジラミ類に対して約 2 カ月間にも及ぶ長期間の防除効果を示す。

果樹では、カンキツの樹幹に高濃度溶液を散布することによって、新葉を加害するミカンハモグリガを防除することが可能であり、薬剤処理の労力を軽減できる。

さらに、わが国では実用化されていないが、薬剤処理した種子を播種することによって、コムギやトウモロコシの出穂期に加害するアブラムシを防除できる。米国では、Bayer CropScience 社によって種子処理が実用化されており、トウモロコシに甚大な被害をもたらす corn rootworm（甲虫の一種）などの重要害虫の防除に貢献している。

なお、クロチアニジンは昆虫由来のアセチルコリン受容体に対してアセチルコリン自体よりも明らかに高い反応を誘起することから、「スーパーアゴニスト」と呼ばれることもあり [K. Matsuda *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 761–763 (2004); *idem*, *J. Neurochem.*, **99**, 608–615 (2006)], 電気生理学的にユニークな化合物である。

4. 安全性

クロチアニジンは哺乳動物、鳥類、水生生物に対して毒性が低く、また残留性の問題点も少なく、安全性の高い殺虫剤であることが判明している。以下にその例を記載する。

ラット急性毒性 (♂♀) 経口: LD₅₀ > 5,000 mg/kg

ラット急性毒性 (♂♀) 経皮: LD₅₀ > 2,000 mg/kg

ウズラ急性毒性 経口: LD₅₀ > 2,000 mg/kg

魚毒性 (マゴイ): LC₅₀ > 100 ppm

催奇形性: 認められない

発がん性: 認められない

哺乳動物での代謝: 特定の組織への蓄積性は認められない

5. おわりに

クロチアニジンは、日本では 2002 年（食用）に上市され、水稲、果樹蔬菜、さらには芝、シロアリ分野などでも幅広く使用されている。また、上記したように海外の 30 カ国あまりですでに販売されている。2005 年の全世界での販売額約 2 億ドル（約 220 億円）、使用された面積は約 900 万ヘクタールであり、世界の農業生産に大きく貢献している。

クロチアニジンは、今後とも日本をはじめ世界の各国において食糧の安定生産および増産に大きく寄与することが期待される。

クロチアニジンの作用機作に関する研究は、近畿大学農学部松田一彦教授の下で実施されました。ここに深く感謝申し上げます。

クロチアニジンの研究・開発は、旧 武田薬品工業(株)農薬関連部門、旧 住化武田農薬(株)、Bayer CropScience(社)農薬関連部門および住友化学(株)農薬関連部門の関係各位のご指導、ご尽力、ご協力により成し遂げられました。これら多くの方がたに心より御礼申し上げます。