

# 新規殺虫剤ピリピロペン誘導体の探索研究

Meiji Seika ファルマ株式会社 生物産業研究所

後藤 公彦

## 1. 背景・目的

ピリピロペン A (Pyripyropene A, PP-A) は 1993 年に北里研究所において、acyl-CoA:cholesterol *O*-acyltransferase (ACAT) 阻害活性物質として糸状菌 *Aspergillus fumigatus* FO-1289 の培養液から単離された。Fig. 1 に示すように、ピリジルピロンにテルペンが縮合した構造を有しており、この特徴的な構造である、pyridyl-pyrone-terpene より pyripyropene と名付けられた。現在までに、多くのピリピロペン類縁体の単離とともに、同所において ACAT 阻害活性を指標とした、ピリピロペン誘導体の合成も多数報告されている。

一方、Meiji Seika ファルマにおいても *Penicillium coprobium* PF1169 の培養液よりピリピロペン類を単離し、ACAT 阻害活性のみならず、新たにアブラムシに対して高い殺虫活性を有することを見出した。特に、PP-A は、アブラムシやコナジラミ等のカメ目害虫に対して高い活性を示し、また、哺乳類に対する毒性が低く、標的外生物への安全性も高いという特性を有していた。これら害虫は広範な作物に寄生し、吸汁による生育被害やウィルス病の媒介により収量に多大な被害を与える。また、これまでにこれら害虫では既存薬剤に対する薬剤抵抗性の発達が報告されており、新規な作用性を有す防除薬剤の創出が望まれている。PP-A は室内試験では高い殺虫活性を示したものの、圃場における有効性評価では既存薬剤に比べ、効果持続性が劣る結果であった。そこで、新規殺虫剤の創出を目的に PP-A をリード化合物とした探索合成研究を開始した。

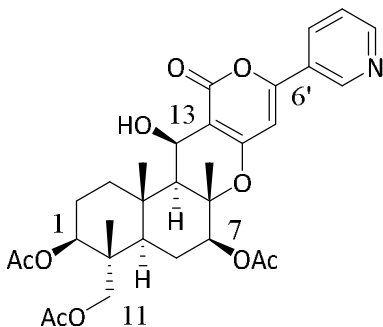


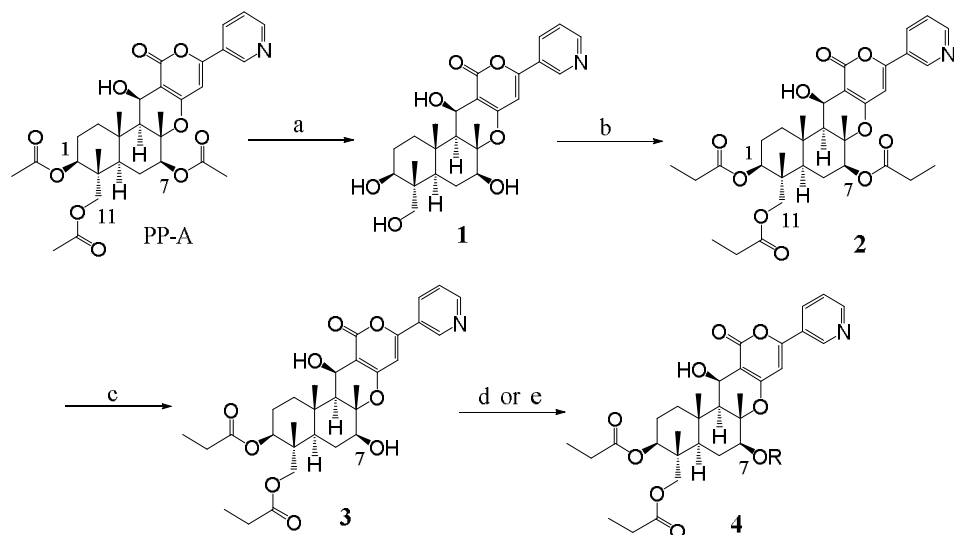
Fig. 1 pyripyropene A (PP-A) の構造

## 2. 方法・結果

まずは、北里研究所において合成された、1位、7位、11位を種々変換したピリピロペン誘導体のモモアカアブラムシ (*Myzus persicae*) に対する殺虫活性を調査した。興味深いことに、1位、7位、11位にプロピオニルオキシ基を有する誘導体 **2** (PP-I) が PP-A を上回る高い殺虫活性を示し、その 90%致死濃度 (LC<sub>90</sub>) は 0.043 ppm で PP-A (LC<sub>90</sub> = 0.56 ppm) の 10 倍以上高い活性であった。また、7位置換基の構造変換によ

りモモアカアブラムシに対する殺虫活性が向上する傾向が示唆された。

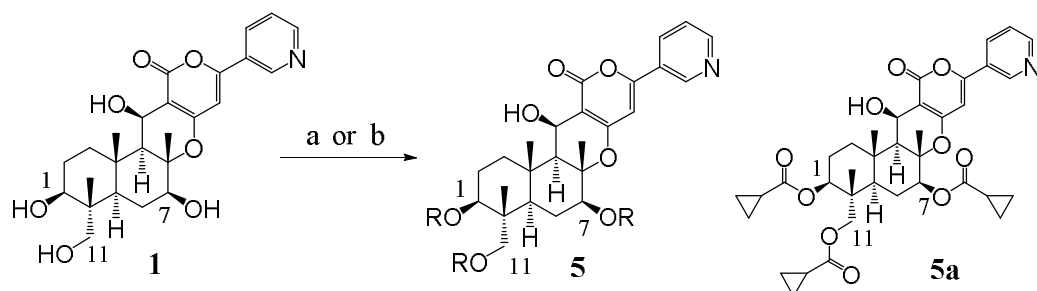
次に、PP-A の 1 位、11 位置換基をプロピオニルオキシ基に固定し、7 位置換基を変換した誘導体を Scheme 1 に示す既存の合成法により取得し、モモアカアブラムシに対する殺虫活性を評価した。その結果、3-ピリジンカルボニル基を有する誘導体 ( $LC_{90} = 0.038 \text{ ppm}$ ) が、誘導体 2 とほぼ同程度の強い殺虫活性を示すことを見出した。



Scheme 1 誘導体 4 の合成:

(a) NaOMe, 50% MeOH aq., 93% yield; (b) propionic anhydride, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DMF, 89% yield; (c) DBU, 80% MeOH aq., 56% yield; (d) R<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DMF; (e) ROH, EDCI, DMAP, DMF.

7 位置換基の検討とあわせて、Scheme 2 に示す既存の合成法に従い、1 位、7 位、11 位に同じ置換基を導入した誘導体 5 を合成し、その構造活性相関について検討した。これらの誘導体の中では、シクロプロパンカルボニル基を有する誘導体 5a が非常に高い殺虫活性を示した。この誘導体 5a の  $LC_{90}$  値は 0.026 ppm であり、PP-A (0.56 ppm) に比べ約 20 倍強く、また誘導体 2 (0.043 ppm) を上回る結果であった。



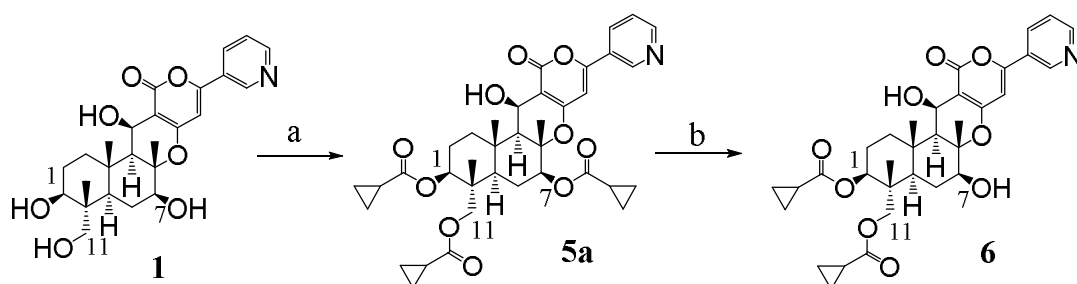
Scheme 2 誘導体 5 の合成

(a) R<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DMF; (b) ROH, EDCI, DMAP, DMF.

1 位、7 位、11 位置換基の検討以外に、3-ピリジン環、 $\alpha$ -ピロン構造、13 位水酸基においても様々な置換基の導入や構造変換等の誘導体展開を試みた。しかしながら、

これらの検討においてモモアカアブラムシに対する殺虫効果は大幅に低下もしくは消失する結果となり、このことからこれらの部分構造は活性発現に極めて重要であるとともに、また置換基の許容性が低いことが示唆された。

これまでの検討結果より 1 位、7 位、11 位にシクロプロパンカルボニルオキシ基を有する誘導体 5a がモモアカアブラムシに対して最も高活性を有することが判明した。そこでシクロプロパンカルボニルオキシ基に着目し、その置換位置を最適化するためにそれぞれ置換基の数と置換位置が異なる誘導体をそれぞれ合成した。これらの誘導体のアブラムシに対する殺虫効果を評価した結果、1 位、11 位にシクロプロパンカルボニル基を導入した誘導体 6 が最も高い殺虫活性 (LC<sub>90</sub> : 0.0066 ppm) を示し、これは PP-A の約 80 倍高い殺虫活性であった。



Scheme 3 誘導体 7 の合成

(a) Cyclopropanecarboxylic acid, EDCI, DMAP, DMF, 78% yield; (b) DBU, 90% MeOH *aq.*, 26% yield.

続けて、1 位、11 位にシクロプロパンカルボニルオキシ基を有する誘導体の 7 位水酸基の構造変換を試みた。7 位オキソ体や 7 位デオキシ体など、アブラムシに対して比較的高い殺虫活性を示す誘導体を見出したものの、いずれの誘導体も水酸基を有する誘導体に優る殺虫活性ではなかった。さらに、1 位、11 位にシクロプロパンカルボニルオキシ基、7 位に水酸基を固定し、13 位置換基および 6'位の 3-ピリジル構造など、その他の部分構造の最適化を検討したが、誘導体 6 が最も高い活性を示す結果であった。

Fig.2 に示すように、リード化合物である PP-A の 1 位、7 位、11 位置換基をシクロプロパンカルボニルオキシ基へと変換することでモモアカアブラムシに対する殺虫活性を向上し、さらに 7 位置換基を水酸基へと変換することで、リード化合物である PP-A に比べ、約 80 倍高い殺虫活性を示す誘導体 6 を見出した。

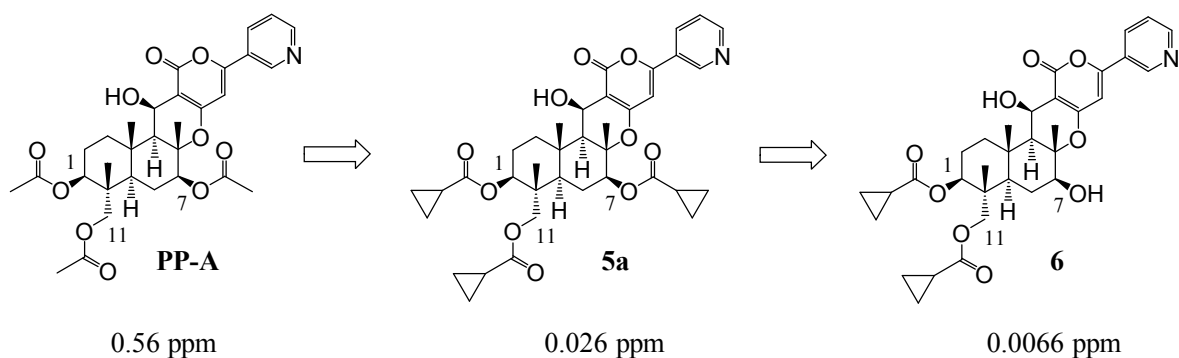


Fig.2 pyripyropene 誘導体のモモアカアブラムシに対する殺虫活性 (LC<sub>90</sub>)のサマリー.

更なる薬効評価の結果、誘導体 6 はアブラムシ類に対して卓効を示すのみならず、作物生産において問題となるコナジラミ類、コナカイガラムシ類、ヒメヨコバイ類の難防除カメムシ目害虫に対しても同様に高い殺虫活性を示すことが明らかとなった (Table 1)。

和名	生育ステージ	LC <sub>90</sub> (ppm) or % 死虫率
モモアカアブラムシ	1令幼虫	0.0066
ワタアブラムシ	1令幼虫	0.012
ユキヤナギアブラムシ	成虫、幼虫ミックス	10ppm/100%
オンシツコナジラミ	成虫	4.6
	1令幼虫	0.16
タバココナジラミ バイオタイプQ	成虫	3.7
クワコナカイガラムシ	1令幼虫	0.16

Table 1 誘導体 6 の殺虫スペクトラム

スクリーニングにより選抜した誘導体 6 の圃場性能を調査すべく、露地栽培のなすを用いたアブラムシに対する有効性評価を実施した (Fig.3)。リード化合物である PP-A と既存薬剤であるフロニカミドを比較対照として用いた。PP-A (2000 g/ha) と比べて、誘導体 6 (25 g/ha, 12. g/ha) は非常に高い圃場効果を示すことを確認した。特に、25 g/ha 処理区では、24 日間以上の効果持続性を示した。フロニカミドよりも 4 倍少ない投下薬量で同等以上の有効性を示し、誘導体 6 は有望な圃場性能を有することが明らかとなった。

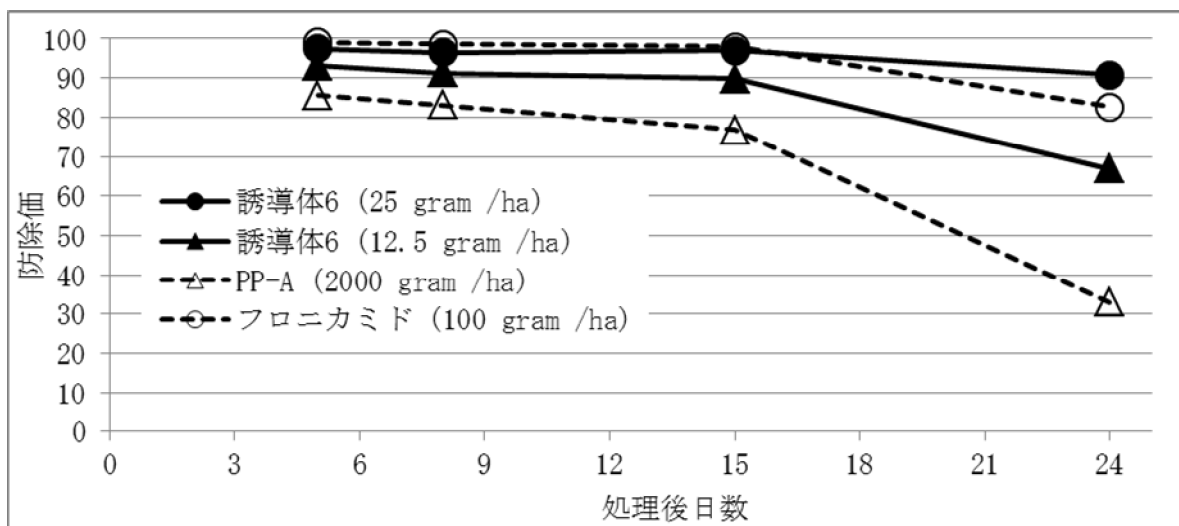


Fig. 3 なすを用いた誘導体 6 のアブラムシに対する薬効評価結果

### 3. 結論

アブラムシに対する殺虫活性を指標に一連のピリピロペン誘導体の合成展開を行い、非常に低薬量で有効性を示す殺虫剤候補として誘導体 6 を選抜した。誘導体 6 は、農薬として新規骨格を有し、既存薬剤と交差抵抗性を示さない。また、本剤の開発研究を通し、人畜安全性、非標的害虫に対する安全性が高いことが明らかとなっており、環境への影響が少ない次世代型薬剤として有望視されている。

誘導体 6 は、ISO 名アフィドピロペンとして Meiji Seika ファルマ-北里研究所-独 BASF 社により開発されており、米国、インド、中国等、世界各国において順次農薬登録を取得し上市されている状況にある。本剤は、世界市場における、安全・安心な食糧生産に貢献することが期待される。