

学会賞受賞論文

(業績賞)

殺虫剤アセタミプリドの開発

高橋 英光, 高草 伸生, 鈴木 順次, 岸本 孝

日本曹達株式会社小田原研究所

Development of a New Insecticide, Acetamiprid

Hidemitsu TAKAHASHI, Nobuo TAKAKUSA, Junji SUZUKI and Takashi KISHIMOTO

Odawara Research Center, Nippon Soda Co., Ltd., Takada, Odawara 250-0280, Japan

はじめに

アセタミプリドは日本曹達(株)が開発した園芸, 畑作物用殺虫剤で, 他のネオニコチノイド系剤が高活性を示す半翅目害虫, アザミウマ目害虫のみならず, 鱗翅目害虫などにも優れた効力を有する総合殺虫剤である。

農作物を加害する害虫は多種にわたっており, 近年コナガ, アブラムシ類を始め多くの害虫種で抵抗性の発達が問題となっている。特にコナガは抵抗性の発達が早く有効薬剤が不足している状況であり, 抵抗性の発達を防ぐ意味でも作用機作の異なる薬剤の開発が望まれている。また, ミナミキイロアザミウマ, ミカンキイロアザミウマなどのアザミウマ目, タバココナジラミ, オンシツコナジラミなどのコナジラミ類など海外からの侵入害虫は有効な薬剤が少なく, その防除に苦慮しているのが現状である。また, 環境問題は重要なテーマとなっており, 環境にやさしい防除手段が望まれている。

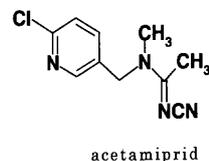
このような状況下, われわれは新規殺虫剤の探索にあたり, 難防除害虫に対する効力が高く, 環境に対して低負荷であることに加え, 既存剤と交差抵抗性を示さない薬剤の創製を目標として, 研究を行った。

研究の経緯

殺虫剤のリード化合物の探索に当たり, Shell社のnithiazin¹⁾が従来の主要殺虫剤とは異なる作用機作を有することに着目した。本剤は各種の害虫に速効的な活性を示したが, 残効が短いことが大きな欠点であった²⁾。その後, 本系統と推察される化合物に関する特許が日本バイエル社より出願された³⁾。それらの化合物がアブラムシ類やウンカ・ヨコバイ類などの半翅目害虫に対して高い殺虫活性を

示し, しかも浸透性に優れるという特性に着目した。これらの化合物が半翅目害虫には卓効を示すものの鱗翅目害虫には比較的活性が弱いことに着目し, 鱗翅目害虫にも高活性を示す化合物の探索を目標に合成展開した。その殺虫スクリーニングにおけるチャバネゴキブリの注射法による試験で, シアノイミノ系化合物が, 殺虫活性に比較して強い興奮症状を示すことに着目し, その後の最適化を目指した合成展開によりアセタミプリドを選抜した⁴⁻⁸⁾。

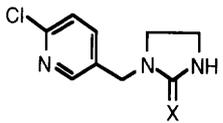
アセタミプリドは, 1989年に合成され, 約2年間の社内における評価試験のあと, 1991年に開発を決定した。1992年より日本植物防疫協会の委託試験にかけられ, 1995年11月に日本における登録を取得し, 直ちに販売を開始した。海外においても, 大型殺虫剤として果樹, 野菜, 棉などの害虫を対象に開発が進められており, 1998年3月現在10カ国以上で登録を取得している。



化学構造と生物活性

有望殺虫骨格を探索する中で, まず, イミダゾリジントウのX部がニトロメチレン, ニトロイミノ及び, シアノイミノ体のアワヨトウ, ワタアブラムシに対する効力およびチャバネゴキブリに対する注射法による興奮症状の強さを比較した。これらの化合物の中で, シアノイミノ体はアワヨトウやワタアブラムシに対する活性は強くないものの, チャバネゴキブリに強い興奮症状を示すことに着目した。

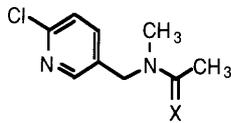
Table 1 Insecticidal activity of compounds related to acetamiprid.



X	≥LC ₉₀ (ppm)		Excitation* (Injection)
	<i>P. separata</i> ^{a)}	<i>A. gossypii</i> ^{b)}	
=CHNO ₂	8	0.12	+
=NNO ₂	31	0.5	+
=NCN	>125	0.5	++

^{a)} Leaf dipping method, second instar larvae. ^{b)} Spraying method, first instar nymph. **Blattella germanica*.

Table 2 Insecticidal activity of acetamiprid derivatives.



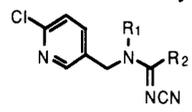
X	≥LC ₉₀ (ppm)		Excitation* (Injection)
	<i>P. separata</i> ^{a)}	<i>A. gossypii</i> ^{b)}	
=CHNO ₂	125	8	+
=NNO ₂	>125	0.5	-
=NCN	8	0.12	++

^{a)} Leaf dipping method, second instar larvae. ^{b)} Spraying method, first instar nymph. **Blattella germanica*.

次に、イミダゾリジン環が開いたような構造を有し、2つのNのうちの1つがとれたタイプで、まず最初に合成されたニトロメチレンタイプ化合物が、活性的には強くなかったが、このようなタイプでも活性を示すことが分かった。この構造が特徴的であったことと、イミダゾリジン環タイプのシアノ基で置換された化合物に強い興奮症状が認められたことから、本タイプでのシアノイミノ体が合成され、鱗翅目害虫であるアワヨトウにも高活性が認められた。(Table 1, 2) さらに最適化を目指した合成展開で、Table 3に示した一般式でR₁、R₂部分の違いによる活性を比較すると、コナガに対してはR₁部分、R₂部分ともメチル基の化合物が最も優れ、アルキル鎖が長くなっても、短くなっても活性は低下した。ワタアブラムシにはアルキル鎖長が短い場合に活性が高く炭素数3以上になると活性は低下し、フェニル基ではかなり劣った。X部分については、フェニル基では活性は低く、ピリジン環及びチアゾール環において高活性が認められた。ピリジン環では3位置換が最も高活性で、2位あるいは4位置換では活性が劣った。さらに、3位ピリジン環上の6位にクロル基が置換した化合物は、無置換体に比べコナガ、ワタアブラムシの両害虫に著しい活性差を示した (Table 4)。

本化合物は鱗翅目剤として、低濃度活性的にはやや不十

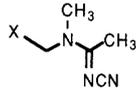
Table 3 Insecticidal activity of acetamiprid derivatives.



R ₁	R ₂	LC ₅₀ (ppm)	
		<i>P. xylostella</i> ^{a)}	<i>A. gossypii</i> ^{b)}
H	CH ₃	346	0.05
CH ₃	H	>500	0.2
CH ₃	CH ₃	19	0.056
CH ₃	CH ₃ CH ₂	100	0.14
CH ₃	(CH ₃) ₂ CH	>500	0.2
CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃	>500	0.82
CH ₃ CH ₂	CH ₃	437	0.07
CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	>500	14
FCH ₂	CH ₃	73	0.058
ClCH ₂	CH ₃	>500	1.5
CH ₃	CHF ₂	>500	14
	CH ₃	>500	>125

^{a)} Leaf dipping method, second instar larvae. ^{b)} Spraying method, first instar nymph.

Table 4 Insecticidal activity of acetamiprid derivatives.



X	LC ₅₀ (ppm)	
	<i>P. xylostella</i> ^{a)}	<i>A. gossypii</i> ^{b)}
	>500	44
	>500	81
	>500	0.62
	>500	5.5
	19	0.056
	>500	0.76
	298	2.0
	35	0.34

^{a)} Leaf dipping method, second instar larvae.

^{b)} Spraying method, first instar nymph.

分な面もあったが、発現症状が特徴的であったことと、第一のターゲットと考えていた鱗翅目害虫で特長が認められたことから、大きな可能性を秘めていると考え、さらに差別化のための各種の研究を行った。その結果、本化合物をアセタミプリドとして開発することができた^{5,9,10)}。

名称および性状

一般名: アセタミプリド (acetamiprid, ISO)

商品名: モスピラン® (Mospilan®)

化学名: (E)-N¹-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-N²-シアノ-N¹-メチルアセトアミジン

分子式: $C_{10}H_{11}ClN_4$

分子量: 222.68

外観: 白色結晶

融点: 101.0~103.3°C

蒸気圧: $<1.0 \times 10^{-6}$ Pa (25°C)

溶解度: 水, 4250 mg/l. アセトン, エタノール, ジクロロメタン, クロロホルム, アセトニトリル, THFなどに易溶

分配係数: $\log P_{ow}$ 0.80

アセタミプリドの合成

アセタミプリドは、オルソエステルにシアノアミドを反応させ高収率で誘導される N-シアノイミデートと二級アミンにより直接合成される。また、N-シアノイミデートと一級アミンから得られるアミジンをアルキル化することによっても、容易にかつ高収率で合成することができる^{9,10} (Fig. 1).

アセタミプリドの生物活性と作用

殺虫スペクトル

アセタミプリドは、ネオニコチノイド系化合物が一般に高活性を示すアブラムシ類、コナジラミ類、カイガラムシ類などの半翅目害虫やアザミウマ目害虫のみならず、鱗翅目害虫にも優れた活性を有することを特徴する。

鱗翅目害虫であるコナガ幼虫には LC_{50} 値 4.4 ppm で、ナシヒメシンクイ、モモシンクイガの卵に対して各々 LC_{50} 値 3.1 ppm, 2.8 ppm を示す。その他、シロアリにも優れた活性を示す。また、ミツバチに対する悪影響が少ないのも大きな特長である (Table 5).

作用特性と防除効果

室内試験において、それぞれの薬剤に潜在する特長を見だし、作用特性を明らかにすることは、圃場における実用場面を適確かつ効率的に見いだすためには非常に重要で

ある。

まず、鱗翅目害虫であるコナガに対する効力を各発育ステージ別に比較すると、1 齢幼虫には LC_{50} 値が 4.4 ppm で、3 齢、4 齢幼虫に比べ高活性を示す。卵や成虫にも比較的高い効力を示すが、蛹には不十分な活性である (Table 6).

また、アセタミプリドは既存殺虫剤に抵抗性の発達したコナガやアブラムシにも感受性系統と大差のない活性を示すことが確認されている (Table 7).

次に、キャベツ苗の根部を希釈液に漬し、葉部でのコナガ 1 齢幼虫に対する殺虫活性を調べたのが Table 8 であるが、アセタミプリドの LC_{50} 値は 0.73 ppm (24 時間浸漬) と低濃度で活性を示す。アブラムシに対する浸透活性はさらに低濃度で認められる (Table 9).

Table 5 Insecticidal spectrum.

Species	Stage ^{a)}	LC_{50} (ppm)
Hemiptera		
<i>Aphis craccivola</i>	Mix	0.19
<i>Aphis gossypii</i>	N1	0.056
<i>Aphis spiraeicola</i>	N1	0.17
<i>Myzus persicae</i>	N1	0.21
<i>Brevicoryne brassicae</i>	N1	0.039
<i>Ropalosiphum padi</i>	Mix	0.032
<i>Bemisia tabaci</i>	E	4.8
<i>Planococcus citri</i>	N1	1.8
Lepidoptera		
<i>Carposina niponensis</i>	E	2.8
<i>Grapholita molesta</i>	E	3.1
<i>Mamestra brassicae</i>	L2	13
<i>Plutella xylostella</i>	L1	4.4
<i>Spodoptera litura</i>	L1	9.6
Thysanoptera		
<i>Thrips palmi</i>	A	3.4
Isoptera		
<i>Reticulitermes speratus</i>	A	0.16
Hymenoptera		
<i>Apis mellifera</i>	A	>200

^{a)} E: egg, N: nymph, L: larva, A: adult.

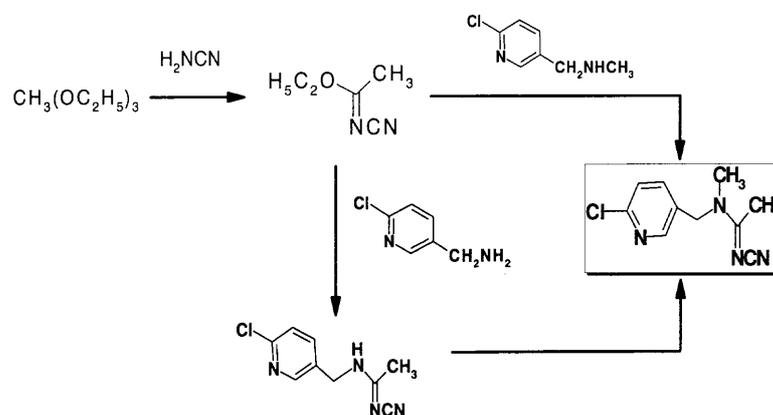


Fig. 1 Synthesis of acetamiprid.

Table 6 Susceptibility of *P. xylostella* to acetamiprid at various developmental stages.

Compound	LC ₅₀ (ppm)						
	Egg ^{a)}	Larval instar ^{b)}				Pupa ^{a)}	Adult ^{b)}
		1st	2nd	3rd	4th		
Acetamiprid	17	4.4	19	35	32	>500	52
Acephate	>500	11	29	28	43	>500	110
Benfuracarb	24	20	23	24	21	>500	—

^{a)} Dipping method. ^{b)} Cabbage leaf dipping method. ^{c)} Spraying method.

Table 7 Activity of acetamiprid against resistant aphids.

Compound	<i>Myzus persicae</i> LC ₅₀ (ppm)			
	Kochi	Wakayama	Tokushima	Odawara (S)
Acetamiprid	0.29	1.1	3.9	0.21
Acephate	140	190	76	16
Pirimicarb	>500	>500	>500	8.7
Cypermethrin	81	>500	3.5	0.47

Compound	<i>Aphis gossypii</i> LC ₅₀ (ppm)	
	Shizuoka	Odawara (S)
Acetamiprid	0.069	0.056
Malathion	2.2	2.0
Methomyl	2.2	0.64
Cypermethrin	>500	0.21

Table 8 Systemic activity of acetamiprid against *P. xylostella* by root dipping method.

Compound	LC ₅₀ (ppm) ^{a)}	
	24 hr	72 hr
Acetamiprid	0.73	0.31
Acephate	6.2	1.8
Benfuracarb	4.3	1.8

^{a)} Determined from the mortality on the third day after release of the insect at the indicated day.

Table 9 Systemic activity of acetamiprid against aphids by root dipping method.

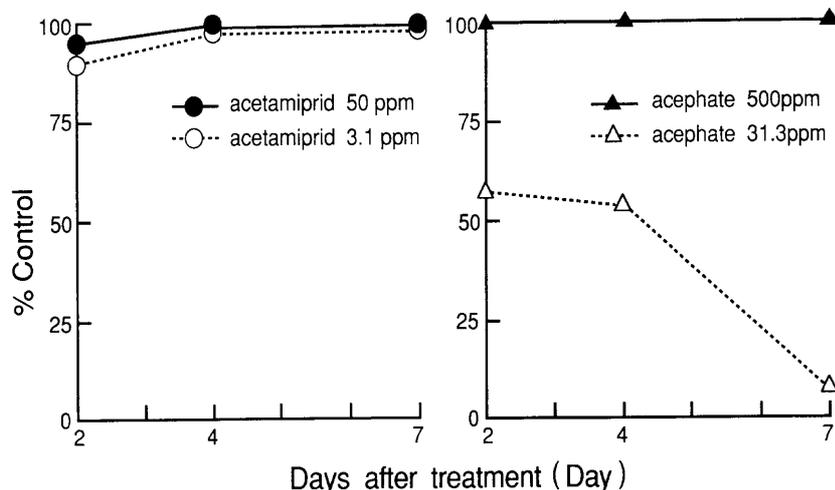
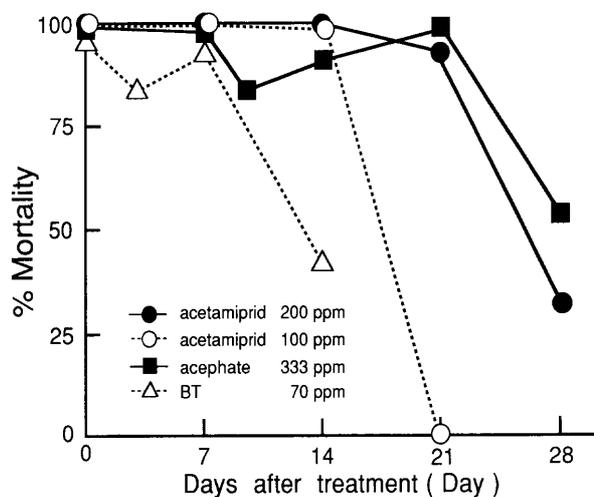
Compound	LC ₅₀ (ppm)		
	Cucumber <i>A. gossypii</i>	Eggplant <i>M. persicae</i>	Radish <i>M. persicae</i>
Acetamiprid	0.019	0.031	0.023
Acephate	2.1	0.71	1.2
Benfuracarb	0.5	0.86	1.6

Fig. 2はポット植えの10葉期キャベツの葉表のみに散布処理した時の葉裏に寄生するモモアカアブラムシに対する効力を検定したものである。アセタミプリド処理区では、

3.1 ppmでも処理7日後にはほぼ100%の殺虫率に達している。この浸達活性により散布ムラ条件下でも有利に作用し、葉の内部に棲息する潜葉性の害虫にも効力が期待される。

Fig. 3は、ポット植えキャベツに薬液散布後温室内に放置し、経時的にキャベツ葉を切り取り、コナガ2齢幼虫に対する効力を検定したものであるが、アセタミプリドは、200 ppmで散布21日後まで、100 ppmでも散布14日後まで90%以上の殺虫率を示す。ワタアブラムシにも、50 ppmで散布14~21日後まで残効を示すことが確認されており、アセタミプリドは適度な残効力を有すると判断された。

上記の殺虫スペクトル、作用特性を基に適用場面を探索した結果、葉菜類ではアブラムシ類以外にコナガ、アオムシなどの鱗翅目害虫にも有効であることが分かった¹¹⁾。コナガ、アオムシでは、アセタミプリドが若齢幼虫に高活性を示すことと、浸透移行殺虫力が高いことから、粒剤化することによってより実用性の高い処理法を見いだすことができた¹²⁻¹⁴⁾。粒剤は降雨や土壌の性質に左右されにくくするため徐放性のものを出した。果菜類ではアブラムシ類、コナガラミ類などの半翅目害虫、アザミウマ目害虫に卓効を示すばかりでなく、アセタミプリドを散布した翌日でもミツバチやマルハナバチの導入が可能であることが本剤の

Fig. 2 Translaminar activity in cabbage leaf against *M. persicae* (1992).Fig. 3 Residual activity by foliar application against the third instar larvae of *P. xylostella* (Cabbage, Greenhouse).

差別化をもたらした。

果樹では、鱗翅目害虫に対する活性が強いことと、殺卵活性、浸透性が優れることから、モモシクイガ、ナシヒメシクイなどのシクイムシ類、キンモンホソガ、ミカンハモグリガなどのハモグリガ類に卓効を示すことを見出した。コナカイガラムシ類を始めとしたカイガラムシ類にも実用性が高い。カンキツのゴマダラカミキリには成虫に対する直接的な殺虫力ばかりでなく、後食（成虫による食害）も抑制する。

茶害虫では、チャノキイロアザミウマ、チャノミドリヒメヨコバイに加え、潜葉性鱗翅目害虫のチャノホソガに実用性が高いことが特徴となった (Table 10)。

作用機作

イェバエ頭部のニコチン様アセチルコリンレセプターに対する $[^3\text{H}]\alpha$ -ブングロトキシンの結合阻害試験で、アセタミプリドは K_i 値 $3.2 \times 10^{-6} \text{ M}$ を示した (Fig. 4)。

Table 10 Applicable insect pests of acetamidrid.

Crops	Insects
Vegetables	<i>Aphis gossypii</i> <i>Aulacorthum solani</i> <i>Myzus persicae</i> <i>Bemisia tabaci</i> <i>Trialeurodes vaporariorum</i> <i>Plutella xylostella</i> <i>Pieris rapae</i> <i>Thrips palmi</i> <i>Frankliniella occidentalis</i> <i>Epilachna vigintioctopunctata</i>
Fruits	<i>Aphis citricola</i> <i>Toxoptera citricidus</i> <i>Hyalopterus pruni</i> <i>Nippolachnus piri</i> <i>Planococcus citri</i> <i>Pseudococcus comstocki</i> <i>Arboridia apicalis</i> <i>Carposina niponensis</i> <i>Grapholita molesta</i> <i>Stathmopoda masinissa</i> <i>Phyllonorycter ringoniella</i> <i>Lyonetia prunifoliella</i> <i>Phyllocnistis citrella</i> <i>Anoplophora malasiaca</i> <i>Oxycetonia jucunda</i> <i>Scirtothrips dorsalis</i> <i>Ponticulothrips diospyrosi</i>
Tea	<i>Empoasca onukii</i> <i>Caloptilia theivora</i> <i>Scirtothrips dorsalis</i>

ワモンゴキブリの巨大神経を用いた電気生理試験では、アセタミプリドの 10^{-5} M 処理後まもなく、スパイクが激しくなり、その後自発放電が消失する。ここで電気刺激を与えると、シナプス伝達はブロックされているが、軸索伝達では正常な反応を示すことが分かる。

症状観察や上記の結果よりアセタミプリドは、イミダクロプリド^{15,16)}と同様ニコチン様アセチルコリンレセプター

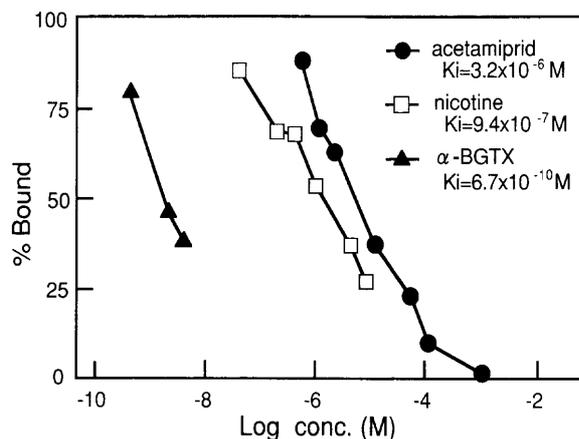


Fig. 4 Inhibition of [³H]α-BGTX binding to housefly head membrane preparation.

にアゴニストとして作用すると考えている^{17,18)}。

安全性

人畜毒性

アセタミプリドの有効成分は劇物に相当し、水溶剤(20%)は劇物であるが、粒剤(2%)は普通物扱いとなる。刺激性(眼、皮膚)は原体、20%水溶剤、2%粒剤とも認められず、皮膚感作性も認められない。また、亜急性毒性および慢性毒性試験より安全性の高い薬剤であることが確認されている。

おわりに

アセタミプリドの開発をふりかえってみると、探索研究においては、目標を鱗翅目害虫に置いたこと、合成展開においては化学構造の独自性を重視したこと、さらには症状の観察が適確に行われたことが特徴ある化合物の創製につながったと思われる。合成展開して行く中で、活性の強い方向へ展開されることが多いが、活性の強さよりも特徴を求めたことが好結果をもたらしたと思われる。

実用場面の探索では、作用性や殺虫スペクトルにおける特長と弱点を適確に把握し、弱点が問題にならない使用場面を追及したことが差別化につながったと思われる。鱗翅目害虫の発育ステージの進んだ幼虫や大型鱗翅目害虫には活性の強さでは十分とは言えない中で、浸透性や殺卵活性などの作用性面における特長によりハモグリガ類やシンクイムシ類などの害虫に卓効を有することを見いだすことができた。また、葉菜類の害虫であるコナガ、アオムシでは若齢幼虫に対する効力によって防除可能な粒剤により実用性を高めることができた。粒剤においては徐放性にしたことが環境条件に左右されにくい安定した効力につながった。

アセタミプリドは現在、日本においては約30作物における、各種の害虫で登録を取得しているが、さらに、処理方

法や適用害虫の拡大を目指した検討が行われており、今後さらに適用幅が拡大すると予想される。また、海外においても登録を取得した国が増加しつつある。アセタミプリドが大型殺虫剤として成熟していくことを期待したい。

アセタミプリドは社内外の多くの人たちの努力と協力により開発された。開発上市にあたり、多大のご指導とご支援をいただいた日本植物防疫協会ならびに各試験機関の諸先生方に厚くお礼申し上げます。

引用文献

- 1) S. B. Soloway, A. C. Henry, W. D. Kollmeyer, W. M. Padgett, J. E. Powell, S. A. Roman, C. A. Tiemans, R. A. Corey & C. A. Horne: "Advance in Pesticide Science," Vol. 2, Pergamon Press, p. 206, 1978
- 2) M. Harris, R. N. Price, J. Robinson, T. E. May: *Proc. Brit. Crop Conf.-Pests & Diseases* 115 (1986)
- 3) 塩川紘三・坪井真一・利部伸三・盛家晃一: 特開昭60-172976
- 4) H. Takahashi, J. Mitsui, N. Takakusa, M. Yamada, H. Yoneda, J. Suzuki, K. Ishimitu, & T. Kishimoto: *Proc. Brit. Crop Conf.-Pests & Diseases* 89 (1992)
- 5) 松田達彦: 日本農薬学会第20回大会講演要旨集, p. 39, 1995
- 6) 山本 出: 植物防疫 **50**, 240 (1996)
- 7) 松田達彦・高橋英光: 植物防疫 **50**, 248 (1996)
- 8) M. Matsuda & H. Takahashi: *Agrochem. Jpn.* **68**, 20 (1996)
- 9) 岸本 孝・鈴木順次・石光圭一・満井 順・岩佐孝男・山本敦司・高草伸生: 日本農薬学会第18回大会, p. 39 (1993)
- 10) 岸本 孝・鈴木順次・石光圭一・満井 順・岩佐孝男・高草伸生: 日本農薬学会研究会, p. 44 (1993)
- 11) 村橋一彦・武 智広・西村 薫・高橋英光: 日本農薬学会第18回大会, p. 42 (1993)
- 12) 満井 順・武 智広・矢野真樹郎・田中浩行・西村 薫・高橋英光: 日本農薬学会第21回大会講演要旨集, p. 108, 1996
- 13) H. Takahashi, J. Mitsui, K. Murahashi, M. Asai & T. Yamada: *J. Pesticide Sci.*, in contribution
- 14) H. Takahashi, J. Mitsui, M. Yano, T. Take, T. Yamada: *J. Pesticide Sci.*, in contribution
- 15) 塩川紘三・坪井真一・岩谷宏司・盛家晃一: 農薬誌 **29**, S209 (1994)
- 16) 利部伸三: 化学と生物 **31**, 521 (1993)
- 17) S. Sone, K. Nagata, S. Tsuboi, & T. Shono: *J. Pesticide Sci.* **19**, 69 (1994)
- 18) 山本敦司・波多野連平・満井 順・岩佐孝男・松田達彦: 日本農薬学会第19回大会講演要旨集, p. 92, 1994

略歴

高橋英光
生年月日: 1951年8月22日
最終学歴: 千葉大学園芸学部園芸学科
趣味: 家庭菜園, スポーツ鑑賞
高草伸生
生年月日: 1955年6月28日
最終学歴: 東京大学農学部農芸化学科
趣味: テニス, スキー
鈴木順次
生年月日: 1949年1月12日
最終学歴: 群馬大学工学部工学研究科修士課程
趣味: 囲碁, 野球
岸本 孝
生年月日: 1955年6月28日
最終学歴: 金沢大学大学院工学研究科修士課程
趣味: 酒

Society Awards 1997

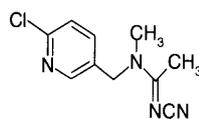
(on prominent achievement)

Development of a New Insecticide, Acetamiprid

INTRODUCTION

Acetamiprid, (*E*)-*N*¹-[(6-chloro-3-pyridyl)methyl]-*N*²-cyano-*N*¹-methylacetamide, is a novel insecticide developed by Nippon Soda Co., Ltd. Although the compound is a neonicotinoid, it possesses characteristic insecticidal properties different from others in the same category of chemical structure. Acetamiprid exhibits a broad insecticidal spectrum, and it is applicable for controlling pests of vegetables, fruit trees, tea tree and so on. For developing a new insecticide, we attempted to find out the compound having excellent efficacy against insect pests which were difficult to be controlled, being environmentally benign and having no cross-resistance to conventional insecticides.

This report describes a short history of discovery and development of acetamiprid.



acetamiprid

DISCOVERY OF ACETAMIPRID

In looking for a lead compound for finding out a new insecticide, nithiazine¹⁾ attracted attention as the compound possessing the mode of action different from most of the conventional insecticides. Nithiazine showed a good activity, but the insufficient lasting activity has not been improved by the analogue.²⁾ Afterward, the patents of Nihon Bayer compound that seemed to be in the same category of the chemical structure was disclosed.³⁾ These compounds aroused our interest as possessing an excellent systemic activity as well as a high activity against Hemiptera such as aphids, planthoppers and leafhoppers. We recognized that these compounds showed rather a weak activity against Lepidoptera comparing with that against Hemiptera, and we started our research aimed at the compound possessing a high activity against Lepidoptera. In screening tests, it seemed noteworthy that cyanoimino compound exhibited severer excitation against the German cockroach by injection than the symptom judged from the mortality of armyworm or cotton aphid. From the compounds synthesized afterward for optimization, we had finally found acetamiprid.^{4,5)}

Acetamiprid was synthesized in 1989 and registered by the trade name Mospilan[®] in 1995 in Japan.

CHEMICAL AND PHYSICAL PROPERTIES

Common name: acetamiprid

Trade name: Mospilan[®]

Chemical name: *N*¹-[(6-chloro-3-pyridyl)methyl]-*N*²-cyano-*N*¹-methylacetamide

Molecular formula: C₁₀H₁₁ClN₄

Appearance: White crystals

Molecular weight: 222.68

Melting point: 101.0–103.3°C

Vapor pressure: 1.0×10^{-6} Pa (25°C)

Solubility (25°C): Water 4250 mg/l. Soluble in acetone, methanol, acetonitrile, tetrahydrofuran

Partition coefficient: log *P*_{ow}: 0.80

BIOLOGICAL ACTIVITIES

For the search of applicable insect pests in practical field properly and efficiently, it appears to be very important to elucidate the insecticidal action of the compound and find out its characteristics.

In laboratory tests, acetamiprid showed an excellent activity against Hemiptera and Thysanoptera as other neonicotinoid compounds, and it exhibited a good activity against Lepidoptera as well. Acetamiprid exhibited an excellent activity also against termite. In the activity against various stages of the diamondback moth (*Plutella xylostella*), acetamiprid showed the highest activity against the first instar of the insect, and the LC₅₀ value was 4.4 ppm, while less active against the third and the fourth instar ones. It possesses an excellent ovicidal activity against the insect and the peach fruit moth (*Carpocapsa niponensis*). The LC₅₀ value of acetamiprid against the egg of the peach fruit moth was 2.8 ppm. The most profitable action of acetamiprid is its systemic activity, and the LC₅₀ value of the compound in systemic activity, which was conducted by root dipping method using cabbage seedling and the first instar larvae of the diamondback moth, was 0.73 ppm. Acetamiprid also possesses an excellent translaminar activity. It is advantageous for the compound possessing the activity in ununiform spraying and in controlling the insect pests inhabiting inside the leaf. The compound shows a moderate lasting activity against the diamondback moth and the cotton aphid.

From above mentioned insecticidal spectrum and in-

Table 1 Insecticidal spectrum of acetamiprid.

Insect	Efficacy ^{a)}
Hemiptera	
<i>Aphis gossypii</i>	◎
<i>Myzus persicae</i>	◎
<i>Bemisia tabaci</i>	◎
<i>Trialeurodes vaporariorum</i>	○
<i>Planococcus citri</i>	◎
<i>Unaspis yanonensis</i>	○
<i>Pseudaulacaspis prunicola</i>	△
<i>Empoasca onukii</i>	◎
<i>Arboridia apicalis</i>	◎
Lepidoptera	
<i>Plutella xylostella</i>	
Young larvae	◎
Old larvae	△
<i>Pieris rapae</i>	
Young larvae	◎
Old larvae	△
<i>Carposina niponensis</i>	◎
<i>Grapholita molesta</i>	◎
<i>Kakivoria flavofasciata</i>	○
<i>Phyllonorycter ringoniella</i>	◎
<i>Lyonetia prunifoliella</i>	◎
<i>Phyllocnistis citrella</i>	◎
<i>Caloptilia theivora</i>	◎
<i>Adoxophyes</i> sp.	×
Coleoptera	
<i>Anoplophora malasiaca</i>	◎
<i>Rhynchites heros</i>	◎
<i>Epilachna vigintioctopunctata</i>	◎
<i>Phyllotreta striolata</i>	○
Thysanoptera	
<i>Thrips palmi</i>	◎
<i>Scirtothrips dorsalis</i>	◎
<i>Frankliniella occidentalis</i>	○

^{a)} ◎, excellent efficacy; ○, good efficacy; △, slight efficacy; ×, no efficacy.

secticidal action of acetamiprid, applicable insect pests was investigated. In crucifers, the diamondback moth is the most attractive insect for acetamiprid, and its practicability was enhanced by granular application.^{6,7)} It was helpful for acetamiprid to formulate controlled-release granule. In controlling the insect pests on vegetable, it is remarkable feature for acetamiprid that it showed little adverse effect against honeybee and bumblebee, in addition that acetamiprid shows an excellent activity against aphids, whiteflies and thrips.

In fruit tree insect pests, the chemical showed an excellent activity against fruit moths such as the oriental fruit moth (*Grapholita molesta*) and the peach fruit moth, and leaf miners such as the apple leaf miner (*Phyllonorycter ringoniella*) and citrus leaf miner. For controlling these

insects, ovicidal and translaminar activities are required. The compound also showed an excellent activity against scales and longicorn beetles. The compound possesses a killing activity and an adult-feeding suppressing activity against the whitespotted longicorn beetle (*Anoplophora malasiaca*).

In tea tree pests control, acetamiprid was very practicable against the tea green leafhopper (*Empoasca onukii*), the yellow tea thrips (*Scirtothrips dorsalis*), and the tea leafroller (*Caloptilia theivora*) (Table 1).

MODE OF ACTION

In receptor binding assay using nicotinic acetylcholine receptor prepared from housefly head and α -bungarotoxin, K_i value of acetamiprid was 3.2×10^{-6} M.

And in the electrophysiological study using a central nerve cord of the American cockroach, burst was observed immediately after the acetamiprid application. A few minutes later the burst ceased and in this condition synaptic transmission was completely blocked and axonal conduction was not affected.

From the receptor binding assay and the electrophysiological study, and symptom observation, it was considered that acetamiprid acted on the nicotinic acetylcholine receptor in insect central nervous system as an agonist.⁵⁾

TOXICOLOGICAL STUDY

From the acute toxicity studies using rat and mouse, active ingredient of acetamiprid was regarded as deleterious substance, and 20% SP was also as deleterious one, and 2% granule as ordinary substance. Acetamiprid was not irritant to eyes and skin. Acetamiprid is considered to be safe from the results of subacute and chronic toxicity studies.

REFERENCES

- 1) S. B. Soloway, A. C. Henry, W. D. Kollmeyer, W. M. Padgett, J. E. Powell, S. A. Roman, C. A. Tiemanns, R. A. Corey & C. A. Horne: "Advance in Pesticide Science," Vol. 2, Pergamon Press, Oxford, UK, p. 206, 1978
- 2) M. Harris, R. N. Price, J. Robinson & T. E. May: *Proc. Brit. Crop Conf.-Pests & Diseases*, 115 (1986)
- 3) K. Shiokawa, S. Tuboi, S. Kagabu & K. Moriya: Jpn. Kokai Tokko Koho JP60-172976
- 4) H. Takahashi, J. Mitsui, N. Takakusa, M. Matsuda, H. Yoneda, J. Suzuki, K. Ishimitsu & T. Kishimoto: *Proc. Brit. Crop Protect. Conf.-Pests & Diseases*, 89 (1992)
- 5) M. Matsuda, & H. Takahashi: *Agrochem. Jpn.* **68**, 20 (1996)
- 6) H. Takahashi, J. Mitsui, K. Murahashi, M. Asai & T. Yamada: *J. Pesticide Sci.*, in contribution
- 7) H. Takahashi, J. Mitsui, M. Yano, T. Take & T. Yamada: *J. Pesticide Sci.*, in contribution