

殺虫性サリゲニン環状りん酸エステルの研究：第13 報 フェニルチオノホスホン酸エステル類の殺線虫活 性

三原，一優
九州大学農学部農薬化学教室

江藤，守総
九州大学農学部農薬化学教室

<https://doi.org/10.15017/23205>

出版情報：九州大学農学部学藝雑誌. 30 (3), pp.105-108, 1975-11. 九州大学農学部
バージョン：
権利関係：



殺虫性サリゲニン環状りん酸エステルの研究

(第13報) フェニルチオノホスホン酸エステル類の殺線虫活性

三 原 一 優*・江 藤 守 総

九州大学農学部農薬化学教室

(1975年5月6日受理)

Studies on Saligenin Cyclic Phosphorus Esters with Insecticidal Activity

Part XIII. Nematocidal Activity of Phenylphosphonothionates

KAZUMASA MIHARA and MORIFUSA ETO

Laboratory of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture,
Kyushu University, Fukuoka

著者らはサリゲニン環状りん酸エステル類に関する一連の研究において、顕著な殺虫効力を有するチオノりん酸メチル誘導体 (2-メトキシ-4H-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホリン-2-スルフィド: サリチオン) を見出した (Eto *et al.*, 1963b) が、殺線虫作用についても、自活性土壌線虫 *Rhabditis* 種による検定を行ない、りん酸アルキルエステル、N-アルキルりん酸アミド、アルキルホスホン酸エステルおよびそれらのチオノ体等数種のアルキル誘導体に殺線虫活性を見出している (Eto *et al.*, 1962, 1965, 1966).

これらの系列のフェニル誘導体には特殊な神経毒性はあるが、殺虫性は全くないか極めて弱い (Eto, 1972). しかるに、近年、サリゲニン環状フェニルチオノホスホン酸エステルが動物寄生性線虫類のフィラリヤ (*Litomosoides carinii*) に対し著効を示すことが示唆された (大島, 1970) ので、数種の核置換環状フェニルチオノホスホン酸エステル類を合成し、抗フィラリヤ活性の検定に供すると共に、植物寄生性線虫に対する防除効果を検討することとした。

本報では、これら化合物の合成ならびに稲心枯線虫 (*Aphelenchoides besseyi* Christie) に対する作用について述べる。抗フィラリヤ作用については、検定を担当した佐々学元東大教授らによっていづれ発表されるであらう。

実験方法

合成

サリゲニン環状フェニルチオノホスホン酸エステル類はサリゲニン又はその核置換誘導体と適当なフェニルチオノホスホン酸ジクロリドとをピリジンの存在下に反応せしめて得た。環状シクロヘキシルホスホン酸エステルも同様に対応するジクロリドより合成した。環状エステルはすべてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、固形物の場合には更に再結晶を行なった。下記に合成具体例を掲げる。

フェニルチオノホスホン酸ジクロリドは芳香族炭化水素と三塩化りんとの Friedel-Crafts 反応によって得られるフェニル亜ホスホン酸ジクロリド (Kosolapoff, 1958; Protopopov and Kraft, 1964) を Gotlieb (1932) の方法によりチオ塩化りんと反応せしめて得た。シクロヘキシルホスホン酸ジクロリドは臭化シクロヘキサン、三塩化りん及び塩化アルミニウムを反応せしめて生ずる複合体を水で処理して得られた (Kinner and Perren, 1952).

2-*p*-トリル-4H-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホリン-2-スルフィド

サリゲニン 13.8 g, ピリジン 17.6 g およびベンゼン 100 ml の混合液を氷冷、攪拌しつつ 5°C 以下に保ちながら、ベンゼンで3倍に希釈した *p*-トリルチ

* 現在 住友化学工業株式会社農薬研究部

オノホスホン酸ジクロリド 25 g を滴下した。1 夜室温に放置した後、ピリジン塩酸塩を濾別し、稀塩酸、稀カ性ソーダおよび水で洗い、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、ヘキサン-クロロホルム (4:3) で溶出した。同溶媒展開による薄層クロマトグラフィー (シリカゲル) によって R_f 0.47 のスポット (塩化パラジウム発色) のみを与えるフラクションを集め、濃縮して固形物を得た。これをメタノールより再結晶して無色結晶を得た。収量 12.5 g, 融点 66–69°C, IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3000, 1595, 1498, 1470, 1190, 1110, 985, 904, 820, 710, 655. 元素分析値は Table 1 に示す。

殺線虫試験

稲心枯線虫 (*Aphelenchoides besseyi* Christie) に対する殺線虫試験は次のように行なった。

福岡県農業試験場横山技師より提供された線虫罹病稈 20 粒を 1 組とし、玄米を取り除き、初殻を試験薬液に 25°C で 24 時間浸漬した。初殻を取り除いて遊離した線虫を遠心沈でんさせ、2 回水洗した後、顕微鏡下に生死の鑑別を行なった。この際、直線状に伸びて動かないものを死虫と判定し、無処理対照区における死線虫率を求め、これにより補正して殺線虫率を算定した。

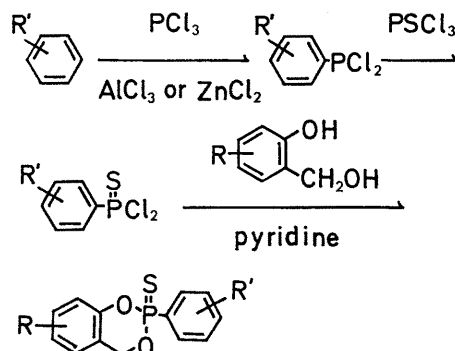
試験薬はキシレンと界面活性剤ニューコール 710 の混液 (15:4) 28 mg に供試化合物 5 mg を溶解し、水 25 ml を加えて原液とし、これより 10, 30, 50 および 70 ppm の稀釈乳剤に調整した。無処理区は供試化合物を加えずに調整した。

なお、実用殺線虫剤 1,2-二臭化エタン、および

Rhabditis に対し著効のあった二、三の関連化合物も比較のため供試した。

結果と考察

サリゲニン環状フェニルチオノホスホン酸エステル 7 種を次式の経路に従って合成した。



類縁化合物サリゲニン環状チオノりん酸エステル類の合成に際しては、サリゲニンとチオノりん酸エステルジクロリドの反応のための脱塩化水素剤として、ピリジンは無効であり、カ性ソーダ水溶液を必要とした (小林ら, 1966) が、フェニルチオノホスホン酸ジクロリドは反応性が高く、ピリジンで反応が進行し、カ性ソーダを用いるよりも良好な結果を得た。類似の方法でサリゲニン環状シクロヘキシルホスホン酸エステルを得た。これらの物理定数、分析値および最終段階の環状化反応における収率を Table 1 に掲げる。

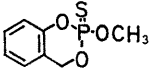
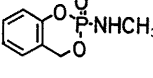
これら環状ホスホン酸エステル類の稲心枯線虫 (*Aphelenchoides besseyi* Christie) に対する殺線

Table 1. Yield, physical constant, and analytical data of saligenin cyclic phenylphosphonothionates.

No.	R	R'	Yield (%)	mp (°C)	n_D^{20}	Formula	C		H	
							Calcd.	Found	Calcd.	Found
1	—	—	59	39–40	—	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{PS}$	59.69	59.24	4.92	4.12
2	—	4'- CH_3	41	66–69	—	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{PS}$	60.87	60.67	4.71	4.87
3	—	3'- CH_3 , 4'- OCH_3	33	97–99	—	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{PS}$	58.81	58.69	4.94	5.07
4	—	2'- CH_3 , 4'- OCH_3	57	—	1.6085	$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{PS}$	58.81	59.31	4.94	5.36
5	6- CH_3	—	74	—	1.6180	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{PS}$	60.87	61.82	4.71	4.86
6	7- CH_3	—	26	43–44	—	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{PS}$	60.87	60.37	4.71	4.89
7	6-Cl, 8-Cl	—	73	—	1.6360	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{O}_2\text{PS}$	47.42	47.93	2.13	2.73
8			35	80–82	—	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{P}$	61.90	61.77	6.75	6.22

虫試験の結果を Table 2 に示す。関連化合物のうち自活性線虫 *Rhabditis* に顕著な効力を有するサリゲニン環状N-メチルりん酸アミドエステル (Eto *et al.*, 1965) と殺虫力の強い環状メチルチオノりん酸エステル (サリチオン) (Eto *et al.*, 1963) および土壌線虫防除に使用されている 1, 2-二臭化エタンの試験結果も比較のために示した。

Table 2. Nematocidal activity of saligenin cyclic phosphorus esters against *Aphelenchoides besseyi* Christie.

Compound No.	Mortality %		
	30 ppm	50 ppm	70 ppm
1	24.6	38.8	43.2
2	15.8	37.9	86.8
3	5.6	14.7	12.5
4	9.1	3.3	36.3
5	11.0	43.2	71.7
6	10.9	12.3	61.3
7	9.8	17.2	38.2
8	0.0	2.2	22.4
	2.3	21.0	70.1
	0.0	10.6	47.5
BrCH ₂ CH ₂ Br	13.8	16.7	17.8

サリゲニンの環状フェニルチオノホスホン酸エステル類には殺虫力があまりないにも拘らず、殺線虫作用を有することは Table 2 より明らかである。二臭化エタンは土壌中の燻蒸効果によって作用するものであるから、浸漬による本試験方法では十分な活性を示していないと考えられるが、*Rhabditis* に強い活性を示したサリゲニン環状 N-メチルりん酸アミドエステルよりも強力な活性を示すものがフェニルチオノホスホン酸エステル類に存在することは興味深い。サリゲニン核および、りんに直結したベンゼン核の一置換 (No. 2, 5, 6) によって殺線虫活性が上昇し、二置換 (No. 3, 4, 7) によって逆に活性低下を来すようである。このことは、サリゲニン環状りん酸エステル類の昆虫に対する活性が、サリゲニン核へのいかなる置換基の導入によっても低下すること (Eto *et al.*, 1968) と相異している。また、りん原子に直結したベンゼン核は殺線虫性に必要であり、シクロヘキシルホスホン酸エステル誘導体 (No. 8) には弱い活性しか認められない。試験した化合物中最も高い殺線虫活性を示したのは *p*-トリルチオノホスホン酸誘導体 (No.

2) (2-*p*-トリル-4 H-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホリン-2-スルフィド) であるが、これは殺虫性関連化合物サリチオンよりも高い活性を有しており、化学構造と殺線虫活性との関係は殺虫性との関係と著しく異なっている。なお、抗フィラリヤ作用と構造の関係は殺線虫活性のそれと比較的似ており、化合物 No. 2 に強い抗フィラリヤ作用が認められている (大島, 1971)。

従来、土壌線虫防除には臭化メタン、二臭化エタン、二塩化プロペンと二塩化プロパンの混合物 (D-D) 等の燻蒸剤が用いられていたが、最近に至り、有機りん系殺線虫剤が数種開発されてきた (Eto, 1974)。これらりん剤の作用機構はコリンエステラーゼの阻害と考えられるが、上記の結果と、サリゲニン環状フェニルチオノホスホン酸エステルが、そのりん酸メチルアナログに比して昆虫のコリンエステラーゼに対しては比較的弱い阻害活性しか有しないこと (Eto *et al.*, 1963 a) とを考えあわせると、線虫のコリンエステラーゼは昆虫のそれとは性質を異にすると推察される。なお、動物寄生線虫である回虫 (*Ascaris lumbricoides* L.) にはチオノ型有機りん剤の酸化的脱硫による活性化機構が欠除していると考えられている (Knowles and Casida, 1966) が、稲心枯線虫ではチオノ型が有効であり、活性化機構の存在を示している。

要 約

サリゲニン環状フェニルチオノホスホン酸エステル類数種を合成し、稲心枯線虫に対する効果を検討した。2-*p*-トリル-4 H-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホリン-2-スルフィドが最も強い殺線虫活性を示し、類縁化合物の殺虫剤サリチオンおよび *Rhabditis* に対し著効を有する 2-メチルアミノ-4 H-1, 3, 2-ベンゾジオキサホスホリン-2-オキシドよりも優れていた。

文 献

- Eto, M. 1972 Relation of chemical structure to biological activity of saligenin cyclic phosphorus esters. In "Pesticide Chemistry," Vol. 1, ed. by A. S. Tahori, Gordon & Breach Science, London, pp. 311-323
- Eto, M. 1974 *Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry*. CRC Press, Cleveland, pp. 301-304
- Eto, M., T. Eto and Y. Oshima 1962 Pesticidal activities of some cyclic phosphorus esters. *Agr. Biol. Chem.*, 26: 630-634
- Eto, M., K. Hanada, Y. Namazu and Y. Oshima

- 1963a The correlation between antiesterase activity and chemical structure of saligenin cyclic phosphates. *Agr. Biol. Chem.*, **27**: 723-727
- Eto, M., Y. Kinoshita, T. Kato and Y. Oshima 1963b Saligenin cyclic methyl phosphate and its thiono analogue: new insecticides related to the active metabolite of tri-*o*-cresyl phosphate. *Nature*, **200**: 171-172
- Eto, M., K. Kishimoto, K. Matsumura, N. Oshita and Y. Oshima 1966 Studies on saligenin cyclic phosphorus esters with insecticidal activity. IX. Derivatives of phosphonic and phosphonothionic acids. *Agr. Biol. Chem.*, **30**: 180-184
- Eto, M., K. Kobayashi, T. Kato, K. Kojima and Y. Oshima 1965 Saligenin cyclic phosphoramidates and phosphoramidothionates as pesticides. *Agr. Biol. Chem.*, **29**: 243-248
- Eto, M., K. Kobayashi, T. Sasamoto, H. M. Cheng, T. Aikawa, T. Kume and Y. Oshima 1968 Studies on saligenin cyclic phosphorus esters with insecticidal activity. XII. Insecticidal activity of ring-substituted derivatives. *Botyu-Kagaku*, **33**: 73-77
- Gottlieb, H. B. 1932 Sulfur addition with the aid of thiophosphoryl chloride and the catalysis of triaryl thiophosphate formation. *J. Am. Chem. Soc.*, **54**: 748-750
- Kinner, A. M. and E. A. Perren 1952 Formation of organophosphorus compounds by the reaction of alkyl chlorides with phosphorus trichloride in the presence of aluminum chloride. *J. Chem. Soc.*, **1952**: 3437-3445
- Knowles, C. O. and J. E. Casida 1966 Mode of action of organophosphate anthelmintics. Cholinesterase inhibition in *Ascaris lumbricoides*. *J. Agr. Food Chem.*, **14**: 566-572
- 小林 健・江藤守総・平井里子・大島康義 1966 殺虫性サリゲニン環状リン酸エステルの研究 (第11報) 2-置換-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfides の改良合成法. *農化*, **40**: 315-317
- Kosolapoff, G. M. 1958 *Organophosphorus Compounds*. John Wiley & Sons, New York, pp. 43-46
- 大島康義 1970 私信
- 大島康義 1971 私信
- Protopopov, I. S. and M. Y. Kraft 1964 O re-akchii efirov fenolov s trekhkhloristym fosforom. II. Vzaimodeistvie dimetilovogo efira rezortsina s trekhkhloristym fosforom. *J. Obs. Khim.*, **34**: 1446-1449

Summary

Several saligenin cyclic phenylphosphonothionates were synthesized and examined for nematocidal activity against *Aphelenchoides besseyi* Christie. 2-*p*-Tolyl-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide was the strongest nematocide in the tested compounds including the analogous insecticide salithion (2-methoxy-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-sulfide) and 2-methylamino-4H-1,3,2-benzodioxaphosphorin-2-oxide which has been evaluated to be an effective nematocide against *Rhabditis*.