

Title	Molecular Structure and Insecticidal Activity of Lindane Analogs(Abstract_要旨)
Author(s)	Kiso, Makoto
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	1976-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2433/221100
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

氏名	木曾真 きそまこと
学位の種類	農学博士
学位記番号	農博第223号
学位授与の日付	昭和51年3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	Molecular Structure and Insecticidal Activity of Lindane Analogs (リンデン類縁化合物の分子構造と殺虫活性)
論文調査委員	(主査) 教授 中島 稔 教授 石井象二郎 教授 井上雄三

論文内容の要旨

リンデン (BHC の γ 異性体) は BHC の立体異性体の中で特異的に強い殺虫活性を有する化合物であり、昆虫の中樞神経系のシナプス前膜に作用して異常な神経興奮を誘起する。本論文はリンデンの立体構造を保持したままで、その塩素原子のいくつかを他の置換基でおきかえたりリンデン類縁体を合成し、昆虫体内における代謝を検討し、さらに類縁化合物の物理化学的性質と殺虫活性との相関を系統的に解析して、リンデンの分子レベルにおける作用機構について研究した成果をとりまとめたものである。

(1) リンデン類縁化合物の合成

リンデンの一つまたはそれ以上の塩素原子を、水素、塩素以外のハロゲン、メチル、アルコキシ、メチルチオなどの原子または原子団でおきかえた35種類のリンデン類縁体を合成した。これらの化合物は主としてベンゼンの部分的塩素付加反応により合成したベンゼンテトラクロリドを出発物質として、4系統の経路をへて合成した。その際 triphenyl phosphite dichloride を用いた塩素化反応や、Diels-Alder 反応を利用した合成法などについて詳細な検討を加えた。また合成したリンデン類縁体の多くは文献未記載のもので、それらの立体構造を核磁気共鳴スペクトル法により確定した。

(2) 殺虫活性と代謝

殺虫活性を正しく評価するためには、薬物の昆虫体内移行時における代謝の寄与を考慮する必要がある。リンデン類縁化合物のように脂溶性の高い化合物に対しては、ミクロゾームの酸化酵素系 (MFO) がその解毒に大きな役割を演じているものと思われる。そこで供試昆虫として、アカイエカ、イエバエ、チャバネゴキブリを用い、胸部点滴法によりアカイエカとイエバエは24時間後の、チャバネゴキブリは72時間後の死虫率を記録し、常法により LD_{50} 値を求めた。また MFO の阻害剤であるピペロニルブトキシド (p. b.) を用い、薬剤単独の場合と p. b. を併用した場合の殺虫活性の変動を比較検討し、代謝の殺虫活性に及ぼす寄与の指標として SR 値 = LD_{50} (単独) / LD_{50} (p. b. 併用) を求めた。その結果、アカイエカに対する SR 値は1.3~2.2の低い値を示し、チャバネゴキブリもメチルチオ体を除けば全般的に低い値

を示した。しかしイエバエの場合は、化合物の構造の変化にともなって SR 値に顕著な変動がみられた。とくにアルコキシ基、メチルチオ基およびメチル基をもつ化合物は大きい SR 値 (31~120) を示し、MFO に対して高い感受性をもつことがわかった。

つぎに MFO による代謝物の構造を確定し、その代謝量と殺虫活性との関係を検討するため、イエバエとチャバネゴキブリの腹部から調製したマイクロゾーム画分を用いて *in vitro* の代謝実験をおこない、各代謝物は ECD ガスクロマトグラフ法により同定、定量した。その結果、アルコキシ基はヒドロキシ基に、メチルチオ基はスルフォキシド基に、メチル基はヒドロキシメチル基にそれぞれ変換され、またイエバエ MFO はチャバネゴキブリにくらべて30~50倍も高い代謝活性を示した。

(3)分子構造と殺虫活性

35種類のリンデン類縁化合物について置換基の変化にともなう殺虫活性の変動を比較検討した結果、メゾ型類縁体は全般的に高い殺虫活性を有し、同じ置換基をもつ dl 型よりも強い殺虫活性を示した。これに反して dl 型は置換基の種類によりその殺虫活性に顕著な変動を示した。種々の物理化学的定数を用いた解析の結果、メゾ型の活性の変動はメゾ位の置換基の疎水性と関係があり、dl 型では dl 位の置換基の立体因子にもとづくものと考えられる。また親水性の置換基をもつ類縁体の殺虫活性は微弱か不活性であった。

論文審査の結果の要旨

BHC の分子構造は単純であり、特別な官能基をもたない中性分子であるが、現在知られている7種類の立体異性体の中でリンデンだけが特異的に強い殺虫力をもっている。このように顕著な立体特異的殺虫機構については今もなお全く不明である。

著者はリンデンの立体構造を保持したままで、その塩素原子のいくつかを他の置換基でおきかえたリンデン類縁体の合成を試み、塩素化反応やアルキル基の導入反応などを詳細に検討して、35種類の類縁化合物を合成し、これら新化合物の立体構造を核磁気共鳴スペクトル法により確定した。

つぎにアカイエカ、イエバエ、チャバネゴキブリを供試昆虫として、合成した類縁化合物の殺虫試験をおこない、リンデンと同等あるいはより強い殺虫力をもつ化合物が存在することをみつけた。さらに殺虫活性を正しく評価するために、薬物の生体内移行時における代謝の寄与を重視し、マイクロゾーム酸化酵素系の阻害剤であるピペロニルブトキシドを併用して殺虫活性の変動を調べた。その結果、アカイエカやチャバネゴキブリでは代謝の寄与は少なかったが、イエバエでは分子構造の変化にともなって顕著な活性の変動が認められた。また *in vitro* の代謝実験により代謝物の構造を確認し、イエバエがチャバネゴキブリにくらべて30~50倍も高い代謝活性を有することを実証した。

まとめとして35種類のリンデン類縁化合物の化学構造と殺虫活性との相関について定量的な解析をおこない、置換基の物理化学的性質、とくに dl 位置の置換基の立体的因子が殺虫活性に大きい影響をもつことを明らかにした。

このように本論文は多くのリンデン類縁化合物を合成して、その分子構造と殺虫活性の相関について数多くの新知見を加え、殺虫剤の作用機構の解明に寄与したもので、農業化学の進歩に貢献するところが大

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。