

学会賞受賞論文

(業績賞)

環状イミド系除草剤の分子設計に関する研究

若 林 攻

三菱化成株式会社総合研究所

Molecular Design of Cyclic Imide Herbicides Using Biorational Approaches

Ko WAKABAYASHI

*Research Centre, Mitsubishi Chemical Industries Limited,
Midori-ku, Yokohama 227, Japan*

Now that many biocidal types of herbicides are being phased out in the field of newer herbicides designs, because of phytotoxicological selectivity or environmental considerations, the photosynthesis inhibiting herbicides, which make up the group which we call inhibitors in photosynthetic electron transport, light-activated herbicides and so on, have come to dominate the herbicide molecular design. Cyclic imide herbicides belong to this diverse group of compounds and have a number of interesting features. For instance, both potency and phytotoxic selectivity vary over great extremes, all the way from the total herbicides to highly selective compounds which are almost safe to many useful plants. It is not at all difficult to synthesize an entirely new photosynthesis inhibitor, because there is a great deal of diversity of permitted attachments to the basic structure. The problem is to design compounds which are of modest price, excellent potency and appropriate safety to useful plants and the environment. To find out a solution to this problem in the molecular design of cyclic imide herbicides, the author has applied so-called biorational approaches in which we can systematically make use of information obtained from studies on phytotoxic actions, metabolism, absorption and translocation, mechanism of action, structure-activity relationships, agricultural application and others. The discovery of phytotoxic properties of *N*-aryl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides (**Ia**) gave a new impetus to the subsequent research for the related imide types of herbicides (**Ib**, **IIa-b** & **IIIa-d**) which have been found as pre-emergence or early post-emergence herbicides. These herbicides shows phytotoxicity at low rate against many grassy and broadleaf weeds and are exceptionally phytotoxic to hairy galinsoga, common purslane and toothcup. Further biological and biochemical studies using higher plants, *e.g.* sawa millet, tobacco plants, pigment mutants of rice plants and mung bean, and unicellular green microalgae, *Scenedesmus acutus*, have revealed that these cyclic imide class of herbicides commonly indicate an apoplastic pattern of translocation in plants, a light-dependent bleaching action and a severe decrease of photosynthetic pigments caused by inhibition of the light-dependent 5-aminolevulinate formation step in chlorophyll biosynthesis and photooxidative destruction of plant pigments already formed. A closer look at the structure of the compounds (**Ia-b**, **IIa-b** & **IIIa-d**) shows a number of interesting features; namely, alkylene ring (Moiety A), electron-donating moiety (Moiety B), imide structure (Moiety C) and aryl ring (Moiety D), all of which could be responsible for their herbicidal activity. Having such structural consideration in mind, all series of compounds were analyzed on the basis biological and biochemical data in order to obtain some ideas why these imide types of compounds exhibit so potent phytotoxic activity, and also to find out whether variation in their structures would be possible. In the context of the molecular design of cyclic imide herbicides, principle information has been obtained on the structural characteristics required for herbicidal activity and it suggests that a large number of cyclic imide types of

compounds can be herbicidal. The incidence of this activity is extremely high amongst compounds whose structure conform to the following rule; (1) C_1 and C_2 carbon atoms in the alkylene ring should form part of planer in Moieties A and B, (2) Moieties B and C should form a planer, (3) A: The *p*-substituent on benzene ring in Moiety D should have a proper size and direction for the activity, B: Introduction of a halogen atom (especially F or Cl) at *o*-position of the active *p*-substituted aryl derivatives does not reduce activity of the parents, C: Introduction of a carboxyl or an amino acid group as a *m*-substituent on benzene ring may enhance symplast uptake of the herbicidal molecules.

はじめに

新しい化学構造を有する除草剤の探索研究は高度の殺草性と選択性を目標に進められているが、これらの研究はいまだ多分に偶然性に支配された分子設計に基づいている。しかしながら、今日、除草剤を含めた新農薬の研究開発はきわめて成功率の低い状態に陥っており、従来行なわれてきた合成化学者が中心となる経験的アナログ合成およびこれに引続く農学者が中心となる作用性考察によってではなく、合成化学者、農学者、植物生理・生化学者、その他が相互に協力する総合的な生物学的合理性考察 (biorational consideration) に基づいた、より確率の高いと考えられる効率的な研究方法が模索され始めている。除草剤を含む農薬がその生理活性作用を発現するためには、作用部位における薬物・生体相互作用とともに、投与されてから作用部位に至るまでの透過移行性や生体内変換に対する安全性など種々の過程における薬剤の挙動が考慮されねばならない。

環状イミド系化合物に有用な除草剤を見いだすことを意図した本研究において、筆者は従来の合成化学的発想・農学的作用性考察に加え、基本的化合物群に関する浸透移行性・代謝安定性・作用機構などの生理・生化学的解析、各種の活性-活性相関法および構造活性相関法を用いた解析、さらにこれらの解析結果を細胞培養・組織培養等の技術を用いて確認するいわゆる biorational approaches を採用した。かくして得られた情報は、定性的・定量的方法により客観的に解析され、さらに生物学的合理性考察に基づいた吟味が加えられた結果、環状イミド系除草剤の分子設計の基本となる化学構造上の必須条件を解明することに成功した。本研究の成果は後続している同系統除草剤の分子設計の基本となっている。また、それらの新しい分子設計の試みによってますます信憑性を高めている。

研究の興り (Lead Generation)

果樹用殺菌剤 fluoroimide^{1,2)}, *N*-(4-fluorophenyl)-2,3-dichloromaleimide を中心とした環状イミド殺菌剤の

薬害 (phytotoxic action) を検討中、chlorophthalim³⁾, *N*-(4-chlorophenyl)-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide を含む *N*-aryl-2,3-alkylenemaleimide (**Ia**) 類に新除草剤分子設計の原型化合物 (prototype) となりうる強い殺草活性を見いだした (Fig. 1, 2)。この殺草活性は光依存性で、白化現象 (bleaching)⁴⁻⁸⁾ を伴っていた。本発研究の開始時すなわち 1970 年当時、環状イミド構造を有する除草剤はまったく知られておらず、Fig. 3 に示した殺菌剤・殺虫剤がわずかに公知の環状イミド農薬であった。

殺草活性と活性-活性相関 (Herbicidal Activities & Activity-Activity Correlations)

Prototype (*N*-aryl-2,3-alkylenemaleimide, **Ia**) に対していわゆる従来型の農学的除草活性試験⁶⁻⁸⁾ (畑地土壌処理殺草試験、茎葉処理殺草試験、湛水土壌処理殺草試験、各種作物に対する適用性試験など) と並行して、各種代替植物⁴⁻¹¹⁾ を利用した生物検定方法が試みられた。前者からは、除草剤候補化合物として chlorophthalim (畑地用除草剤) および MK-129(*N*-[4-(4-chlorobenzyl-oxy)phenyl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalimide, 水田用除草剤) が幸運にも選抜された。一方後者の諸実験からは、食用ビエ (*Echinochloa utilis*) と単細胞緑藻 (*Scenedesmus acutus*) を使用する生物検定方法が、より高活性な、より選択的な環状イミド系除草剤を分子設計することを目的とする本研究に有用で、強力な武器を与えることが明らかになった。すなわち、

- (1) 無作為に選んだいわゆる環状イミド系化合物 (Fig. 2 の化合物 **I**~**III**: **II** および **III** は化学的厳密さからはイミドではないが、生理活性の類似性から

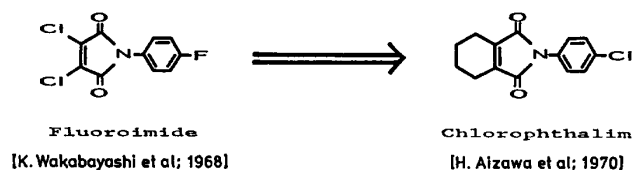


Fig. 1 Lead generation: Cyclic imide herbicides.

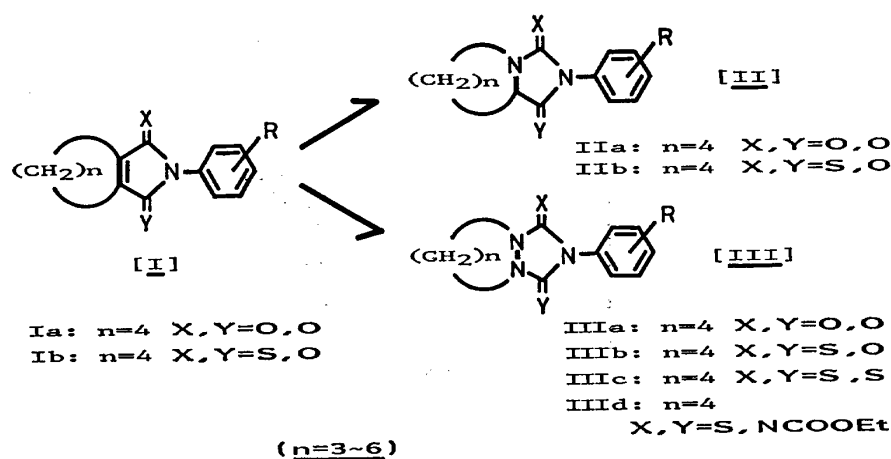


Fig. 2 Cyclic imide herbicides in this study.

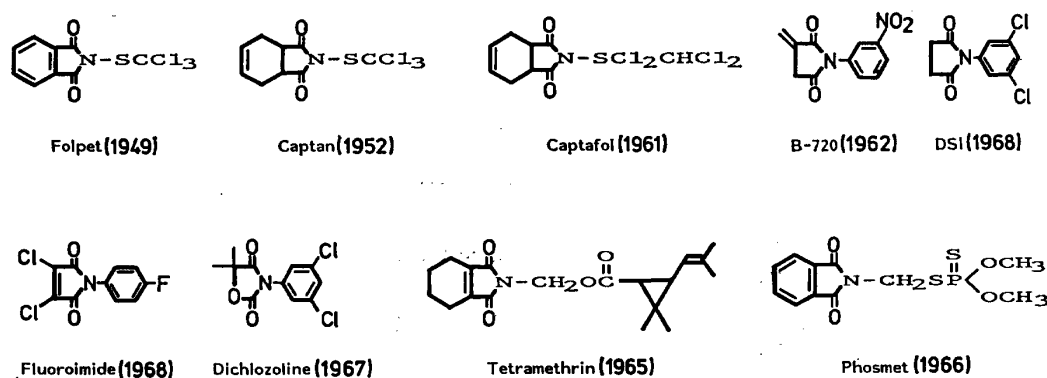


Fig. 3 Imide-Pesticides already known before the start of this study.

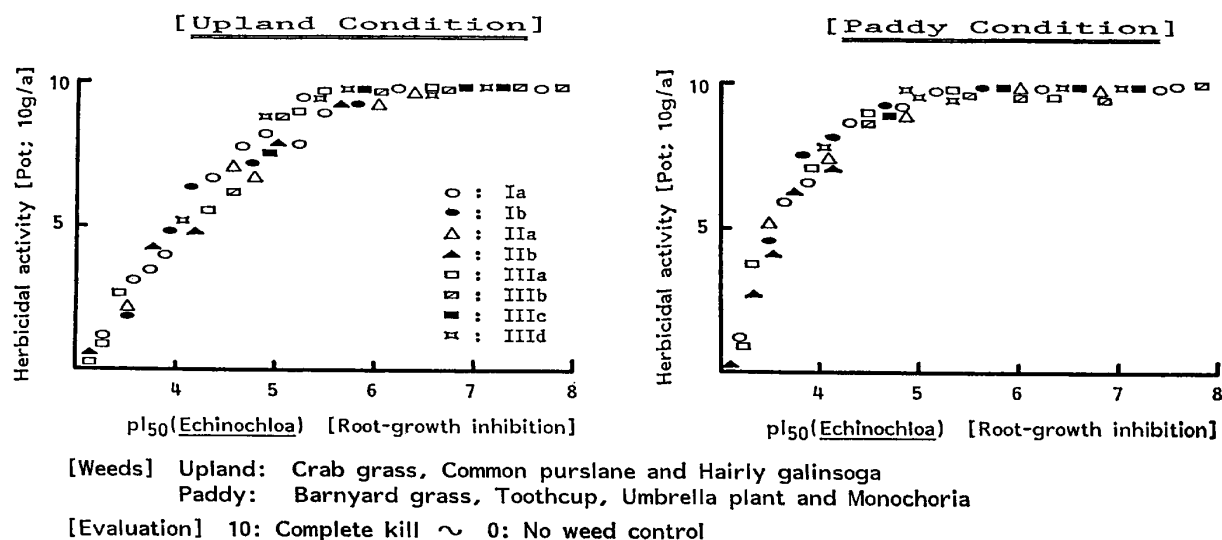
筆者らはイミド系除草剤として扱っている)の現わす畑地雑草(メヒシバ, スベリヒユなど)および水田雑草(タイヌビエ, コナギなど)に対する強い殺草活性は, *Echinochloa* に対する根伸長阻害活性, $pI_{50}(\text{Echinochloa})$ と相関する^{4,9)}(Fig. 4). $pI_{50}(\text{Echinochloa}) > 5$ の根伸長阻害活性が環状イミド系除草剤の分子設計の目標となった。

(2) 無作為に選んだ環状イミド系化合物が, 明所および暗所において *Scenedesmus* に現わす生育阻害作用 $pI_{50}(\text{Scenedesmus}; L)$ および $pI_{50}(\text{Scenedesmus}; D)$ はいずれも $pI_{50}(\text{Echinochloa})$ に相関するが, 明所における阻害 $pI_{50}(\text{Scenedesmus}; L)$ との相関はとくに良好である(Fig. 5, 6)^{12,13)}. $pI_{50}(\text{Echinochloa}) > 5$, $pI_{50}(\text{Scenedesmus}; L) > 7$ の環状イミド系除草剤が分子設計の目標となった. *Echinochloa* を用いる生物検定には7日間を要するが, *Scenedesmus* の場合には1~2日で精度よく殺草活性を予測できる生物 parameters を得ることができる^{10,11)}.

(3) 明所および暗所で培養した *Scenedesmus*, および

高等植物(タバコカルス¹¹⁾, 黄化緑豆¹⁴⁾など)を使用した実験により, 環状イミド系除草剤の現わす bleaching 作用は光合成色素クロロフィルの減少によることが判明した(後述: 作用機構). とくに, *Scenedesmus* におけるクロロフィル減少効果(以降クロロフィル阻害と略す)すなわち $pI_{50}(\text{Chlorophyll}; L)$ および $pI_{50}(\text{Chlorophyll}; D)$ と生育阻害 $pI_{50}(\text{Scenedesmus}; L)$ および $pI_{50}(\text{Scenedesmus}; D)$ にはきわめて良好な相関関係がある^{12,13)}(Fig. 5, 6).

(4) *Scenedesmus* は高等植物とは異なり, 暗所においてもクロロフィルを生合成できる. 暗所では, チラコイド膜の光酸化破壊に伴う光合成色素分解の影響が無視できるので, 暗所におけるクロロフィル阻害 $pI_{50}(\text{Chlorophyll}; D)$ は環状イミド系除草剤が起こすクロロフィル生合成阻害作用を反映しているものと考えられる^{11,12)}. Fig. 7 に示される明所におけるクロロフィル阻害 $pI_{50}(\text{Chlorophyll}; L)$ と暗所でのクロロフィル阻害 $pI_{50}(\text{Chlorophyll}; D)$ の良好な相関は作用機構解明に糸口を与えることとなった¹²⁾.

Fig. 4 Correlation between herbicidal activity and pI_{50} (*Echinochloa*).

[Herbicidal Activity] $\propto pI_{50}(\text{Echinochloa})$

$$pI_{50}(\text{Echinochloa}) = 0.762 pI_{50}(\text{Scenedesmus}) - 0.192 \quad [n=16, r=0.962, s=0.284]$$

$_{95}(\pm 0.124)$

$$pI_{50}(\text{Scenedesmus}) = 0.972 pI_{50}(\text{Chlorophyll}) + 0.056 \quad [n=19, r=0.991, s=0.175]$$

$_{95}(\pm 0.069)$

$$pI_{50}(\text{Scenedesmus}) = 0.965 pI_{50}(\text{Carotenoid}) + 0.134 \quad [n=19, r=0.993, s=0.154]$$

$_{95}(\pm 0.060)$

$$pI_{50}(\text{Chlorophyll}) = 0.989 pI_{50}(\text{Carotenoid}) + 0.109 \quad [n=19, r=0.998, s=0.088]$$

$_{95}(\pm 0.035)$

Fig. 5 Several activity-activity correlations used for this study: [1] In autotrophic *Scenedesmus* cultures.

[Note 1] $pI_{50}(\text{Scenedesmus})$, $pI_{50}(\text{Chlorophyll})$ and $pI_{50}(\text{Carotenoid})$ correspond with $pI_{50}(\text{Scenedesmus}; L)$, $pI_{50}(\text{Chlorophyll}; L)$ and $pI_{50}(\text{Carotenoid}; L)$ in the article, respectively. [Note 2] The $pI_{50}(\text{Chlorophyll})$ may be brought about by the sum of inhibition of chlorophyll biosynthesis and photooxidative destruction of the chlorophyll already formed. [Note 3] Data in parentheses are the 95% confidence intervals.

(5) 環状イミド系除草剤の存在によるもう一つの光合成色素の減少 $pI_{50}(\text{Carotenoid}; L)$ および $pI_{50}(\text{Carotenoid}; D)$ も、作用機構解明に重要な生化学 parameters である¹²⁾。 $pI_{50}(\text{Chlorophyll}; L \& D)$ と $pI_{50}(\text{Carotenoid}; L \& D)$ の相関はきわめてよい (Fig. 5, 6)。

以上のように、除草剤がその作用を発現する自然条件下に最も近い通常の10点標示の殺草活性(土壌、温度などから来る多くの要因が活性に影響する)、多細胞高等植物に対する作用 ($pI_{50}(\text{Echinochloa})$: 吸収, 移行, 代謝などによる変動要因を含む)、単細胞植物に対する効果 ($pI_{50}(\text{Scenedesmus}; L \& D)$: 活性に及ぼす移行の

影響が消去できる)、生化学レベルでの作用効果 ($pI_{50}(\text{Chlorophyll}; L \& D)$ や $pI_{50}(\text{Carotenoid}; L \& D)$) 等の生物あるいは生化学 parameters の取揃えと各 parameters 間の良好な相関が得られた。構造活性相関, 移行性の検討, 作用機構などの一連の研究は上記 parameters 間の活性-活性相関に基づいて進められた。

新除草剤の分子設計と候補化合物の合成 (Molecular Design of Cyclic Imide Herbicides & Syntheses)

殺草活性発現に望ましい構造を求めて, prototype (*N*-aryl-2,3-alkylenemaleimide) を四つの部分構造 ([A]

$$\begin{aligned}
 pI_{50}(\text{Echinochloa}) &= 0.665 pI_{50}(\text{Scenedesmus}) + 0.650 & [n=17, r=0.893, s=0.487] \\
 & \quad {}^{95}(\pm 0.184) \\
 pI_{50}(\text{Scenedesmus}) &= 1.007 pI_{50}(\text{Chlorophyll}) - 0.177 & [n=20, r=0.978, s=0.296] \\
 & \quad {}^{95}(\pm 0.106) \\
 pI_{50}(\text{Scenedesmus}) &= 1.002 pI_{50}(\text{Carotenoid}) - 0.019 & [n=20, r=0.980, s=0.286] \\
 & \quad {}^{95}(\pm 0.102) \\
 pI_{50}(\text{Chlorophyll}) &= 0.982 pI_{50}(\text{Carotenoid}) + 0.232 & [n=20, r=0.989, s=0.204] \\
 & \quad {}^{95}(\pm 0.073)
 \end{aligned}$$

Fig. 6 Several activity-activity correlations used for this study: [2] In heterotrophic *Scenedesmus* cultures.

[Note 1] $pI_{50}(\text{Scenedesmus})$, $pI_{50}(\text{Chlorophyll})$ and $pI_{50}(\text{Carotenoid})$ correspond with $pI_{50}(\text{Scenedesmus}; D)$, $pI_{50}(\text{Chlorophyll}; D)$ and $pI_{50}(\text{Carotenoid}; D)$ in the article, respectively. [Note 2] The $pI_{50}(\text{Chlorophyll})$ may reflect inhibition of chlorophyll biosynthesis.

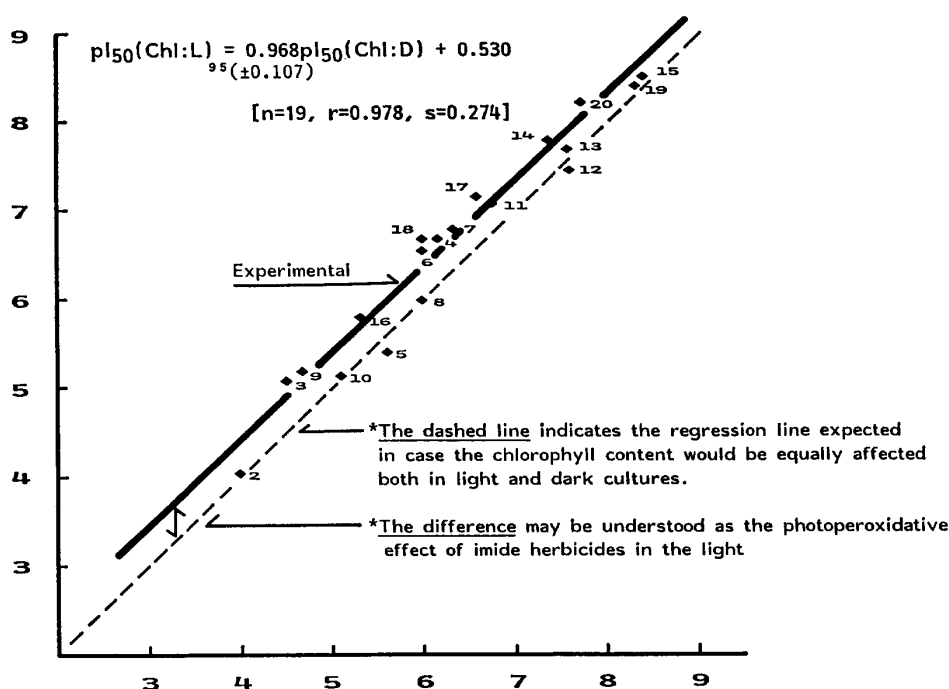


Fig. 7 Correlation of chlorophyll decrease in autotrophic vs. heterotrophic *Scenedesmus* cells.

Abbreviations: $pI_{50}(\text{Chl}; L) = pI_{50}(\text{Chlorophyll}; L)$, $pI_{50}(\text{Chl}; D) = pI_{50}(\text{Chlorophyll}; D)$.

Alkylene 部, [B] Bridgehead 部, [C] Imide 部, [D] Aryl 部; 参照: Fig. 8) に分けて当初の分子設計を行ない, 前項記載の生物検定方法で検定した. 分子設計に当たっては, A 部における疎水性, B 部における二重結合性, B~C 部間の平面性, D 部 Aryl 基の必要性などにとくに注意が払われた^{4,9,15,16)}. その結果, *N*-aryl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides (Ia), 3-aryl-1,5-tetramethylenehydantoins (IIa), 4-aryl-1,2-tetramethylene-1,2,4-triazolidine-3,5-diones (IIIa) および (Ia)~(IIIa) 化合物群のチオ誘導体やイミノ誘導体 (Ib, IIb, IIIb, IIIc, IIId)

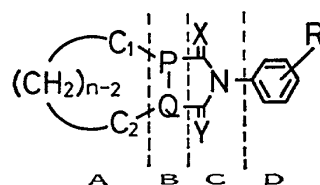


Fig. 8 Structural moieties of cyclic imide herbicides.

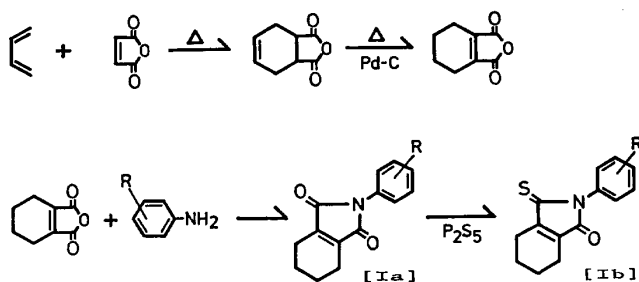
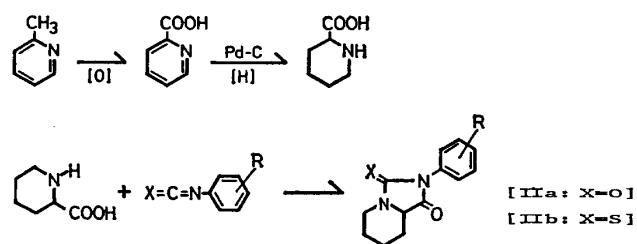
Fig. 9 Syntheses of *N*-aryl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides.

Fig. 10 Syntheses of 3-aryl-1,5-tetramethylenehydantoin.

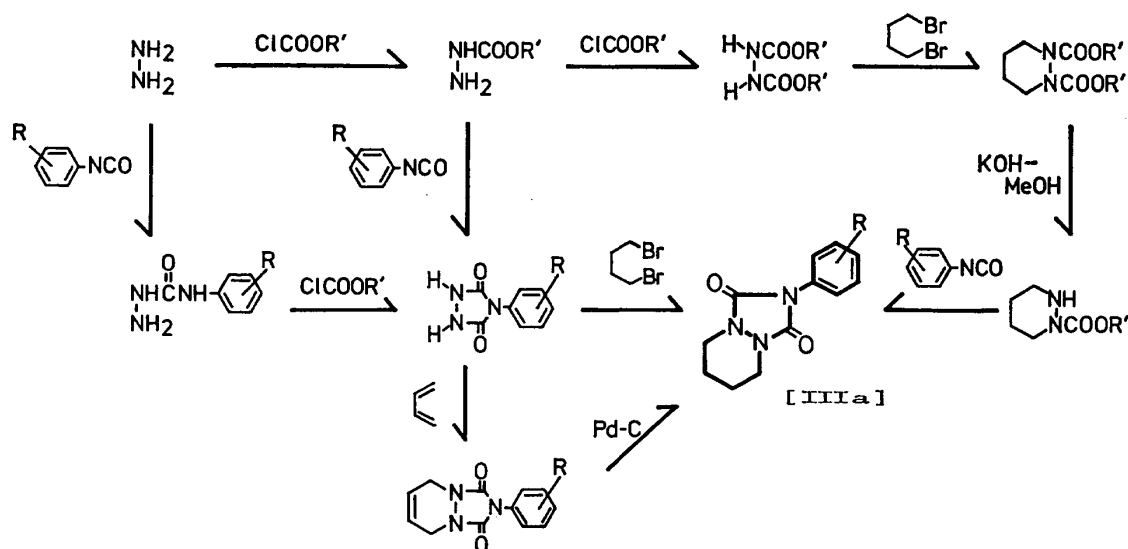


Fig. 11 Syntheses of 4-aryl-1,2-tetramethylene-1,2,4-triazolidine-3,5-diones.

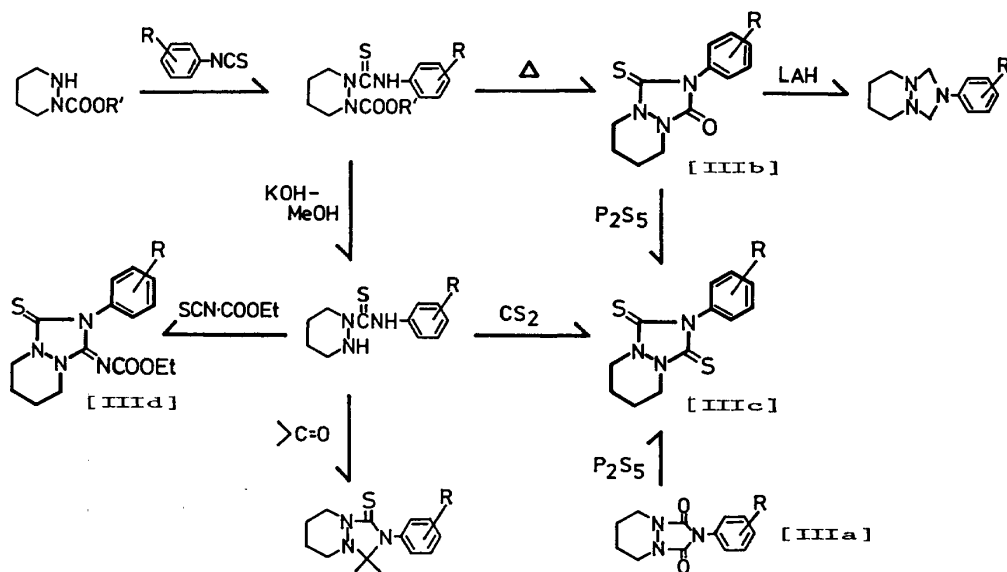


Fig. 12 Syntheses of thiocarbonyl analogs of 4-aryl-1,2-tetramethylene-1,2,4-triazolidine-3,5-diones.

に、殺草活性の大きな化合物が集中することが認められた(詳しい結果については、構造活性相関の項を参照されたい)。次いで、これら化合物群に関し厳密な構造活性相関の検討を行なうための化合物取揃えと将来の製造に備えるために、各化合物群の合成方法の検討を試み、それぞれの高収率合成法を確立した^{17,18)}(Fig. 9~12)。合成方法の中には、たとえば 1,2-tetramethylene-1-ethoxycarbonylhydrazine と aryl isothiocyanate の反応で **IIIb** を、1,2-tetramethylene-1-arylthiocarbamoylhydrazine と二硫化炭素の反応で **IIIc** を合成する方法など多くの新反応を含んでいる。

構造活性相関

(Qualitative & Quantitative Structure-Activity Relationships)

前項で述べたような考え方で分子設計された化合物の生物活性値の代表的なものは Table 1~4 の数値で表わされる。これらの生物または生化学 parameters は Fig. 5 および Fig. 6 の活性-活性相関式を十分に満足させるし、また、これら化合物の現わす殺草スペクトル、光要求殺草性、bleaching 作用などの作用性は共通であり、きわめてよく類似している⁹⁾。pI₅₀(*Echinochloa*)>5, pI₅₀(*Scenedesmus*; L)>7, pI₅₀(Chlorophyll; L)>7, pI₅₀(Chlorophyll; D)>6.5 を現わす化合物を分子設計の好ましい目標として定性的構造活性相関を行なうと以下の議論ができる。

1. Alkylene 部の重要性 (Importance of Alkylene Moiety A)

Fig. 8 の P~Q 部に C₃~C₅ の alkylene 基を導入すると強い殺草活性が得られる。ただし、化合物 **Ia** や **IIa** の C₃-alkylene 化合物 (**9**, **15**) の活性上昇は小さい(参照: Table 1)。Alkylene 基にさらに alkyl 置換基、ヘテロ原子、二重結合などを導入すると活性は低下する。これらの事実は alkylene 基に適切な疎水性が必要であることを示す。非環状の dimethyl 化合物 (**2**, **4**, **7**) は中程度の生物活性を現わすが、他の非環状 alkyl もしくは dialkyl 誘導体は不活性といってよい。化合物 (**10**, **18**) の X線解析は C₁-P-Q-C₂ 結合 (Fig. 8) の平面性を支持するので、dimethyl 化合物の中程度の活性はこれに関係しているのかもしれない。

2. Bridgehead 部の重要性 (Importance of Electron-Donating Moiety B)

活性化合物 (**10**) の還元体である二つの幾何異性体 (**31**, **32**) の生物活性は親化合物 (**10**) の 1/10 以下となる。また、二重結合を移動した化合物 (**33**~**35**) や二重

結合をもたない bis(tetramethylene) 誘導体 (**36**) の活性も、親化合物 (**10**) に比べ大幅に低下する。しかしながら、bridgehead 部の炭素原子を窒素原子で置き換えた化合物 (**16**, **18**) の生物活性は化合物 (**10**) と同等である。これら三化合物 (**10**, **16**, **18**) の現わす殺草スペクトル、光要求殺草性、bleaching 作用、クロロフィル阻害その他の作用性はきわめてよく類似している^{9,12)}。この事実から、bridgehead 部の二重結合炭素原子・窒素原子は作用発現上等価に働いていることが推察できる (Table 2)。

3. Imide 部の重要性 (Importance of Imide Moiety B & C)

活性化合物 (**10**) の imide 窒素を methine に置き換えた indanedione 誘導体 (**38**) の生理活性は親化合物 (**10**) に比べて 1/10 以下となる。また、imide 構造をもたない triazolidinethione および triazolidine 誘導体 (**43**, **44**) の活性も小さい (Table 3)。しかし、活性化合物 (**18**) の二つの carbonyl 基を thiono, dithiono および thiono-imino 基などに変換した化合物 (**40**~**42**) では、植物毒性は 10 倍以上増強される。これらの事実は、活性発現のために moiety B と C が平面環形を保持すべきであること、そしてその 5 員環が電子-非共有電子対で形成される分子軌道をもつべきことが示唆される。化合物 (**18**) で見られる S 原子の導入効果は、imide や hydantoin (**37**, **39**) では見られず、かえって活性を多少低下させる。

Table 4 に示した化合物 (**47**~**53**) は植物の存在する環境中で環状イミド除草剤に変換することを意図して分子設計されたものである⁹⁾。これら化合物の生物活性はそれぞれの親化合物 (**10**, **18**, **40**, **45**, **46**) の活性と大略同等または多少劣る程度である。このような分子設計による除草剤は、通常 masked herbicides とか pro-herbicides と呼ばれている。現在のところ、設計された全化合物について具体的データを持ちあわせないが、少なくとも化合物 (**47**, **50**, **53**) については多少の pH 変化、温度変化などで親化合物 (**10**, **40**, **46**) すなわち活性本体に変換することが確かめられている¹⁹⁾。これらの事実も、5 員環 imide 構造が環状イミド系除草剤の生物活性発現に重要な役割を果たしていることの傍証となる。

4. Aryl 部の重要性 (Importance of Aryl Moiety D)

活性化合物 (**10**) の *p*-chlorophenyl 基を水素、alkyl 基、aralkyl 基、cycloalkyl 基、*o*-置換または *m*-置換の aryl 基などで置換すると、活性が著しく低下する (Table 5, 6)。Fig. 13 は **IIIa** 系化合物群と他の化合物群 (**Ia**,

Table 1 Influence of moiety A on phytotoxic actions.

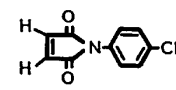







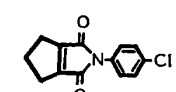





















No.	Cyclic imides	mp (°C)	pl ₅₀ (E) *	pl ₅₀ (S;L) *	pl ₅₀ (Chl;L) *	pl ₅₀ (Chl;D) *
1		127-9	2.67	3.67	3.82	3.45
2		157	4.65	6.35	6.50	6.18
3		180-2	1.88	2.72	2.75	2.36
4		151-2	3.78	5.21	5.32	4.98
5		235-6	2.72	3.82	3.89	3.52
6		151-3	4.22	5.79	5.97	5.59
7		140-1	2.04	2.93	2.97	2.58
8		63-4	2.78	3.90	3.97	3.60
9		154-5	3.12	4.35	4.43	4.07
10		166-7	5.25	7.00	7.10	6.70
11		93-4	4.93	6.72	6.88	6.57
12		140-1	4.29	5.88	6.01	5.69
13		160-1	4.65	6.35	6.50	6.18
14		200	2.79	3.91	3.98	3.62
15		138-9	4.44	6.08	6.22	5.89
16		157-8	5.68	7.71	7.89	7.60
17		157-9	5.25	7.14	7.31	7.01
18		192-3	5.15	7.01	7.18	6.87
19		118-9	5.16	7.02	7.19	6.89
20		84-5	3.69	5.09	5.20	4.86
21		221-2	2.94	4.11	4.19	3.82
22		298-9	2.80	3.93	4.00	3.63

Table 1 (Continued)

No.	Cyclic imides	mp (°C)	pI ₅₀ (E) *	pI ₅₀ (S;L) *	pI ₅₀ (Chl;L) *	pI ₅₀ (Chl;D) *
23		258-9	2.59	3.65	3.71	3.34
24		213-4	2.60	3.66	3.73	3.36
25		184-5	2.57	3.62	3.69	3.31
26		180-1	3.10	4.32	4.40	4.05
27		204-5	3.58	4.95	5.05	4.71
28		255-7	4.70	6.42	6.57	6.25
29		176-7	4.99	6.80	6.96	6.65
30		>280	4.57	6.25	6.39	6.07

* Abbreviations: pI₅₀(E)=pI₅₀(*Echinochloa*), pI₅₀(S;L)=pI₅₀(*Scenedesmus*; L), pI₅₀(Chl;L)=pI₅₀(Chlorophyll; L), pI₅₀(Chl;D)=pI₅₀(Chlorophyll; D).

Table 2 Influence of moiety B on phytotoxic actions.

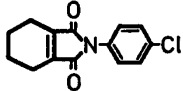








No.	Cyclic imides	mp (°C)	pI ₅₀ (E)	pI ₅₀ (S;L)	pI ₅₀ (Chl;L)	pI ₅₀ (Chl;D)
10		166-7	5.25	7.00	7.10	6.70
31		162-4	3.92	5.40	5.51	5.18
32		170-2	3.80	5.24	5.35	5.01
33		183-4	4.79	6.54	6.69	6.38
34		140-1	4.65	6.35	6.50	6.18
35		147-8	4.33	5.93	6.07	5.74
36		127-9	3.05	4.25	4.34	3.98
16		157-8	5.68	7.71	7.89	7.60
18		192-3	5.15	7.01	7.18	6.87

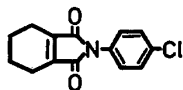



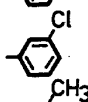


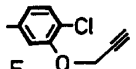
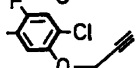
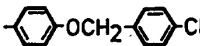
Table 3 Influence of moieties B and C (cyclic imide) on phytotoxic actions.

No.	Cyclic imides	mp (°C)	pl ₅₀ (E)	pl ₅₀ (S;L)	pl ₅₀ (Chl;L)	pl ₅₀ (Chl;D)
10		166-7	5.25	7.00	7.10	6.70
37		118-9	5.07	6.91	7.07	6.76
38		120-1	3.75	5.17	5.28	4.94
16		157-8	5.68	7.71	7.89	7.60
39		168-70	4.85	6.62	6.77	6.46
18		192-3	5.15	7.01	7.18	6.87
40		164-5	6.32	8.55	8.76	8.49
41		206-8	6.16	8.34	8.54	8.26
42		210-2	6.21	8.40	8.61	8.33
43		138-9	3.96	5.45	5.57	5.23
44		170-2	3.12	4.35	4.43	4.07

Table 4 Moieties B and C, and pro-imide herbicides.

No.	Cyclic imides (& Pro-herbicides)	mp (°C)	pl ₅₀ (E)	pl ₅₀ (S;L)	pl ₅₀ (Chl;L)	pl ₅₀ (Chl;D)
10		166-7	5.25	7.00	7.10	6.70
47		146-7	4.85	6.17	6.75	6.42
48		202-4	5.31	6.61	7.16	6.80
18		192-3	5.15	7.01	7.18	6.87
49		133-5	4.46	5.96	6.20	5.92
40		X=H; 164-5	6.32	8.55	8.76	8.49
45		X=F; 110-1	6.44	8.70	8.92	8.65
50		X=H; 160-1	6.25	8.02	8.68	8.40
51		X=F; 108-9	6.51	8.24	8.90	8.68
52		X=H; 119-21	6.28	9.02	8.71	8.40
46		148-9	6.30	8.52	8.73	8.46
53		148-9	6.34	8.00	8.42	8.20

Table 5 Influence of moiety D on phytotoxic actions.

No.	Cyclic imides	mp (°C)	pl ₅₀ (E)	pl ₅₀ (S:L)	pl ₅₀ (Chl:L)	pl ₅₀ (Chl:D)
10		166-7	5.25	7.00	7.10	6.70
54	-H	178-9	2.84	3.98	4.05	3.69
55	-CH ₃	52-3	3.01	4.20	3.92	4.00
56	-CH ₂ - 	liquid	4.07	5.00	5.10	4.52
57	- 	77-8	2.87	4.00	4.05	4.00
58	- 	91-2	3.49	5.22	5.22	4.70
59	- 	86	3.93	5.15	5.15	5.00
60	- 	106-7	3.78	5.40	5.40	5.60
61	- 	81-2	5.93	8.03	8.23	7.95
62	- 	146-7	7.70	7.70	7.70	7.30
63	- 	136-7	7.70	7.80	7.80	7.30
64	- 	163-4	6.11	8.40	8.52	8.40

[1] Substituent effect on pl₅₀(Echinochloa)

pl ₅₀ (Ia) = 0.842pl ₅₀ (IIIa) + 1.050	(n=19, r=0.940, s=0.286)
pl ₅₀ (IIa) = 1.080pl ₅₀ (IIIa) + 0.152	(n=19, r=0.981, s=0.202)
pl ₅₀ (IIb) = 0.858pl ₅₀ (IIIa) + 0.419	(n=18, r=0.926, s=0.286)
pl ₅₀ (IIIb) = 0.793pl ₅₀ (IIIa) + 2.170	(n=18, r=0.953, s=0.206)
pl ₅₀ (IIIc) = 0.687pl ₅₀ (IIIa) + 2.610	(n=18, r=0.887, s=0.293)
pl ₅₀ (IIId) = 1.007pl ₅₀ (IIIa) + 1.033	(n=8, r=0.979, s=0.190)

[2] Substituent effect on pl₅₀(Scenedesmus:L)

pl ₅₀ (Ia) = 0.870pl ₅₀ (IIIa) + 1.292	(n=18, r=0.942, s=0.329)
pl ₅₀ (IIa) = 1.115pl ₅₀ (IIIa) + 0.035	(n=18, r=0.977, s=0.262)
pl ₅₀ (IIb) = 0.882pl ₅₀ (IIIa) + 0.491	(n=19, r=0.919, s=0.401)
pl ₅₀ (IIIb) = 0.777pl ₅₀ (IIIa) + 2.982	(n=19, r=0.952, s=0.264)
pl ₅₀ (IIIc) = 0.699pl ₅₀ (IIIa) + 3.445	(n=18, r=0.889, s=0.381)
pl ₅₀ (IIId) = 1.012pl ₅₀ (IIIa) + 1.357	(n=8, r=0.971, s=0.289)

[3] Substituent effect on pl₅₀(Chlorophyll:L)

pl ₅₀ (Ia) = 0.858pl ₅₀ (IIIa) + 1.420	(n=18, r=0.921, s=0.395)
pl ₅₀ (IIa) = 1.111pl ₅₀ (IIIa) + 0.064	(n=18, r=0.976, s=0.274)
pl ₅₀ (IIb) = 0.880pl ₅₀ (IIIa) + 0.520	(n=19, r=0.916, s=0.420)
pl ₅₀ (IIIb) = 0.787pl ₅₀ (IIIa) + 3.014	(n=19, r=0.953, s=0.273)
pl ₅₀ (IIIc) = 0.697pl ₅₀ (IIIa) + 3.547	(n=18, r=0.887, s=0.395)
pl ₅₀ (IIId) = 1.001pl ₅₀ (IIIa) + 1.464	(n=8, r=0.942, s=0.329)

Fig. 13 Effect of benzene substituents on phytotoxic actions.

IIa, IIb, IIIb, IIIc, IIId) の現わす生物活性を aryl 置換基について比較解析したものである。Aryl 置換基のもたらす活性変化は各化合物群でよい相関を示しており、たとえば, IIIa で高活性をもたらす aryl 置換基は他の化合物群でもこの置換基を採用すれば高活性除草剤を分子設計できることを意味している。さらに重要なことは、これらの相関式が環状イミド系除草剤の作用機構の類似性を示唆していることである。

より高活性な環状イミド系除草剤を分子設計するという立場から、上記の化合物間活性-活性相関および Table 5, 6 のデータを中心に Table 9 の結果 (植物中での挙動の項) を加えて定性的構造活性相関を行なうと、aryl 置換基について次のことがいえる⁹⁾。

- (1) 高活性発現のためには、para 位に置換基を持つ aryl 基が必要である。
- (2) Para 位置換基としては、ハロゲン (とくに Cl または Br)、低級 alkyl 基、低級 alkoxyl 基、benzyl-oxy 基などが好ましい。

Table 6 Biological and biochemical parameters obtained from [Ia].

No. *	Substituent	mp (°C)	P _{I50}						
			Echinochloa						
			(E)	(S;D)	(Chl;D)	(Car;D)	(S;L)	(Chl;L)	(Car;L)
1	H	139-40	3.81	4.75	5.02	4.84	5.25	5.36	5.31
2	2-F	112-3	4.39	5.62	5.82	5.67	6.01	6.15	6.10
3	2-Cl	91	3.49	5.00	4.70	4.70	5.22	5.22	5.22
4	2-Me	136-7	4.64	6.10	6.10	6.00	6.40	6.70	6.52
5	2-OMe	151-2	3.81	4.75	5.02	4.84	5.25	5.36	5.31
6	2-CF ₃	98-9	3.09	3.67	4.03	3.81	4.31	4.39	4.34
7	3-F	90-1	3.87	4.84	5.11	4.93	5.33	5.44	5.39
8	3-Cl	86	3.93	5.10	5.00	4.70	5.15	5.15	5.15
9	3-Br	103	4.22	5.37	5.59	5.43	5.79	5.92	5.87
10	3-Me	107-8	3.78	5.15	5.60	5.15	5.40	5.40	5.40
11	3-CF ₃	120-1	3.88	4.86	5.12	4.94	5.34	5.46	5.41
12	3-OH	198-9	3.90	4.89	5.15	4.97	5.37	5.49	5.43
13	3-OMe	68	3.86	4.83	5.09	4.91	5.32	5.43	5.38
14	4-F	152-4	4.96	6.48	6.60	6.48	6.76	6.92	6.87
15	4-Cl	166-7	5.25	6.70	6.70	6.30	7.00	7.10	7.15
16	4-Br	182-4	5.63	7.60	7.52	7.60	7.46	7.46	7.46
17	4-I	161-2	5.17	6.80	6.90	6.78	7.04	7.20	7.16
18	4-Me	124-5	4.34	5.52	6.00	6.00	6.00	6.60	6.60
19	4-Et	122-3	4.20	5.34	5.56	5.40	5.76	5.89	5.84
20	4-CF ₃	164-5	3.43	4.18	4.50	4.30	4.75	4.85	4.80
21	4-OMe	100	4.90	6.10	6.30	6.00	6.30	6.82	6.52
22	4-OEt	135	4.42	5.67	5.87	5.71	6.05	6.19	6.14
23	4-OPr-n	98-9	3.22	3.87	4.21	4.00	4.48	4.56	4.51
24	4-SMe	104-5	4.32	5.52	5.73	5.57	5.92	6.05	6.00
25	4-NO ₂	175-7	3.76	6.30	6.00	6.22	6.00	6.00	5.82
26	4-CN	144-5	5.16	6.78	6.89	6.77	7.02	7.19	7.14
27	4-COOH	254-6	3.28	3.95	4.29	4.09	4.56	4.65	4.59
28	4-SCN	110-1	3.12	3.72	4.07	3.86	4.35	4.43	4.38
29	4-SO ₂ Me	196-9	3.44	4.20	4.51	4.31	4.77	4.86	4.81
30	2,4-Cl ₂	97-8	5.33	7.04	7.14	7.01	7.25	7.42	7.37
31	2-F,4-Cl	81-2	5.93	7.94	7.95	7.86	8.03	8.23	8.19
32	2-F,4-Br	106-7	5.84	7.81	7.82	7.74	7.92	8.11	8.07
33	3,4-Cl ₂	174	4.70	6.09	6.25	6.11	6.42	6.57	6.52
34	3-Cl,4-F	130-1	4.69	6.08	6.24	6.10	6.41	6.55	6.51
35	3-Cl,4-Br	182-3	4.86	6.33	6.47	6.34	6.63	6.78	6.74
36	3-Me,4-Cl	152-3	5.35	7.07	7.15	7.04	7.27	7.45	7.40
37	3-Me,4-Br	169-70	5.34	7.05	7.13	7.02	7.26	7.43	7.39
38	3-Me,4-OMe	97-8	4.80	6.24	6.39	6.25	6.55	6.70	6.66
39	3-OMe,4-Br	143-4	5.59	7.43	7.48	7.38	7.59	7.77	7.73
40	3-NO ₂ ,4-Cl	108-9	4.79	6.23	6.38	6.24	6.54	6.69	6.64

* This No. does not correspond with the compound's number in the discussion, but is only used for samples in QSAR calculations.

(3) Para 位にすでに置換基をもつ aryl 基では, さらに ortho 位にハロゲン (とくに Cl または F), meta 位に alkoxyl 基, alkenyloxy 基, alkinyloxy 基, aryloxy 酢酸構造, carboxyl 構造, amino acid 構造などを導入すると著しく活性が増強されることがある.

3項で, 高活性のためには imide 5 員環が π 電子—非共有電子対で形成される分子軌道を持つべきであると述べたが, aryl 基の重要性を考慮すれば, 高活性発現のためには環状イミド系除草剤は moiety B, C, D にまたがる π 電子—非共有電子対で形成される分子軌道を持つべきであると改めねばならない. Aryl 置換基の生物活性に及ぼす影響はまた, Hansch-Fujita 法を用いて定量的に解析された^{9,13,17}).

5. 定量的構造活性相関 (Quantitative Structure-Activity Relationships)

測定可能であった全生物活性 parameters 7 種 (pI_{50} (Echinochloa), pI_{50} (Scenedesmus; D), pI_{50} (Chlorophyll; D), pI_{50} (Carotenoid; D), pI_{50} (Scenedesmus; L), pI_{50} (Chlorophyll; L) および pI_{50} (Carotenoid; L)) を従属変数として, 全7系統の化合物群 (Fig. 2 の Ia, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc, IIId) について, aryl 置換基の活性に及ぼす影響を解析するために Hansch-Fujita 解析を行なった. ここで, 化合物群 Ia の生物 parameters は Table 6 に挙げたものであるが, 他の化合物群の parameters については紙面の都合上割愛した¹³). 一方, 主変数については σ , μ , π , $\log P$, E_s , Sterimol, M.O. など用いて種々検討を行なったが, 最終的に採用された parameters は, Hammett σ と Verloop 立体 parame-

$pl_{50} (Ia) = 4.062 - 0.876\sigma + 2.086Lp - 0.370Lp^2 - 1.079B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.197)(\pm 0.384) (\pm 0.337) (\pm 0.098) (\pm 0.221)$	[n=40, r=0.912, s=0.345]
$pl_{50} (IIa) = 3.966 + 1.910Lp - 1.511B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.262) (\pm 0.312) (\pm 0.298)$	[n=20, r=0.953, s=0.333]
$pl_{50} (IIb) = 3.305 + 1.996Lp - 0.352Lp^2 - 0.881B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.177) (\pm 0.511) (\pm 0.262) (\pm 0.203)$	[n=21, r=0.961, s=0.224]
$pl_{50} (IIIa) = 3.509 + 1.447Lp - 0.931B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.230) (\pm 0.370) (\pm 0.496)$	[n=22, r=0.918, s=0.330]
$pl_{50} (IIIb) = 4.803 + 2.118Lp - 0.494Lp^2 - 0.816B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.207) (\pm 0.456) (\pm 0.249) (\pm 0.177)$	[n=21, r=0.968, s=0.244]
$pl_{50} (IIIc) = 4.919 + 1.766Lp - 0.436Lp^2 - 0.436B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.292) (\pm 0.684) (\pm 0.394) (\pm 0.300)$	[n=19, r=0.910, s=0.342]
$pl_{50} (IIId) = 3.980 + 1.424Lp$ $^{95}(\pm 0.392) (\pm 0.281)$	[n= 8, r=0.981, s=0.180]

Fig. 14 QSAR: Growth inhibition of *Echinochloa utilis* by cyclic imide herbicides.

$pl_{50} (Ia) = 5.595 - 0.994\sigma + 2.652Lp - 0.471Lp^2 - 1.380B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.252)(\pm 0.488) (\pm 0.427) (\pm 0.124) (\pm 0.282)$	[n=40, r=0.912, s=0.439]
$pl_{50} (IIa) = 5.454 + 2.507Lp - 1.982B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.356) (\pm 0.441) (\pm 0.411)$	[n=19, r=0.950, s=0.450]
$pl_{50} (IIb) = 4.586 + 2.671Lp - 0.457Lp^2 - 1.198B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.241) (\pm 0.694) (\pm 0.354) (\pm 0.274)$	[n=21, r=0.961, s=0.305]
$pl_{50} (IIIa) = 4.858 + 1.861Lp - 1.189B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.306) (\pm 0.492) (\pm 0.661)$	[n=22, r=0.914, s=0.439]
$pl_{50} (IIIb) = 6.556 + 2.742Lp - 0.651Lp^2 - 1.047B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.276) (\pm 0.614) (\pm 0.335) (\pm 0.238)$	[n=21, r=0.965, s=0.327]
$pl_{50} (IIIc) = 6.705 + 2.317Lp - 0.571Lp^2 - 0.783B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.384) (\pm 0.895) (\pm 0.518) (\pm 0.394)$	[n=19, r=0.911, s=0.448]
$pl_{50} (IIId) = 5.476 + 1.868Lp$ $^{95}(\pm 0.514) (\pm 0.369)$	[n= 8, r=0.981, s=0.237]

Fig. 15 QSAR: Growth inhibition of *Scenedesmus acutus* by cyclic imide herbicides.

$pl_{50} (Ia) = 5.738 - 1.174\sigma + 2.768Lp - 0.508Lp^2 - 1.390B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.264)(\pm 0.514) (\pm 0.451) (\pm 0.132) (\pm 0.297)$	[n=40, r=0.909, s=0.462]
$pl_{50} (IIa) = 5.573 + 2.582Lp - 2.043B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.367) (\pm 0.456) (\pm 0.424)$	[n=19, r=0.950, s=0.464]
$pl_{50} (IIb) = 4.678 + 2.734Lp - 0.462Lp^2 - 1.234B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.241) (\pm 0.698) (\pm 0.357) (\pm 0.276)$	[n=21, r=0.963, s=0.307]
$pl_{50} (IIIa) = 4.957 + 1.897Lp - 1.208B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.320) (\pm 0.515) (\pm 0.693)$	[n=22, r=0.910, s=0.460]
$pl_{50} (IIIb) = 6.706 + 2.854Lp - 0.679Lp^2 - 1.084B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.283) (\pm 0.625) (\pm 0.342) (\pm 0.243)$	[n=21, r=0.966, s=0.333]
$pl_{50} (IIIc) = 6.864 + 2.384Lp - 0.594Lp^2 - 0.799B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.398) (\pm 0.929) (\pm 0.537) (\pm 0.409)$	[n=19, r=0.909, s=0.465]
$pl_{50} (IIId) = 5.596 + 1.925Lp$ $^{95}(\pm 0.526) (\pm 0.379)$	[n= 8, r=0.981, s=0.242]

Fig. 16 QSAR: Chlorophyll decrease by cyclic imide herbicides.

ters (Lp , B_{5p}) であった。

得られた相関式はいずれも精度の高いものである (たとえば Fig. 14~17). Fig. 5 および Fig. 6 で示され

た活性-活性相関式から当然予測される結果ではあるが、環状イミド系除草剤の多細胞植物に対する効果 pI_{50} (*Echinochloa*), 単細胞植物に対する生育抑制効果 pI_{50}

$pl_{50}(Ia) = 5.401 - 1.088\sigma + 2.804Lp - 0.506Lp^2 - 1.435B_{5p}$ $^{95}(\pm 0.268)(\pm 0.522) (\pm 0.457) (\pm 0.134) (\pm 0.301)$			[n=40, r=0.909, s=0.470]
$pl_{50}(IIa) = 5.238$ $^{95}(\pm 0.375)$	$+ 2.630Lp$ (± 0.466)	$- 2.079B_{5p}$ (± 0.435)	[n=19, r=0.949, s=0.475]
$pl_{50}(IIb) = 4.326$ $^{95}(\pm 0.241)$	$+ 2.771Lp$ (± 0.692)	$- 0.478Lp^2$ (± 0.354)	$- 1.237B_{5p}$ (± 0.274) [n=21, r=0.964, s=0.305]
$pl_{50}(IIIa) = 4.612$ $^{95}(\pm 0.343)$	$+ 1.871Lp$ (± 0.555)	$- 1.176B_{5p}$ (± 0.745)	[n=22, r=0.896, s=0.495]
$pl_{50}(IIIb) = 6.394$ $^{95}(\pm 0.285)$	$+ 2.915Lp$ (± 0.631)	$- 0.684Lp^2$ (± 0.346)	$- 1.118B_{5p}$ (± 0.247) [n=21, r=0.967, s=0.337]
$pl_{50}(IIIc) = 6.555$ $^{95}(\pm 0.416)$	$+ 2.417Lp$ (± 0.972)	$- 0.614Lp^2$ (± 0.560)	$- 0.795B_{5p}$ (± 0.428) [n=19, r=0.902, s=0.486]
$pl_{50}(IIId) = 5.258$ $^{95}(\pm 0.541)$	$+ 1.963Lp$ (± 0.389)		[n=8, r=0.981, s=0.249]

Fig. 17 QSAR: Inhibition of chlorophyll biosynthesis by cyclic imide herbicides.

- (1) C₁ and C₂ carbon atoms in the alkylene ring should form part of a planar in Moieties A and B
- (2) Moieties B and C should form a planar
- (3) A: The p-substituent on benzene ring (in Moiety D) should have a proper size and direction for the activity
 B: Introduction of a halogen atom (especially F or Cl) at o-position of the active p-substituted aryl derivatives does not reduce the activity of the parents
 C: Introduction of a carboxyl or an amino acid group as a substituent on benzene ring may enhance symplast uptake of the herbicidal molecules

[K. Wakabayashi *et al.*: APWSS (Tokyo), 1975, and ICPC (Zürich), 1978]

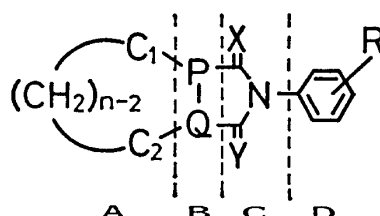


Fig. 18 Structure required for herbicidal activity.

(*Scenedesmus*; L), 生化学レベルでのクロロフィル阻害効果 $pI_{50}(\text{Chlorophyll; L})$ およびクロロフィル生合成阻害効果 $pI_{50}(\text{Chlorophyll; D})$ のいずれもが, 同じ parameters で, また同じような相関式で説明できることを表わしている. これらの相関式は, クロロフィル生合成の阻害と既成光合成色素の光酸化分解という現在までに判明している環状イミド系除草剤の作用機構研究に示唆を与えるものであったが, さらに receptor mapping 法等による予測を採用すれば分子レベルにおける環状イミド系除草剤の作用機構解明にも大きな手掛りを与えると考えられる. 分子設計に対しては, para 位置換基の大きさを規定するものである. すなわち, 高活性化合物を得るためには適切な大きさ (長さ と 厚み) を持った置

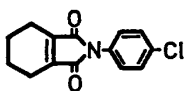
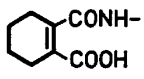
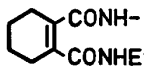
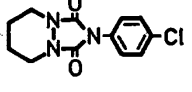
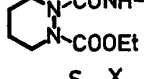
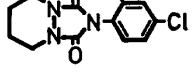
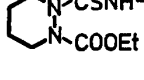
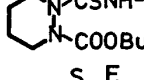
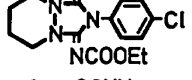
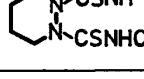
換基を aryl 部 para 位に導入することがよいということである.

Fig. 18 に現在までに判明している環状イミド系除草剤分子設計のための必須条件を挙げる^{6,9)}. ただし, (3)-C については次項 “植物中での挙動” を参照されたい.

植物中での挙動 (Behavior in Plants)

Ia~IIIa の除草剤は植物体中でほとんど代謝を受けず, 生理活性は吸収された除草剤によって発現され, 植物中での移行は典型的な apoplastic pattern を示すようである^{6,20,21)}. 除草剤は植物に吸収され, その体中を移行し, 作用部位に達して効果を発揮するものであることは自明であるが, この吸収移行性という観点で既存除

Table 7 Application of Crisp-Wakabayashi's theory and pro-imide herbicides.

No.	Cyclic imides (& Pro-herbicides)	mp (°C)	pI ₅₀ (E)	pI ₅₀ (S:L)	$\frac{I_{50}(E)}{I_{50}(S:L)}$
10 ●		166-7	5.25	7.00	56
47		146-7	4.85	6.17	21
48		202-4	5.31	6.61	20
18 ●		192-3	5.15	7.01	73
49		133-5	4.46	5.96	32
40 ●		X=H; 164-5	6.32	8.55	170
45 ●		X=F; 110-1	6.44	8.70	182
50		X=H; 160-1	6.25	8.02	59
51		X=F; 108-9	6.51	8.24	53
52		X=H; 119-21	6.28	8.02	55
46 ●		148-9	6.30	8.52	166
53		148-9	6.34	8.00	46

草剤の性質を解析し、新農薬の分子設計に役立てようとする試みがある²²⁻²⁴⁾。Crisp²²⁾ や Wakabayashi^{23,24)} の解析によれば、除草剤の吸収移行性と化学構造の関係は定性的に次のようにまとめられている。

- (1) 化合物に存在する carboxyl 基またはその簡単な誘導体（エステル、アミドなど）は symplast 系への取込みおよび symplast 移行性を強めるようである。
- (2) 簡単な炭水化物やアミノ酸と抱合しやすい官能基を持つ化合物は長距離輸送に有利である。
- (3) C-N 結合を持ちかつ共鳴できるような構造を持つ複素環化合物は植物中での移行性が大きい。
- (4) s-Triazine 系除草剤とか urea 系除草剤とか除草剤を化合物群でとらえると、有用除草剤の吸収移行性に関して、それぞれ固有の好ましい lipophilic/hydrophilic バランスが存在する。

環状イミド系除草剤の分子設計に上記の考え方を応用し

た結果の一部が Table 7~9 に示されている。多細胞緑色植物 *Echinochloa* の根伸長阻害効果 pI₅₀(*Echinochloa*) は 7 日間培養の結果得られた数値であるが、単細胞緑藻 *Scenedesmus* に対する生育抑制効果 pI₅₀(*Scenedesmus*; L) は 2 日間培養の結果である。*Scenedesmus* の場合には単細胞であるゆえに高等植物で議論される移行の問題が除かれるので、本研究の移行性検討では *Echinochloa* と *Scenedesmus* に対する環状イミド系除草剤の阻害活性の差を大略移行性能の差と仮定して、簡易 parameter, $Qtr(\text{Imide}) = I_{50}(\text{Echinochloa}) / I_{50}(\text{Scenedesmus})$ を設定した。除草剤がその性能を発現するのは symplast 中であるので、Qtr(Imide) が小さい化合物は symplast 中での滞留性がよいということ、とくに多細胞系では symplast 移行性を増していると考えてよいだろう。薬物吸収に対する組織構造などが多細胞植物と単細胞植物では異なるので、Qtr(Imide) で薬剤の真の移行性を論ずることはできないが、環状イミド系除草剤の分子設計では

Table 8 Herbicide transport and imide moiety.

No.	Cyclic imides	mp (°C)	pI ₅₀ (E)	pI ₅₀ (S;L)	$\frac{I_{50}(E)}{I_{50}(S;L)}$
65		182-4	5.63	7.46	68
66		136-7	5.18	7.34	145
67		175-7	5.90	5.70	0.6
68		180-2	4.76	7.05	195
69		180-3	5.11	6.70	39
70		150-2	6.24	8.16	83
71		230-2	5.98	8.10	132
72		206-7	6.29	8.35	115

設計された化合物のおおよその移行性能を知る指標として用いられた。

化合物(47~53)は構造活性相関の項で pro-herbicides として解析した化合物であるが, Qtr(Imide) 値はそれぞれの親化合物(10, 18, 40, 45, 46)の1/3程度となっており, 移行性能を増している(Table 7). これは, 前述の Crisp²²⁾ や Wakabayashi^{23,24)} の仮説に符合する. Table 8 は, 同様の考えで Ia~IIId 系化合物を解析した結果である. Carbonyl 基に S 原子やイミノ基を導入すると移行性能が減少する. IIa 系化合物(67)の移行性能はよいが, 何分にも生物活性が低すぎる. Aryl 置換基による Qtr(Imide) 減少効果は, meta 位に alkoxyl 基(propargyloxy 基を含む), carboxyl 基, aryloxy 酢酸構造, amino acid 構造を導入した時に著しい(Table 9). これら置換基の導入は, 薬剤の symplast 移行性能を増している. 化合物(68)は水田用選択性除草剤として期待されていた化合物であるが, この薬剤は固有の強い植物毒性を, 稲体に対して *Echinochloa* に対する Qtr(Imide)=195 よりもさらに大きな Qtr(Imide) を現わすことによって回避していると考えられている. 二つの *m*-propargyloxy 化合物(62, 63)の移行性能はきわめ

て優秀である. Qtr(Imide) が 20 近辺の化合物(73, 74)は水田用除草剤として注目されている.

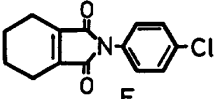
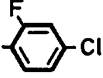
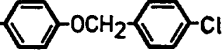
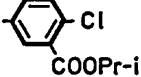
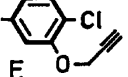
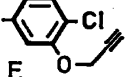
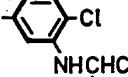

環状イミド系除草剤の分子設計における移行性への考慮は現在のところ, この Qtr(Imide) を利用する程度で十分と考えられるが, 化合物群の現わす真の移行の姿を標識化合物や新しい微量分析法(たとえば immunoassay)を使用した分析でとらえることができれば, 本系統の除草剤の分子設計もさらに正確さを増すに違いない²⁵⁾.

作用機構 (Herbicidal Mechanism of Action)

本研究の環状イミド除草剤(Fig. 2), oxadiazon, phenoprylate などを含む一群の除草剤は, これら除草剤が現わす光依存殺草性およびクロロフィル減少効果によって, 広義の環状イミド系除草剤に分類されている¹⁰⁾. 作用機構の研究は主に Ia~IIId の化合物を使用し, 単細胞緑藻 (*Scenedesmus*) および高等植物(タバコ, 食用ビエ, 緑豆, 色素変異株イネなど)を用いた細胞培養・組織培養の技術を応用して, 生理・生化学的に検討された.

Ia~IIId の化合物は大部分の diphenyl ether 除草剤と同様に, 暗所ではほとんどその作用を発現せず, 光存在下ではじめて殺草活性を現わした^{6~10)}, またイネの葉

Table 9 Herbicide transport and aryl-substituents.

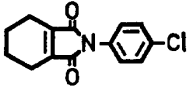
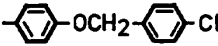
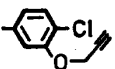
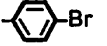
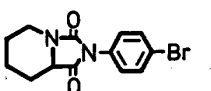
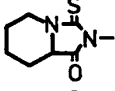
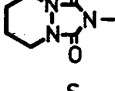
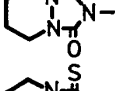
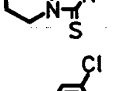

No.	Cyclic imides	mp (°C)	pI ₅₀ (E)	pI ₅₀ (S;L)	$\frac{I_{50}(E)}{I_{50}(S;L)}$
10		166-7	5.25	7.00	56
61		81-2	5.93	8.03	126
64		163-4	6.11	8.40	195
73		85-6	5.48	6.85	23
62		146-7	7.70	7.70	1
63		136-7	7.70	7.80	1
74		n_D^{25} 1.5389	5.88	7.15	19
75		167-8	5.68	7.15	30

鞘部をアルミ箔で遮光し、薬剤を水面施用すると、Ia~IIIdの化合物は露光部の葉鞘に bleaching およびこれに続く褐変 (browning) が認められる。このアルミ箔を取り除き、遮光されていた部分を露光下に置くとただちに bleaching および browning が発現する^{6,7)}。このようにして、化合物 (Ia~IIId) がその生理作用を発現するためには光が必要であり、これらの化合物が光存在下で惹き起こされる植物の生理・生化学過程に影響を与えることが確認された。色素変異株イネを使用した実験では、カロチノイドを含有している黄色変異株と緑色正常株に対して化合物 (Ia~IIId) は低濃度 (1 ppm) で強い生育阻害作用を現わすが、カロチノイドとクロロフィルの双方を欠落した白色変異株には阻害効果を現わさなかった。この結果により、前述の光依存性生理作用は光合成色素に関係したものであることが判明した^{5,6,10)}。

化合物 (Ia~IIId) の光合成色素に対する影響は *Scenedesmus*^{10~12)}、タバコカルス^{10,11)} および緑豆¹⁴⁾ を使用して行なわれた。高等植物と異なり暗所でもクロロフィルを生合成できる *Scenedesmus* の使用は環状イミド系除草剤の生化学的作用機構解明にとくに貢献した。すな

わち、暗所では、薬剤の現わす光合成色素減少効果の一つと考えられるチラコイド膜の光酸化破壊に伴う光合成色素の分解の影響が無視できるので、暗所における色素減少効果は薬剤の色素生合成への影響を反映するものと考えてよいからである。Table 10 は明所培養 *Scenedesmus* に対する化合物 (Ia~IIId) が現わす生理活性作用 (生育阻害 pI₅₀(*Scenedesmus*; L), クロロフィル阻害 pI₅₀(Chlorophyll; L), カロチノイド阻害 pI₅₀(Carotenoid; L)) の一部を表示したものである¹²⁾、このデータにさらに系統化合物のデータを加えて解析した結果が、Fig. 5 の活性-活性相関および Fig. 14~16 の構造活性相関である。解析結果は、Ia~IIId の化合物の高等植物に発現する殺草活性がこれら化合物による光合成色素減少効果によることを示している。対照化合物 oxyfluorfen (76) の現わす各生物 parameters は Fig. 5 の環状イミド系殺草剤における活性-活性相関式にかなりよくあてはまるので、Ia~IIId の化合物にも oxyfluorfen ですでに確認されている殺草作用機構 (チラコイド膜の光酸化破壊に伴う光合成色素の分解) が存在することが予測された¹²⁾。明所培養 *Scenedesmus* の生育阻害 pI₅₀(*Scenede-*

Table 10 Pigment inhibition in autotrophic *Scenedesmus* over 48 hr cultivation with cyclic imide herbicides.

No.	Herbicides	$pI_{50}(S;L)^*$	$pI_{50}(Chl;L)^*$	$pI_{50}(Car;L)^*$	Carotenoid precursor
10	 (Ia)	7.00	7.10	7.15	n.d.
64	 (Ia)	8.40	8.52	8.52	n.d.
62	 (Ia)	7.70	7.70	7.70	n.d.
66	 (Ia)	7.46	7.46	7.46	n.d.
67	 (IIa)	5.70	5.82	5.82	n.d.
68	 (IIb)	7.05	7.15	7.15	n.d.
69	 (IIIa)	6.70	6.70	6.70	n.d.
70	 (IIIb)	8.16	8.40	8.40	n.d.
71	 (IIIc)	8.10	8.22	8.22	n.d.
76	 (76)	8.00	8.15	8.10	n.d.

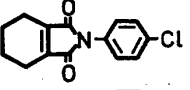
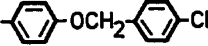
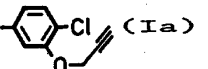
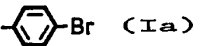
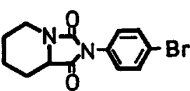
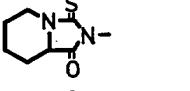
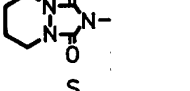
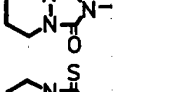
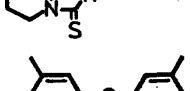
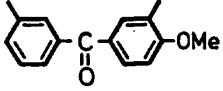
* Abbreviations: $pI_{50}(S;L)=pI_{50}(\textit{Scenedesmus};L)$, $pI_{50}(Chl;L)=pI_{50}(\text{Chlorophyll};L)$, $pI_{50}(Car;L)=pI_{50}(\text{Carotenoid};L)$, n.d.=not detectable.

smus; L) と殺草活性 $pI_{50}(\textit{Echinochloa})$ の活性-活性相関 ($r=0.962$, Fig. 5) が, 暗所培養 *Scenedesmus* の生育阻害 $pI_{50}(\textit{Scenedesmus};D)$ と殺草活性 $pI_{50}(\textit{Echinochloa})$ の相関 ($r=0.893$, Fig. 6) よりもよいことは, 明所培養 *Scenedesmus* で得られる薬剤の生物活性が, 高等植物では明条件でのみ発現する薬剤の真の作用機構を反映していることを示唆している. これはまた, 次に論ずる暗所培養 *Scenedesmus* で確認されたクロロフィル生合成阻害作用に加わる, クロロフィル減少に関わる別の作用機構の存在を予測させるものであった¹²⁾.

暗所培養 *Scenedesmus* において, 除草剤 (Ia~IIIc) はまた, 大きなクロロフィル減少効果を現わす¹²⁾(Table 11). 活性-活性相関式を用いて近似計算すると, このクロロフィル阻害は明所における阻害の $1/2\sim 1/3$ の大きさである (Fig. 19). 暗所ではチラコイド膜の光酸化的破

壊は無視できるので, 暗所におけるクロロフィル阻害はクロロフィル生合成阻害によるものとして理解してよいだろう. 暗所ではまた, クロロフィル阻害を現わす薬剤濃度で, クロロプラスト中のチトクロム *c*-553 の生成も同時に阻害された²⁶⁻²⁸⁾. したがって, 除草剤 (Ia~IIIc) は protoporphyrin IX より前のクロロフィル生合成の過程を阻害するものと判断される. また, ALA→porphobilinogen (protoporphyrin IX の前駆物質) 過程を触媒する酵素 ALA-dehydratase の阻害も認められない¹⁰⁾. 高等植物では, protoporphyrin IX より前の過程で光依存性の過程は, 暗所における *Scenedesmus* では光を必要としない glutamate→ALA の過程である. これらの事実から, 高等植物においては除草剤 (Ia~IIIc) は上記の過程に包含される光誘導性の ALA 合成酵素の合成阻害もしくは不活性化することによって, クロロフィル

Table 11 Pigment inhibition in heterotrophic *Scenedesmus* over 48 hr cultivation with cyclic imide herbicides.

No.	Herbicides	$pI_{50}(S;D)^*$	$pI_{50}(Chl;D)^*$	$pI_{50}(Car;D)^*$	Carotenoid precursor
10	 (Ia)	6.70	6.70	6.30	n.d.
64		8.30	8.40	8.10	n.d.
62	 (Ia)	7.52	7.30	7.30	n.d.
65	 (Ia)	7.60	7.52	7.30	n.d.
67	 (IIa)	5.30	5.30	5.30	n.d.
68	 (IIb)	6.60	6.60	6.60	n.d.
69	 (IIIa)	5.30	6.00	6.00	n.d.
70	 (IIIb)	7.82	8.30	8.00	n.d.
71	 (IIIc)	7.60	7.70	7.60	n.d.
77		6.00	5.15	5.70	ζ -Carotene

* Abbreviations: $pI_{50}(S;D)=pI_{50}(\textit{Scenedesmus}; D)$, $pI_{50}(Chl;D)=pI_{50}(\text{Chlorophyll}; D)$, $pI_{50}(Car;D)=pI_{50}(\text{Carotenoid}; D)$.

生合成を阻害しているものと理解される (Fig. 20). 緑化過程にあるタバコカルス, 緑豆における ALA 添加による除草剤 chlorophthalim (10) のクロロフィル阻害の回復¹⁴⁾や食用ビエに対する除草剤(10)の薬害を ALA 添加が低減させる効果¹⁰⁾は, 除草剤のクロロフィル生合成阻害が作用機構の一部であることの傍証となる. 暗所培養 *Scenedesmus* においては, カロチノイドもクロロフィルと同様に強く阻害される (Table 11). しかし, 対照薬剤 methoxyphenone (77) が ζ -カロチンを蓄積するようなカロチノイド前駆体の蓄積はまったく見られないので, カロチノイド阻害はクロロフィル阻害に続く2次的な阻害であると理解されている. タバコカルスでは, 化合物 (10, 62, 64) のクロロフィル阻害濃度 (たとえば, I_{50} 濃度 10^{-8} M) ではカロチノイド阻害は検出されない¹¹⁾.

明所培養 *Scenedesmus* に対する除草剤 (Ia~IIIc) のクロロフィル阻害作用はクロロフィル生合成阻害作用の2~3倍と解析されている (Fig. 19). 先に述べたようにこの大きな阻害作用には, 除草剤 oxyfluorfen ですでに確認されている機構 (チラコイド膜の光酸化破壊に伴う光合成色素の分解) が加わっている可能性がある. Fig. 21 は, 明所における化合物群 (Ia, IIb, IIIb) のクロロフィルおよびカロチノイド両色素阻害について QSAR 解析を行なった結果であるが, 両色素の阻害は各化合物群で大略同じ式で相関する. これは, 両色素が同じ原因で阻害を受けることを支持し, 平均的理論とはなるがチラコイド膜の光酸化破壊に伴う両色素の阻害という可能性を強めるものである^{12,14)}. 薬剤によるチラコイド膜の光酸化破壊作用は, 実際には明所培養 *Scenedesmus* を使

$$pl_{50}(\text{Chlorophyll; L}) = 1.010 pl_{50}(\text{Scenedesmus}) + 0.068 \quad [n=19, r=0.991, s=0.178] \\ {}^{95}(\pm 0.072)$$

$$pl_{50}(\text{Chlorophyll; D}) = 1.008 pl_{50}(\text{Scenedesmus}) - 0.251 \quad [n=19, r=0.980, s=0.264] \\ {}^{95}(\pm 0.106)$$

$$pl_{50}(\text{Chlorophyll; L}) = 0.968 pl_{50}(\text{Chlorophyll; D}) + 0.530 \quad [n=19, r=0.978, s=0.274] \\ {}^{95}(\pm 0.107)$$

(Calculation)

$$\bullet [\text{Chlorophyll Inhibition; Light}] / [\text{Chlorophyll Inhibition; Dark}] = 2 - 3$$

$$\bullet \frac{\text{Photooxidative Destruction}}{\text{Inhibition of Biosynthesis}} = 2 - 3 \text{ or } 1 - 2 \\ (\text{Geometric}) \quad (\text{Arithmetic})$$

Fig. 19 Chlorophyll decrease: Inhibition of biosynthesis and photooxidative destruction.

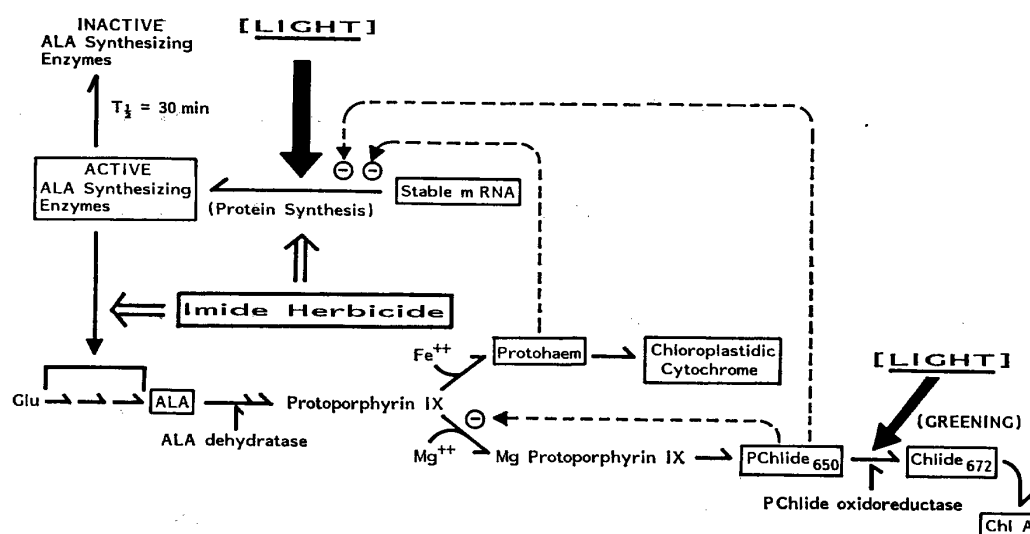


Fig. 20 Possible mechanism: Inhibition of chlorophyll biosynthesis by cyclic imide herbicides.

[Ia]

$$pl_{50}(\text{Chlorophyll; L}) = 5.738 - 1.174\sigma + 2.768Lp - 0.508Lp^2 - 1.390B_{5p} \quad [n=40, r=0.909, s=0.462] \\ {}^{95}(\pm 0.264)(\pm 0.514) \quad (\pm 0.451) \quad (\pm 0.132) \quad (\pm 0.297)$$

$$pl_{50}(\text{Carotenoid; L}) = 5.688 - 1.155\sigma + 2.773Lp - 0.505Lp^2 - 1.412B_{5p} \quad [n=40, r=0.914, s=0.452] \\ {}^{95}(\pm 0.258)(\pm 0.502) \quad (\pm 0.441) \quad (\pm 0.128) \quad (\pm 0.291)$$

[Iib]

$$pl_{50}(\text{Chlorophyll; L}) = 4.678 + 2.734Lp - 0.462Lp^2 - 1.234B_{5p} \quad [n=21, r=0.963, s=0.307] \\ {}^{95}(\pm 0.241) \quad (\pm 0.698) \quad (\pm 0.357) \quad (\pm 0.276)$$

$$pl_{50}(\text{Carotenoid; L}) = 4.624 + 2.749Lp - 0.463Lp^2 - 1.243B_{5p} \quad [n=21, r=0.962, s=0.311] \\ {}^{95}(\pm 0.245) \quad (\pm 0.707) \quad (\pm 0.361) \quad (\pm 0.281)$$

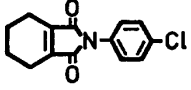
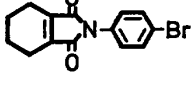
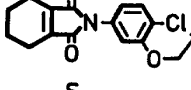
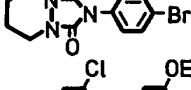
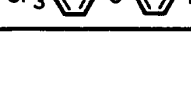
[IIib]

$$pl_{50}(\text{Chlorophyll; L}) = 6.706 + 2.854Lp - 0.679Lp^2 - 1.084B_{5p} \quad [n=21, r=0.966, s=0.333] \\ {}^{95}(\pm 0.283) \quad (\pm 0.625) \quad (\pm 0.342) \quad (\pm 0.243)$$

$$pl_{50}(\text{Carotenoid; L}) = 6.659 + 2.863Lp - 0.678Lp^2 - 1.091B_{5p} \quad [n=21, r=0.967, s=0.332] \\ {}^{95}(\pm 0.281) \quad (\pm 0.622) \quad (\pm 0.340) \quad (\pm 0.243)$$

Fig. 21 Decrease of photosynthetic pigments in autotrophic *Scenedesmus*.

Table 12 Chlorophyll content and ethane production in autotrophic *Scenedesmus* over 16 hr incubation with cyclic imide herbicides.

No.	Herbicides	Addition	Concentration [M]	Growth [μ l pcv/ml]	Chlorophyll [μ g/ml]	[mg/ml pcv]	Ethane [n mol/ml pcv]
		At Start	-	2.3	33.0	14.3	-
		Control	-	3.7	32.2	8.7	0.6
		[+DCMU] (10 μ M)	-	2.4	29.2	12.2	0
10		[Sole]	5×10^{-7}	2.9	10.9	3.8	8.0
		[+DCMU]		2.7	28.9	10.7	1.3
		[Dark]		2.3	30.0	13.0	0.1
65		[Sole]	1×10^{-6}	3.0	10.9	3.6	9.5
		[+DCMU]		2.9	27.0	9.3	1.2
62		[Sole]	1×10^{-6}	2.8	10.0	3.6	9.5
		[+DCMU]		2.6	28.5	11.0	1.2
70		[Sole]	1×10^{-6}	2.8	12.0	4.3	14.1
		[+DCMU]		2.7	27.4	10.1	1.6
76		[Sole]	1×10^{-6}	3.0	9.3	3.1	12.0
		[+DCMU]		2.8	28.1	10.0	1.1

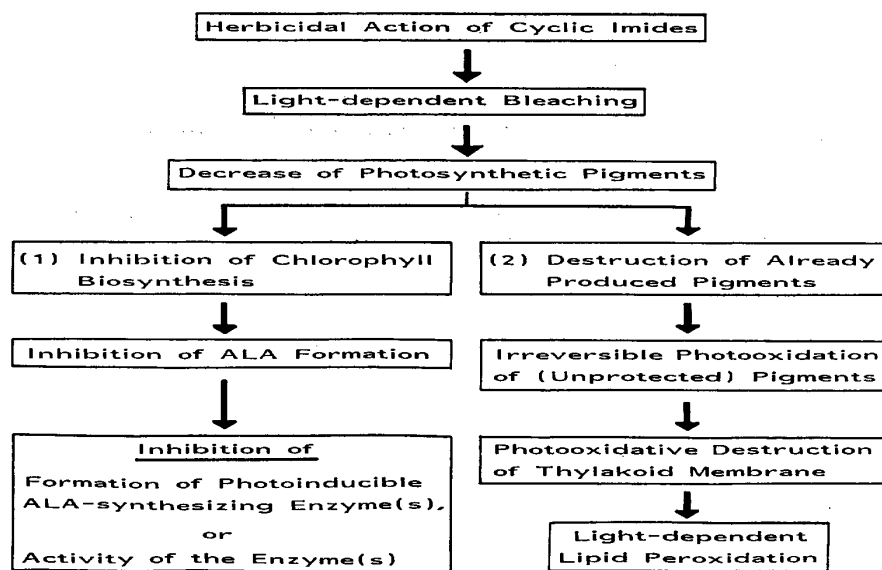


Fig. 22 Herbicidal mechanism of action of cyclic imide herbicides.

用し膜破壊に伴う sulfolipid の定量²⁹⁾と ethane の定量³⁰⁾で確認された¹⁴⁾。ここでは実験点数の多い ethane の定量による方法について述べると、その結果は Table 12 に示したとおりとなり、検討された環状イミド系除草剤 (10, 62, 65, 70) は色素阻害を現わす濃度で ethane を発生、その作用力は対照の oxyfluorfen (76) と同等またはそれ以上となる¹²⁾。この作用は PS-II 系電子伝達系

阻害剤 DCMC の存在によって消去され、また暗所培養では起こらないので、光合成反応の電子が関係した反応といえる。これらの理由から *Scenedesmus* のチラコイド膜に多量に存在する α -linolenate が、明反応由来の電子と除草剤で誘導される \cdot OH ラジカルによって酸化分解され、ethane を発生するという機構が考えられている³⁰⁾。このようにして、チラコイド膜の光酸化破壊が起

こり、おそらく膜による保護を失った両色素が光分解されることが両色素の減少という現象として現われるのであろう。

以上の議論を総括すると、現在までに得られた実験事実では、環状イミド系除草剤の殺草作用は除草剤の発現する光合成色素減少効果に基づくものであるといえ、その減少効果は除草剤の現わすクロロフィル合成阻害(作用機構Ⅰ)とチラコイド膜の光酸化破壊に伴うクロロフィルおよびカロチノイド両色素の分解(作用機構Ⅱ)によるということが出来る(Fig. 22)。作用機構ⅠおよびⅡはいずれも光依存性である。クロロフィル合成が進行しつつある幼植物ではおそらく作用機構Ⅰが主に作動し、成葉に対する茎葉処理の場合のようにすでに光合成色素の存在が十分である時には、作用機構Ⅱが強力に作動すると考えてよいかもしれない。細胞死(植物死)に

対して両機構による光合成色素の減少がどのように係わるかについては、さらに検討を要する。

おわりに

以上のように本研究は、環状イミド系除草剤の分子設計に要求される化学構造上の情報を適用可能な種々の手段を通じて集積し、これらの情報を定性的・定量的方法により客観的に解析した数多くの知見に生物学的合理性考察に基づいた吟味を加えて新除草剤の分子設計を試みたものである。オーケストラにたとえるならば、筆者は“分子設計”という演奏の指揮者であり、各演奏者が演奏する生物・化学・生化学などの部門を調和させたにすぎない。環状イミド系除草剤の分子設計に関して得られた情報はすでに、1975年(東京)、1978年(Zürich)で発表されているが、公表された分子設計に関する諸必須条

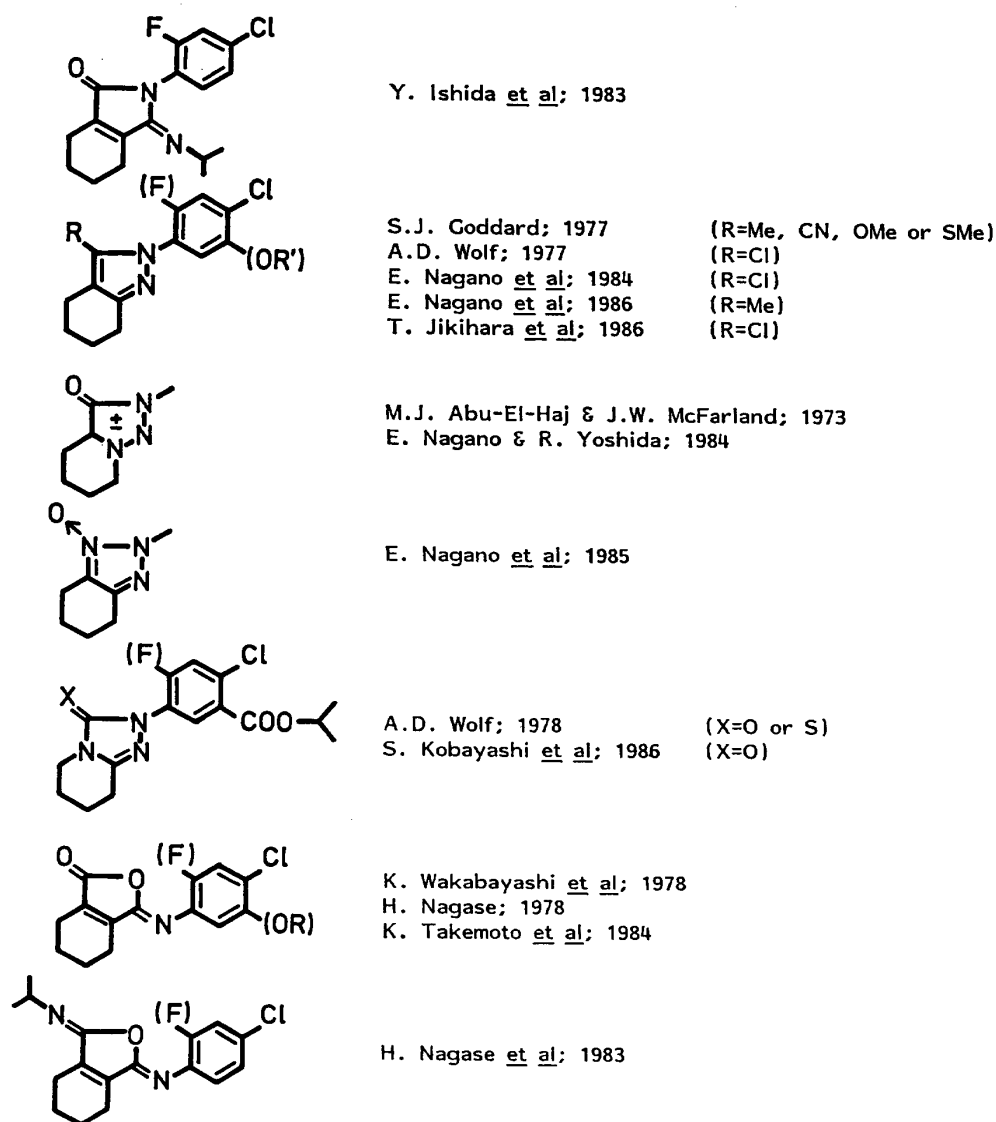


Fig. 23 Recent progress of cyclic imide herbicides: Imide moiety.

件を考慮して新環状イミド系除草剤の分子設計はその後も続けられている (Fig. 23~25). とくに imide 部と aryl 部に新構造が考案され, また pro-imide herbicides の考え方も導入されている. 今回の受賞は, これら継続された分子設計により本研究の成果に対する信頼性が再

確認されたことによると理解している. 今後, 物質レベルでの吸収・移行性の検討, 選択殺草性と解毒剤との関係³¹⁾, 作用機構における (光合成) 電子伝達系との関連, プロトプラスト-クロロプラストレベル³²⁾ での作用機構の解明などの切口中, この系統の薬剤の biorational ap-

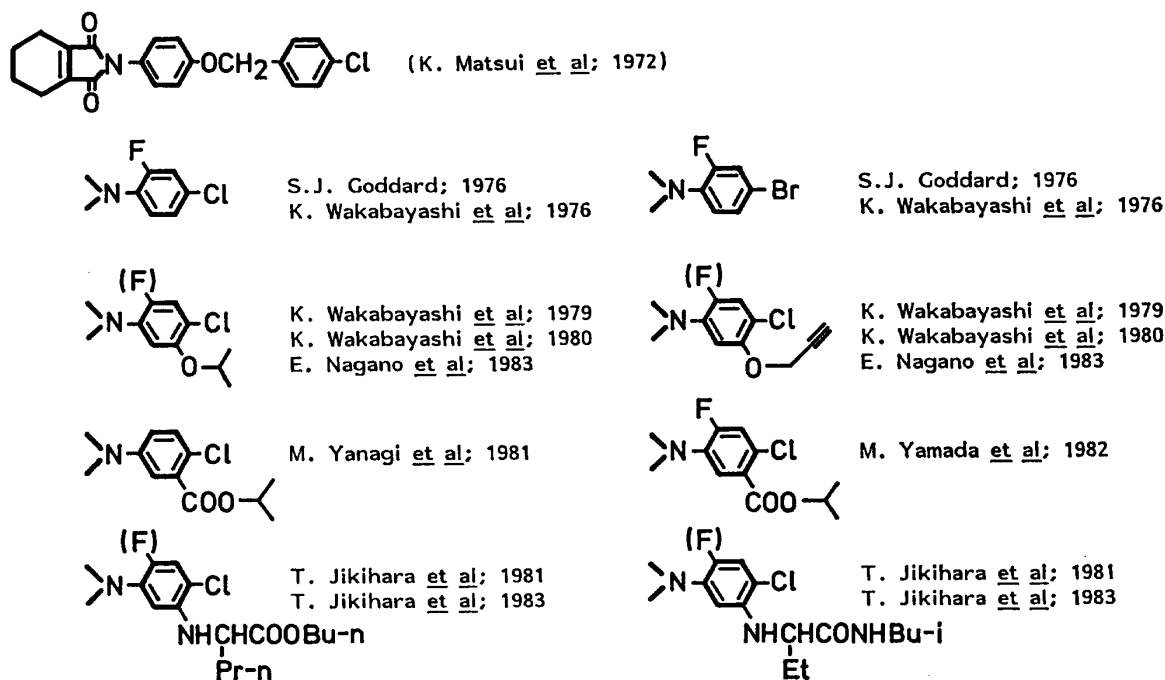


Fig. 24 Recent progress of cyclic imide herbicides: Aryl moiety.

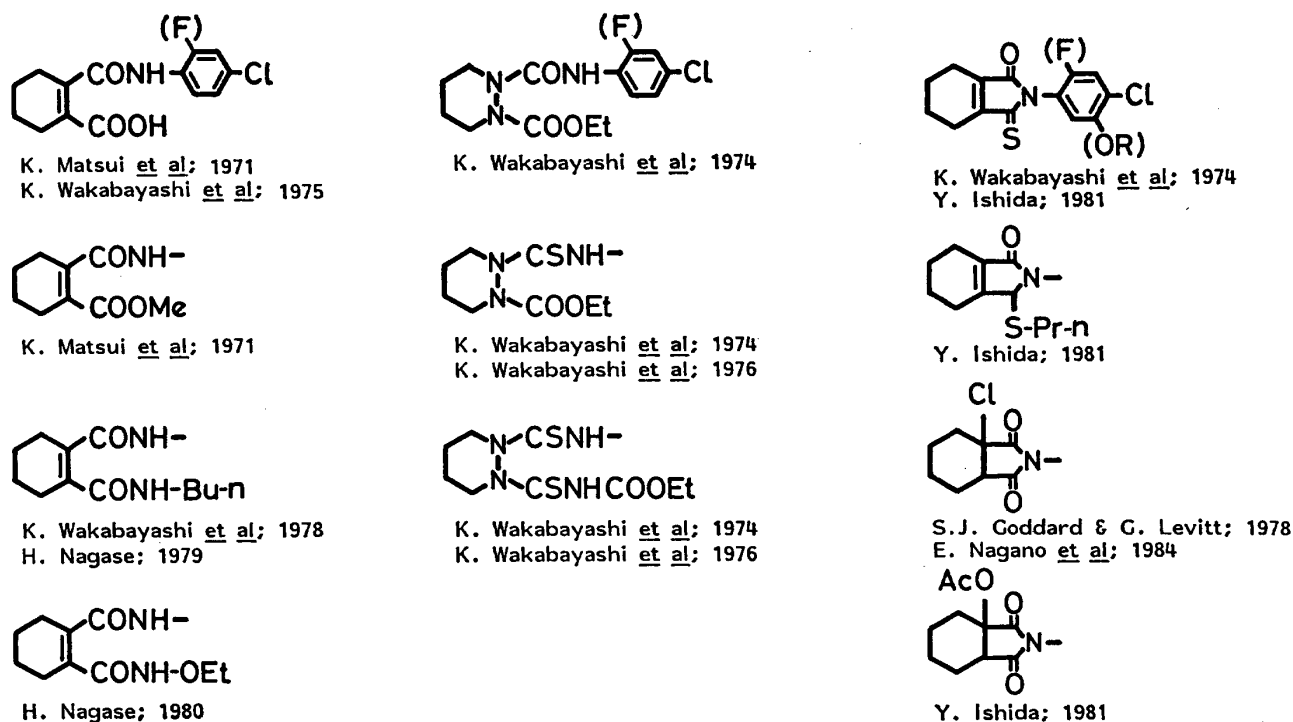


Fig. 25 Recent progress of cyclic imide herbicides: Pro-imide herbicides.

proaches が展開されると考えられ、それらの結果によっては環状イミド系除草剤の分子設計も様相を一変するかもしれない。筆者はまた、それを期待している。

本研究遂行に当たり終始ご指導とご支援をいただいた松中昭一教授(神戸大学)、藤田稔夫教授(京都大学)、Peter Böger 教授(Konstanz 大学, BRD)、Ann Kaars-Sijpesteijn 博士(前 TNO 応用有機化学研究所, NL)に心から感謝申し上げます。また、多岐にわたる本研究の取り組みにご協力をいただいた寺岡 徹氏(東京農工大学)、沖本陽一郎教授(玉川大学)、G. Sandmann 博士(Konstanz 大学)に深くお礼申し上げます。さらに、本研究の進展に関し適切なるご助言とご激励をいただいた見里朝正教授、山本 出教授、細辻豊二教授(以上、東京農業大学)、竹松哲夫教授(宇都宮大学)、内山正昭教授(東京農工大学)、赤塚尹巳教授(茨城大学)、鉦塚昭三教授(名古屋大学)、久保博司博士(前昭和電工株式会社)、前田泰三博士(クミアイ化学工業株式会社)、藤井保男博士(日本化薬株式会社)、満井 喬博士、山口 勇博士、米山勝美博士(以上、理化学研究所)、松井正直教授(東京大学名誉教授)、G. J. M. van der Kerk 教授(Utrecht 大学名誉教授)、J. C. Overeem 博士(TNO 応用有機化学研究所)に、深甚なる謝意を表します。

最後に、本研究を行なうに当たり三菱化成(株)総合研究所において、実際の研究検討に協力していただいた、相沢宏保博士、大田博樹博士、山内文雄博士、小川邦彦博士、春日井啓之氏、直原哲夫氏、鈴木清一氏、渡辺久雄氏、大堀裕司氏、四家豊彦氏、松井和夫博士(現 ICI)、松谷 邦博士(現 Dow Chemical)の各位に切に感謝し、栄誉をともにわかれたいと思います。

引用文献

- 1) K. Wakabayashi, *et al.*: Jpn. Pat. Appl. JP 43-53798 (1968), 45-9873 (1970)
- 2) C. R. Worthing: "The Pesticide Manual," 6th ed., British Crop Protection Council, Croydon, p. 171, 1979
- 3) H. Aizawa, *et al.*: Jpn. Pat. Appl. JP 45-115868 (1970), 46-81083 (1971), 46-82349 (1971), 46-84803 (1971); U.S. US 3878224 (1972), 3984435 (1973); Br. UK Pat. Appl. GB 1374435 (1972), 1374436 (1972); Can. CA 978385 (1972); Ger. Offen DE 2165651 (1972); Fr. Demande FR 2119703 (1972)
- 4) S. Suzuki, H. Watanabe, T. Jikihara, H. Ohta, K. Matsuya & K. Wakabayashi: "Proceeding of the 5th Asian-Pacific Weed Science Society Conference," ed. by T. Kataoka, The Asian-

Pacific Weed Science Society, Tokyo, pp. 176-183, 1976

- 5) K. Wakabayashi, K. Matsuya, T. Jikihara, S. Suzuki & S. Matsunaka: Abstr. Vol. 4th Int. Congr. Pestic. Chem., Zürich, IV-655, 1978; 参照: 農薬—デザインと開発指針, 山本 出・深見順一編, ソフトサイエンス社, p. 378, 1979
- 6) K. Matsuya: Dissertation, The University of Tokyo (1978)
- 7) 松谷 邦: 植物の化学調節 **13**, 104 (1978)
- 8) 松谷 邦: 植物の化学調節 **14**, 32 (1979)
- 9) K. Wakabayashi, K. Matsuya, H. Ohta & T. Jikihara: "Advances in Pesticide Science," ed. by H. Geissbühler, Part 2, Pergamon Press, Oxford, pp. 256-260, 1979
- 10) K. Wakabayashi, K. Matsuya, T. Teraoka, G. Sandmann & P. Böger: *J. Pesticide Sci.* **11**, 635 (1986)
- 11) T. Teraoka, G. Sandmann, P. Böger & K. Wakabayashi: *J. Pesticide Sci.* **12**, 499 (1987)
- 12) K. Wakabayashi, G. Sandmann, H. Ohta & P. Böger: *J. Pesticide Sci.* in press
- 13) 四家豊彦・直原哲夫・大田博樹・若林 攻・G. Sandmann・P. Böger: 日本農薬学会第13回大会講演要旨集, p. 37, 1988
- 14) 寺岡 徹・大堀祐司・井橋義夫・若林 攻・P. Böger: 日本農薬学会第13回大会講演要旨集, p. 38, 1988
- 15) H. Ohta, S. Suzuki, H. Watanabe, T. Jikihara, K. Matsuya & K. Wakabayashi: *Agric. Biol. Chem.* **40**, 745 (1976)
- 16) 大田博樹・直原哲夫・松谷 邦・若林 攻・渡辺久雄・鈴木清一: 有機合成化学特別総合研究発表講演会要旨集, pp. 93-96, 1977
- 17) H. Ohta, T. Jikihara, K. Wakabayashi & T. Fujita: *Pestic. Biochem. Physiol.* **14**, 153 (1980)
- 18) K. Wakabayashi, *et al.*: [N-Aryl-3,4,5,6-tetrahydrophthalimides & their derivatives] Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 50-142730 (1975), 50-148529 (1975), 51-32584 (1976), 51-32586 (1976), 52-83544 (1977), 53-73557 (1978), 54-19965 (1979), 54-125640 (1979), 54-125652 (1979), 54-154737 (1979), 55-139305 (1980), 55-139359 (1980); U.S. US 4292070 (1980); Br. UK. Pat. Appl. GB 2023137 (1979), 2046754 (1980); Can. CA 1109881 (1981); Braz. Pedido PI BR 7903257 (1979), 8002295 (1980); Fr. Demande FR 2426674 (1979), 2453852 (1980); Ger. Offen DE 2921002 (1979), 3013162 (1980); Neth. Appl. NL 8002020 (1980)

[3-Aryl-1,5-alkylenehydantoin & their derivatives] Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 51-95134 (1976), 52-42877 (1977), 52-42893 (1977), 52-83886 (1977); Br. UK Pat. Appl. GB 1503244 (1976); Can. CA 1076114 (1976); Fr. Demande FR 2300083 (1976); Ger. Offen DE 2604989

- (1976); Neth. Appl. NL 7601296 (1976); Patentschrift (Switz.) CH 624272 (1976)
[4-Aryl-1,2-alkylene-1,2,4-triazolidine-3, 5-diones and their derivatives] Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 50-160429 (1975), 51-32584 (1976), 51-32586 (1976), 51-35435 (1976), 51-38425 (1976), 51-41436 (1976), 51-57829 (1976), 51-75090 (1976), 51-80887 (1976), 51-86489 (1976), 52-83552 (1977), 52-83687 (1977), 52-110825 (1977), 52-113943 (1977), 52-113961 (1977), 52-113972 (1977), 53-40875 (1978), 53-44587 (1978), 53-53694 (1978); U.S. US 4249934 (1976); Pat. Specif. (Aust.) AU 498372 (1979); Br. UK Pat. Appl. GB 1492457 (1976), 1532785 (1978); Fr. Demande FR 2275465 (1976), 2292861 (1976); Ger. Offen DE 2526358 (1976); Neth. Appl. NL 7507233 (1975); Patentschrift (Switz.) CH 614212 (1976)
- 19) K. Wakabayashi: unpublished
 - 20) 小川邦彦・大堀裕司・相沢宏保・茂岡忠義・山内文雄: 日本農薬学会第5回大会講演要旨集, p. 131, 1980
 - 21) K. Wakabayashi: *Jpn. Pestic. Inf.* **41**, 8 (1982)
 - 22) C. E. Crisp: "Pesticide Chemistry (IUPAC)," ed. by A. S. Tahori, Vol. 1, Gordon & Breach Science Publishers, New York, pp. 211-264, 1972
 - 23) 若林 攻: 農薬デザインと開発指針, 山本 出・深見順一編, ソフトサイエンス社, pp. 287-326, 1979
 - 24) 若林 攻: 農薬の生有機化学と分子設計, 江藤守総編, ソフトサイエンス社, pp. 331-354, 1985
 - 25) 若林 攻: 農薬誌 **12**, 152 (1986)
 - 26) 若林 攻・寺岡 徹・松谷 邦・大田博樹: 日本農薬学会第11回大会講演要旨集, p. 51, 1986
 - 27) T. Teraoka, K. Yoneyama & K. Wakabayashi: Abstr. Vol. 6th Int. Congr. Pestic. Chem., Ottawa, 3C-08, 1986
 - 28) K. Matsuya, K. Wakabayashi & P. Böger: *Mitsubishi Chemical R & D Review* (ISSN 0913-6045), **1**, 47 (1987)
 - 29) G. Sandmann & P. Böger: *Plant Sci. Lett.* **24**, 347 (1982)
 - 30) K. J. Kunert & P. Böger: *Weed Sci.* **29**, 169 (1981)
 - 31) K. Wakabayashi & S. Matsunaka: Proc. 1982 Br. Crop Prot. Conf., Weeds, Brighton, pp. 439-450, 1982
 - 32) T. Teraoka & K. Wakabayashi: Int. Symp. Pestic. Biochem., Michigan State University, 1986

略歴

若林 攻

生年月日: 1938年7月2日

最終学歴: 東京大学農学部農芸化学科(ユトレヒト大学: 大学院・数学自然科学系)

趣味: 初等幾何学難問作図問題を解くこと, スポーツ昔々々, 今ゴルフ