

論文内容の要旨

博士論文題目 新規殺虫剤ベンズピリモキサンの開発に関する研究
(Study on development of a novel insecticide,
benzpyrimoxan)

氏名 佐藤 英孝

(論文内容の要旨)

第一章では、緒言として農薬が農作物の増産と生産性向上に重要な役割を果たしてきたことや新規農薬に求められる性能について述べ、天然物、医薬品、農薬等に含まれる種々の生物活性が知られている複素環化合物、特にピリミジン環に着目した農薬探索研究をおこなうことを述べた。

第二章では、トビイロウンカの幼虫に対して活性を示したピリミジン誘導体を見出した。幼虫に対する作用効果の結果より、新規薬剤候補化合物は新しい作用性を有する可能性を示した。第三章から第五章では、リード化合物の散布効果持続性が高くないことを克服するため、屋外での低光安定性および低分子量に基づく高揮発性を問題点として提起し、これらの課題を克服した候補化合物の探索研究を実施した。まず、リード化合物の分子構造の中で、光吸収性を持つと考えたビアリアル部位へ種々の置換基を導入した物質を合成し、より短波長光しか吸収しない候補化合物を発見、光安定性を改善した。この候補化合物が依然として高揮発性を有していたため、様々な骨格の化合物を合成、散布効果持続性を試験し、最終的にピリミジン核にアセタール部位を導入することで揮発性の低減化に成功した。ここで見いだされた新規候補化合物が依然として高い殺虫活性を維持していることも確認した。第六章では、ベンズピリモキサンが既存剤に対し抵抗性を発達させたウンカ類の個体群にも高い効果を示し、また、セイヨウミツバチ等の有用昆虫やカスミカメ等の天敵等の非標的昆虫に対する影響が小さく、環境中で適度な分解性を有し、環境生物及び哺乳類に対する各種安全性試験においても問題となる影響が見られなかったことについて述べた。

第七章では、本研究の成果について総括した。本研究で生み出された薬剤は、新規の作用機構を有すると考えられ、後続の薬剤開発への新しい指針を当てであるものである。本研究により、今後の農薬創出への新たなアプローチとなり得ると結論付けている。

(論文審査結果の要旨)

佐藤英孝氏は、ピリミジン誘導体による新規農薬創出を目的とした開発研究について博士論文としてまとめている。

同氏は、複素環化合物、特にピリミジン誘導体に焦点を当て新規農薬創出の探索研究を開始し、トビイロウンカの幼虫に対して殺虫活性を示すシード化合物を見出した。本化合物を処理された幼虫は脱皮時に死亡し、その作用症状は既存の脱皮阻害剤とは異なり新規の作用機構を有すると推察された。トビイロウンカ防除剤を探索のターゲットとして研究を進めた結果、殺虫活性発現には1位窒素原子が必須であり、且つ、両隣に置換基がなく空間が必要であることが重要であることを明らかにした。さらに置換基を精査することによりシード化合物から100倍程度殺虫活性が向上したリード化合物を見出した。次に、新規農薬に求められる散布効果の持続性の点で、上記リード化合物が対照剤であるブプロフェジンより大きく劣ることが判明した。十分な殺虫活性水準にあるリード化合物の散布効果が持続しない要因として光安定性および揮発性を挙げ、それらを解消する新たな農薬分子をデザインした。その結果、フェニルピリミジン誘導体と同等の殺虫活性を示し、且つ、光安定性が改善したオキシメチレン体を見出すことに成功した。しかしながら、その効果持続期間はブプロフェジン対比で十分ではなかったため更なる検討を実施した。さらに、薬剤の蒸気圧が散布効果持続性の向上に大きく関与する点に着目し、種々の置換基を導入したピリミジン環を母骨格とした候補化合物を合成、その散布効果持続性を調査し、最終的にアセタール基が持続的な散布効果をもたらすことを見出した。その後の全体の最適化を経て、トビイロウンカに対して最も高い散布効果を示したジオキサニル基を有するベンズピリモキサンを創出することに成功した。

以上より、本論文ではピリミジン誘導体の探索研究により新規殺虫剤ベンズピリモキサンを創製し、化合物の選抜過程において化学構造と安定性に関する知見を得ている。佐藤氏の研究成果は、新規農薬の開発研究において、探索初期から後期までの幅広い探索フェーズに利用が期待できる。これは創薬化学的、学術的にも物質科学への発展に大きく貢献するものである。よって、審査員一同は、本博士論文が博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。