

解説

Agrochemistry and Biology Series

光学活性農薬開発の現状と展望

宮崎 昭雄

大阪府立農林技術センター

(平成9年2月20日受理)

Progress and Prospects of Optically Active Pesticides

Akio MIYAZAKI

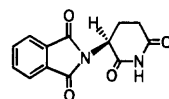
Agricultural and Forestry Research Center of Osaka Prefecture, Shakudo, Habikino 583, Japan

はじめに

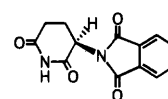
生物体の構成成分を分子レベルからみると、すべてにキラリティーがある。核酸はD-リボースまたはD-デオキシリボースを含み、タンパクを構成するアミノ酸はすべてL型であり、細胞膜を構成するリン脂質はL-3-グリセロリン酸の立体構造をもつ。また、エネルギー代謝の基質はD-グルコースであって、L-グルコースの存在は知られていない。一方、生物に活性を示す医農薬の多くはキラル化合物であり、これまで研究された例をみると、鏡像体間で生理活性が異なる場合が多く知られている。これは当然ともいえることであって、活性物質が活性発現の場となる生物側のキラルなりセプターとの接点において、光学的性質が重要となるのは合理的である。しかしながら、過去の合成医農薬品の創製をみると、光学的性質を考慮せずに、キラル化合物であってもラセミ体として開発されたのが実体であった。

ラセミ体を使用したことに起因する悲劇的な例としてサリドマイドをあげることができる。サリドマイドはつわりを抑えるラセミ型医薬品として妊婦に投与されたが、その結果両手のない胎児の出現を招いた。1979年 Blaschke ら¹⁾はキラル HPLC を用いてその両鏡像体を光学分割し、生物活性を調べた結果、天然のグルタミン酸と同じ絶対立体構造をもつ (S)-(-)-体のみが催奇性があることを見出した(その後の研究によれば、光学活性サリドマイドは生理条件下で容易にラセミ化すること、Blaschke らの報告が唯一で追試例がないことなどから、(R)-(+)-体のみを服用した場合でも催奇性がなかったかどうか疑問視されている)²⁾。しかしながら、本問題を契機としてこの頃より生物活性と光学異性との関係に、にわかに関心がもたれるようになり、

ラセミ型医薬の光学分割あるいは光学活性医薬品の合成が活発に行なわれるようになった。また、医薬品のみならず、昆虫ホルモンやフェロモンについても合成的手法を用いて精力的に追求され、興味ある新事実が続々と発見されている。これらキラル生物活性化合物に関する研究の進歩を技術的側面からみれば、キラル HPLC 用充填剤の開発となり、また新しい不斉合成試薬の開発や新規不斉反応の創出として、うかがい知ることができる。



(S)-(-)-thalidomide



(R)-(+)-thalidomide

一般に、キラルな医農薬剤が生物に投与された際、目的とする生物活性の発現に鏡像体間で差異の生じること以外にも、鏡像体間で差異が問題となるのは哺乳動物への毒性、体内への吸収、移行、代謝、および脱離などがある。したがってラセミ体の代わりに、光学活性体を用いれば、必要とする薬効のみを選択的に取り出すことができるばかりでなく、マイナスとなる生体内への蓄積や毒性などを軽減する可能性も期待できる(医薬品分野では“racemic switches”という。後述)。実際、医薬分野における chiral drugs の開発はめざましく、1994年の世界市場において前年の27%増の売り上げを示した (Table 1)³⁾。

現在わが国において、登録・使用されている光学活性農薬は抗生物質やジベレリンのような天然化合物を除くと非常に少ない。その理由は、もともと光学活性の重要性についての認識が浅かったことに加えて、光学活性体の合成にはラセミ体の合成に比べ多大の工程と費用を要すること、光学活性体を製品化しても生物活性が倍増する程度ではコ

ストの障害が大きすぎるなどあげられる。現在登録されている光学活性合成農薬を Fig. 1 に示すが、わずかに 8 剤にすぎない。このうち、ピレスロイド系殺虫剤が 5 化合物もあるのは、もともとキラルな天然ピレスロイドの構造変換を基礎としてきわめて活性の高い化合物にたどり着いた研究の歴史の結果と考えられる。

本稿では、日本における光学活性農薬開発の現状と展望について以下に述べる。

キラルな合成農薬の両鏡像体間の生物活性

現在日本で登録されている合成農薬は 400 以上ある。そのうちで分子のなかにキラル構造を有する化合物は 82 種あり (1996 年 6 月末現在)、それらを Fig. 1 および 2 に示す。それらのなかで、Fig. 1 に示した 1~8 の化合物のみが光学活性農薬として登録・使用されているだけである。

Table 1 Worldwide sales of enantiopure drugs growing at double digits.³⁾

Drug class	\$ Billions, finished dosage form		% change 1993-1994
	1993	1994	
Cardiovascular	11.3	12.6	11.5
Antibiotics	10.8	12.5	15.7
Hormones	4.5	6.5	44.4
Central nervous system	2.0	3.0	50.0
Anti-inflammatory	1.5	1.6	6.7
Anticancer	1.0	1.5	50.0
Other	4.5	7.5	66.7
Total	35.6	45.2	27.0

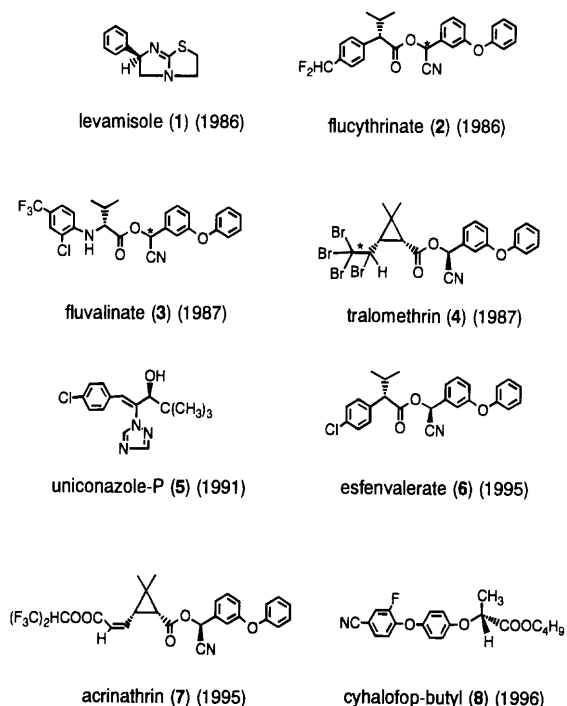


Fig. 1 Optically active synthetic pesticides that have been registered in Japan (1996).

82 種のキラル合成農薬のうち、光学活性体の調製法や鏡像体間の生物活性について報告のあるものは、およそ半数の 45 化合物である。それらの報告にもとづいて、鏡像体 (含ジアステレオマー) と生物活性の関係をまとめると、

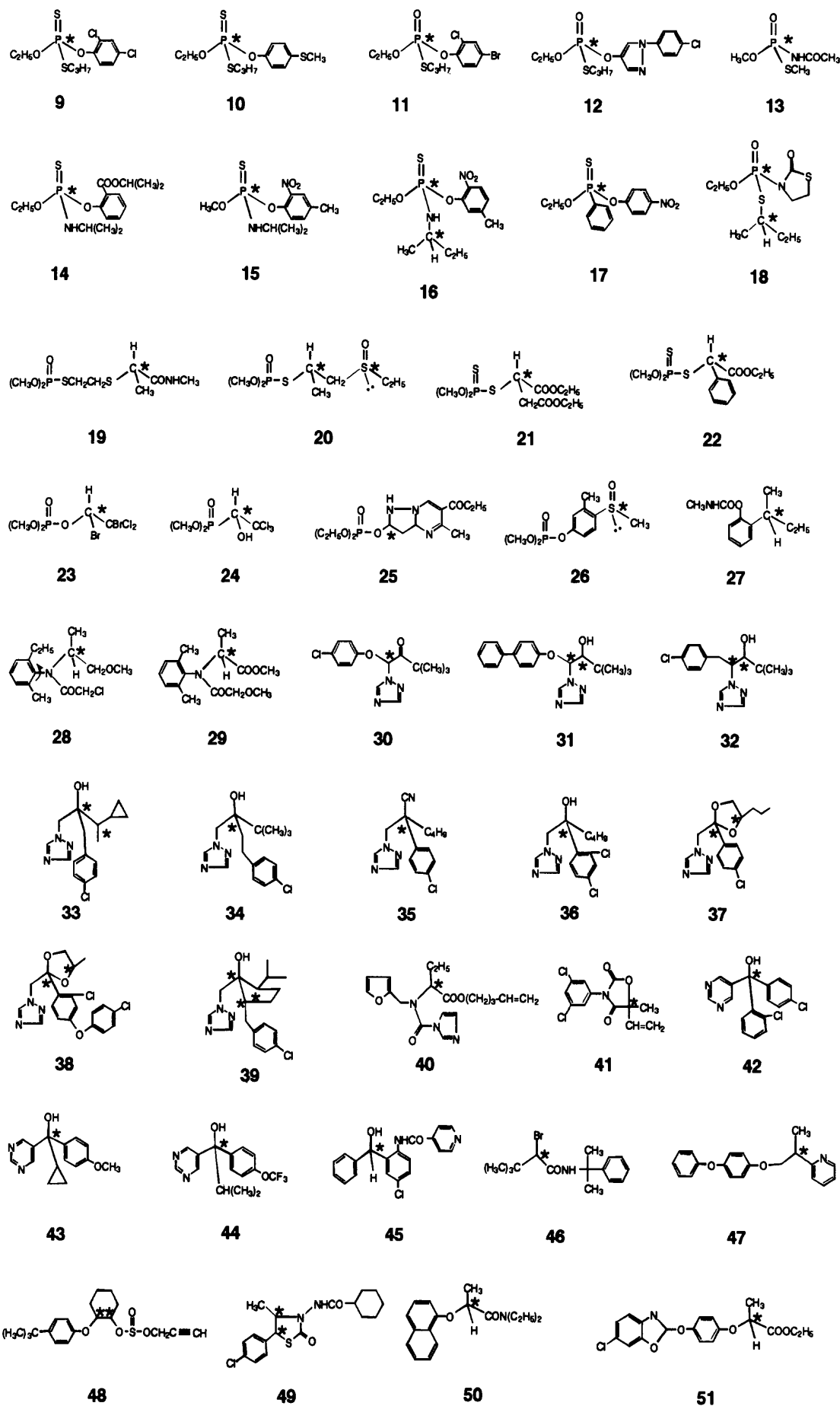
- (1) 一方の鏡像体には活性があるが、他方にはない (あってもきわめて低い),
 - (2) 両鏡像体間にそれほど大きな活性の差がない (数倍~10 倍以内),
 - (3) 両鏡像体がほぼ同等の活性を有する,
 - (4) 鏡像体間で質的に異なった生物活性を有する,
- の四つに大別できる (Table 2).

最初に、一方の鏡像体が活性を示す例として、ピレスロイド系殺虫剤について述べる。シクロプロパンカルボン酸系ピレスロイドである allethrin (73) や tralomethrin (4), 非シクロプロパンカルボン酸系ピレスロイドである esfenvalerate (6), flucythrinate (2) および fluvalinate (3) などは、Fig. 3 に示した絶対立体構造がもっとも殺虫活性が強い。シクロプロパンカルボン酸部分の活性発現には (1R) の立体配置が必要である。73 は天然型と同じ (1R, 3R)-*trans*- α S-菊酸エステルがもっとも殺虫活性が高く、そのジアステレオマーである [(1R, 3S)-*cis*- α S]-体にも約 1/2 の活性

No.	compound name	No.	compound name
9	prothiofos (I) ^{a)}	46	bromobutide (H)
10	sulprofos (I)	47	pyriproxyfen (I)
11	profenofos (I)	48	propargite (I)
12	pyraclofos (I)	49	hexythiazox (I)
13	acephate (I)	50	napropamide (H)
14	isofenphos (I)	51	fenoxaprop-ethyl (H)
15	amiprofos-methyl (H)	52	fluzazifop (H)
16	butamifos (H)	53	quizalofop-ethyl (H)
17	EPN (I)	54	mecoprop (H)
18	fosthiazate (I)	55	clomeprop (H)
19	vamidothion (I)	56	naproanilide (H)
20	oxydeprofos (I)	57	dichlorprop (PGR)
21	malathion (I)	58	glufosinate (H)
22	phenthoate (I)	59	esprocarb (H)
23	naled (I)	60	dimethametryn (H)
24	trichlorfon (I)	61	dimethenamid (H)
25	pyrazophos (F)	62	sethoxydim (H)
26	mesulfenfos (I)	63	bromacil (H)
27	fenobucarb (I)	64	imazapyr (H)
28	metolachlor (H)	65	imazaquin ammonium (H)
29	metalaxyl (F)	66	cinnethylin (H)
30	triadimefon (F)	67	siduron (H)
31	bitertanol (F)	68	warfarin (R)
32	paclobutrazol (PGR)	69	coumatetralyl (R)
33	cyproconazole (F)	70	chlorophacinone (R)
34	tebuconazole (F)	71	dinocap (I, F)
35	myclobutanil (F)	72	10-methyldodecyl acetate (IA)
36	hexaconazole (F)	73	allethrin (I)
37	propiconazole (F)	74	resmethrin (I)
38	difenoconazole (F)	75	tefluthrin (I)
39	ipconazole (F)	76	bifenthrin (I)
40	pefurozate (F)	77	permethrin (I)
41	vinclozolin (F)	78	cypermethrin (I)
42	fenarimol (F)	79	cyhalothrin (I)
43	ancymidol (PGR)	80	cyfluthrin (I)
44	flurprimidol (PGR)	81	fenpropathrin (I)
45	inabefide (PGR)	82	cycloprothrin (I)

Fig. 2 Chiral pesticides registered in Japan (1996, the chemical structures are shown on the following 2 pages).

^{a)} Classification of pesticides in parentheses. I : insecticide, F : fungicide, H : herbicide, PGR : plant growth regulator, R : rodenticide, IA : insect attractant (72 is a component of smalure).



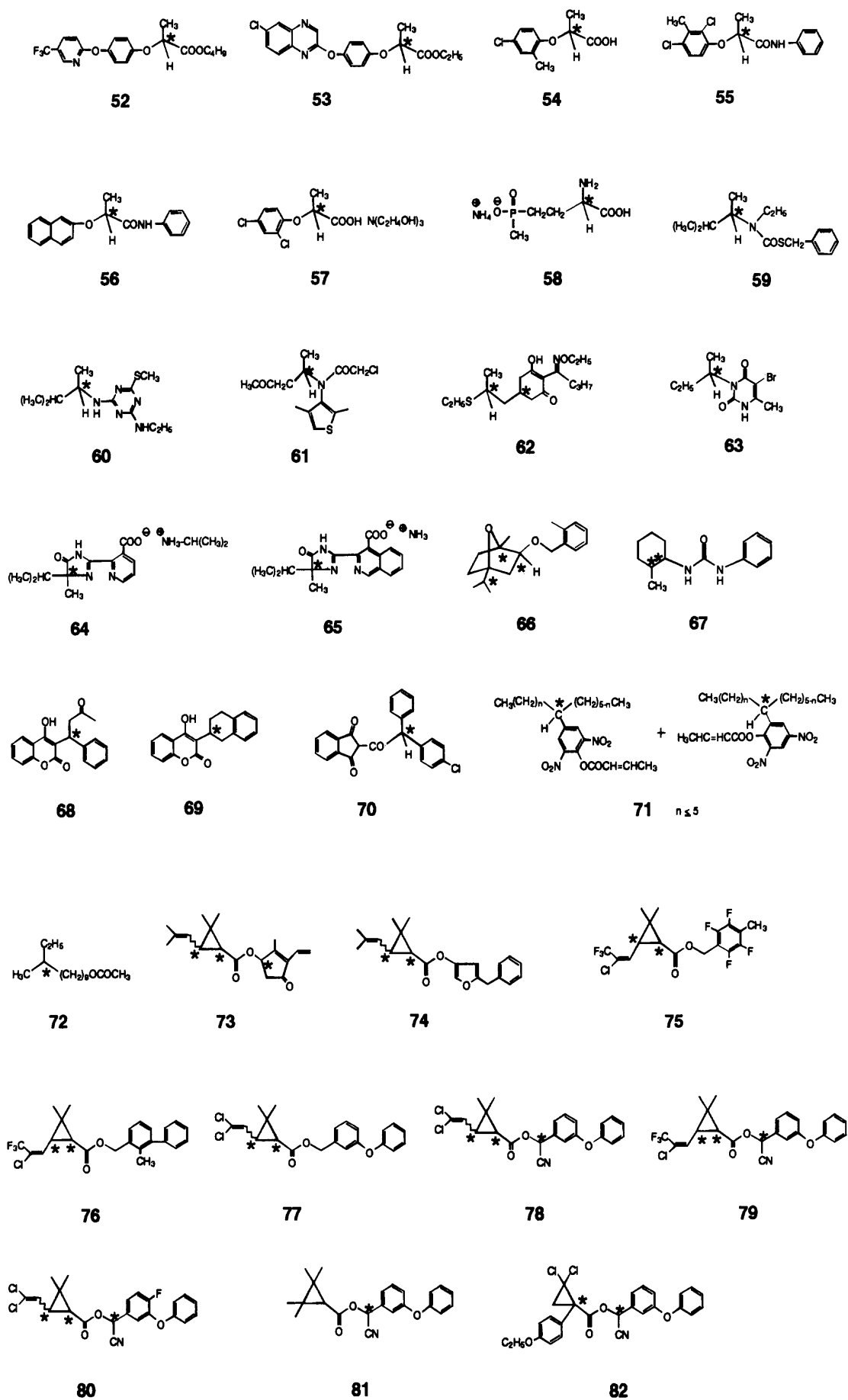
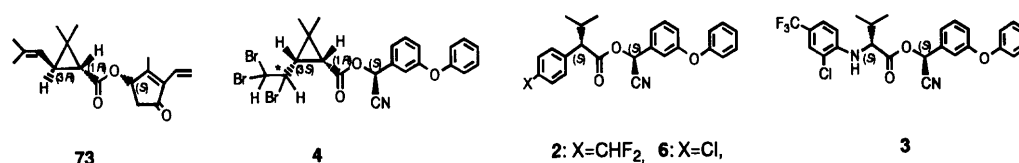
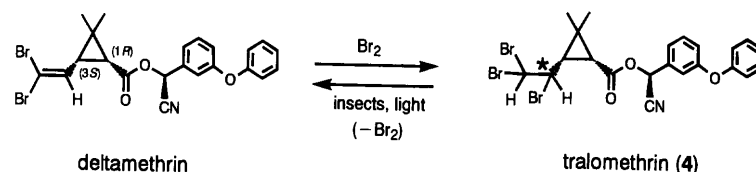


Table 2 Relationship between enantiomers (diastereomers) and biological activity.

Type of biological activity	Compound
One enantiomer is strongly active, another, inactive or very slight	Pyrethroid insecticides (2-4 , 73-82), 2-phenoxypropionic acid derivatives (9 , 52-54 , 56 , 57), tebuconazole (34), inabenfide (45), hexythiazox (49), glufosinate (58)
Difference in activity between both enantiomers is slight (the difference is within 4-10 times)	Levamisole (1), cyhafof-butyl (9), organophosphorus compounds (10 , 11 , 13 , 14 , 21 , 22), metalaxyl (29), ipconazole (39), pefurazate (40), bromobutide (46), napropamide (50), warfarin (68), 10-methyldodecyl acetate (72)
Both enantiomers have comparable activity	Triadimefon (30)
Each enantiomer has different type of activity	Uniconazole-P (5), esfenvalerate (6), EPN (17), metolachlor (28), paclobutrazol (32), propiconazole (37)

Fig. 3 The most insecticidal enantiomers of allethrin (**73**), tralomethrin (**4**), flucythrinate (**2**), fenvalerate (**6**) and fluvalinate (**3**).Fig. 4 Preparation of tralomethrin (**4**) and reproduction of deltamethrin.

があった。しかし、**73**の鏡像体の[(1*S*, 3*S*)-*trans*- α *R*]-体には1/200の活性しかなかった。**73**の8種の立体異性体のイエバエに対する殺虫力をTable 3に示す⁴⁾。

4はdeltamethrinの臭素付加生成物で、4位の不斉炭素についてはエピ体であるが、昆虫体内で脱臭素化されて生成するdeltamethrinが活性の本体と考えられている (Fig. 4)⁵⁾。なお、deltamethrinは[(1*R*, 3*S*)-*cis*- α *S*]-体がもっとも活性が強く、[(1*R*, 3*S*)-*cis*- α *R*]-体にも活性があったが、他の六つの立体異性体は不活性であった⁶⁾。

非シクロプロパンカルボン酸系ピレスロイドの場合は、酸側が(*S*)、アルコール側が(*S*)の絶対配置を有する鏡像体(2*S*, α *S*)がもっとも殺虫活性が強く、その鏡像体(2*R*, α *R*)にはほとんど活性がない⁷⁾。Esfenvalerate (**6**)の酸部分の絶対配置(2*S*)が高い殺虫活性を有することは、天然の菊酸の絶対立体構造に類似性があると報告されている (Fig. 5)⁸⁾。他方、ジアステレオマー(2*S*, α *R*)にも、**6**のほぼ1/10の活性がある (Table 4)。合成ピレスロイドについての詳細は成書を参考されたい⁹⁾。

フェノキシ酸系除草剤には、低濃度では植物ホルモンの一種 IAA と同じホルモン作用を有し、高濃度ではホルモン作用の攪乱を起こして除草活性を発揮するタイプと、脂肪酸の生合成酵素 (Acetyl-CoA carboxylase, ACC) を阻害するタイプの2種類がある。前者のタイプはmecoprop (**54**)

Table 3 Insecticidal activities of eight stereoisomers of allethrin (**73**) against housefly.⁴⁾

Stereochemistry of		LD ₅₀ (μ g/fly)	Relative activity
Chrysanthemic acid	Alcohol		
(1 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>trans</i> -	(<i>S</i>)	0.24	100.0
(1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)- <i>cis</i> -	(<i>S</i>)	0.41	58.5
(1 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>trans</i> -	(<i>R</i>)	1.31	18.3
(1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)- <i>cis</i> -	(<i>R</i>)	1.71	14.0
(1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)- <i>cis</i> -	(<i>S</i>)	3.30	7.3
(1 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)- <i>trans</i> -	(<i>S</i>)	4.96	4.84
(1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)- <i>cis</i> -	(<i>R</i>)	7.02	3.42
(1 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)- <i>trans</i> -	(<i>R</i>)	45.2	0.53

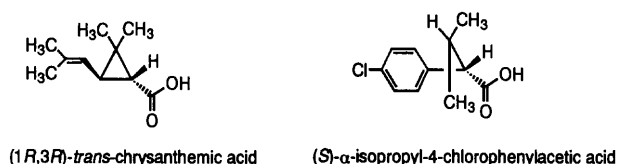


Fig. 5 Similarity of the absolute stereochemistry between the most insecticidal chrysanthemic acid and phenylacetic acid analog.

やnaproanilide (**56**)のようなphenoxy-2-propionic acid構造をもち、後者はfluazifop (**52**)やquizalofop-ethyl (**53**)のような4-aryloxyphenoxy-2-propionic acid構造である。両タ

Table 4 Biological activities of four stereoisomers of esfenvalerate (6).

Stereochemistry in		Insecticidal activity	Chlorosis	LD ₅₀ (mouse)	TLM (killifish)	Granulomatous change
Acid (C-2)	Alcohol (α)					
(S)	(S)	3.5-4.0	<1/16	4	4	—
(S)	(R)	0.3	1/2	—	2-3	—
(S)	(RS)	2	1/4	2-3	2-3	—
(R)	(S)	<1/100	<1/4	—	<0.01	+
(R)	(R)	<1/100	4	—	<0.01	—
(RS)	(RS)	1	1	1	1	+

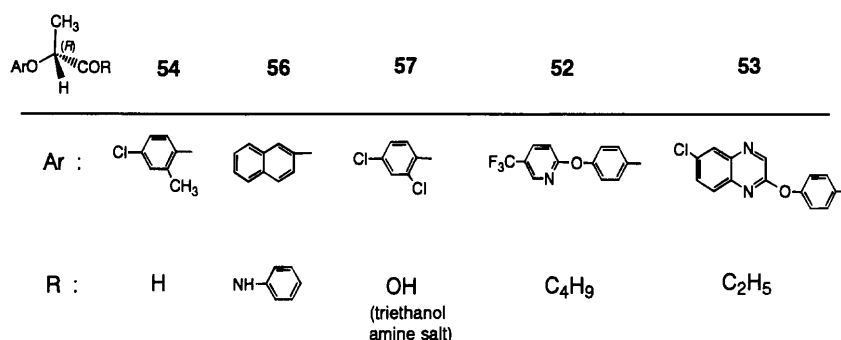


Fig. 6 Bioactive enantiomers of phenoxyacetic acid type herbicides (52-54, 56) and plant growth regulator (57).

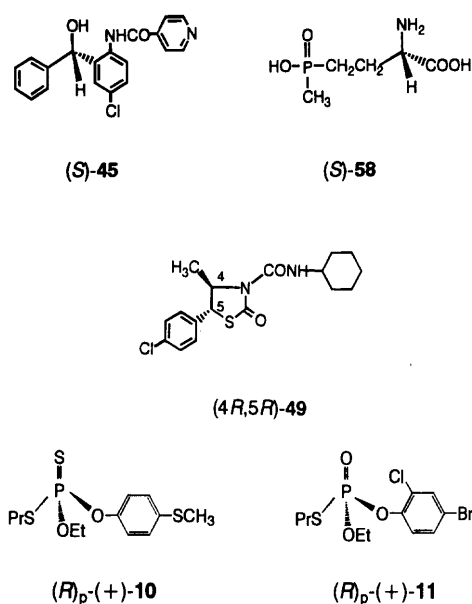
イブとも、propionic acid の C-2 位は (R)-体が活性本体であり、その鏡像体にはほとんど活性がなかった¹⁰⁻¹³。植物生長調節剤として登録された dichlorprop (57) も、(R)-体のみが活性である¹⁴。生物活性をもつ鏡像体を Fig. 6 に示す。

Inabenfide (45) は (S)-体にのみ植物生長調節作用があり¹⁵、*Streptomyces* sp. の生産する抗生物質を加水分解して得られる glufosinate (58) の除草活性は、天然型である (S)-体のみにある¹⁶。

Hexythiazox (49) には二つの不斉中心があることから四つの光学異性体が存在する。そのうち、4-methyl と 5-chlorophenyl の *trans* 構造が活性発現に重要であることから、その両鏡像体が合成され、殺ダニ活性が調べられた。その結果、(4*R*, 5*R*)-(+)-49 がラセミ体 (4*RS*, 5*RS*) の約 2 倍の活性を示し、鏡像体には活性はなかった¹⁷。

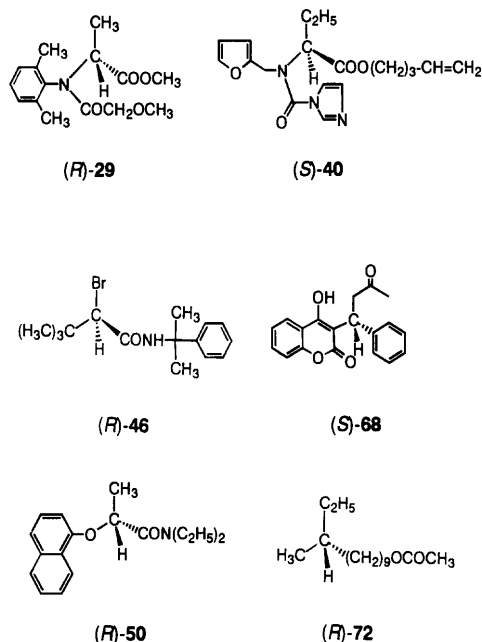
次に、両鏡像体間の生物活性の差がそれほど大きくない例を述べる。絶対配置 (S) の levamisole (1) は、鏡像体やラセミ体 (tetramisole という) より数倍程度殺線虫活性が高かった¹⁸。しかし、マウスに対する急性毒性には差はなかった。また、有機リン系農薬の 10, 11, 13, 14, 21, 22 などは、鏡像体間に殺虫活性の差はそれほど大きくなかった。Sulprofos (10)¹⁹ と profenofos (11)²⁰ はイエバエに対して (R)_p-体が (S)_p-体より殺虫力は約 4 倍強かったが、acetylcholinesterase (AChE) に対しては (S)-体が強く阻害するという反対の結果であった。有機リン系農薬の絶対立体化学と生物活性の関係について著者の総説がある²¹。

殺菌剤の metalaxyl (29) は、(R)-体が (S)-体より *in vivo*



で 3~10 倍、*in vitro* で 1000 倍強かった²²。他方、29 と同様の 2-アミノ酸誘導体である pefurazolate (40) は逆に、(S)-体が (R)-体よりエルゴステロール生合成阻害は 4 倍、イネバカ苗病菌に対して 30 倍強い活性を有していた²³。この場合、propionic acid および butyric acid の C-2 位の絶対立体化学は逆となり、活性発現には分子の置換アミノ基の構造も重要であることを示している。除草剤 bromobutide (46) は (R)-体²⁴に、殺そ剤 warfarin (68) は (S)-体²⁵に強い活性があった。また、フェノキシ酸系除草剤の cyhalofop-butyl (8) と napropamide (50) は、ともに (R)-体が強い活性を示したが、(S)-体にも活性が認められた^{26, 27}。チャノコカ

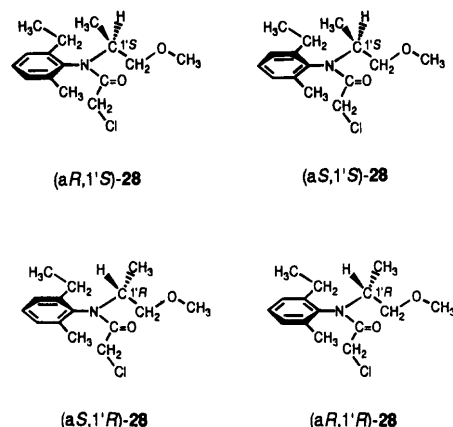
クモンハマキの性フェロモン (smalure) の1成分である 10-methyldodecyl acetate (**72**) は, (*R*)-体が (*S*)-体よりわずかに高いことが認められた²⁸⁾が, ラセミ体でも十分な活性があったことから実用的にはラセミ体のままで使用されている。



両鏡像体間に生物活性の差がない例として, 殺菌剤 triadimefon (**30**) がある²⁹⁾. 分子中の不斉中心はカルボニルやトリアゾール基の α 位に位置することから, ラセミ化が起りやすく, そのことが活性に差のない理由と考えられている³⁰⁾. しかし, カルボニル基の生物による水酸基への還元反応が生体内活性化反応であるとの報告³¹⁾もある. 生成物 triadimenol (**83**) には, 新たに不斉炭素が生じて四つの光学異性体が存在するようになる (Fig. 7) ので, それらを個別に合成して活性を調べてみると, (*1S, 2R*)-**83** がもっとも強い殺菌作用を示し, 次いで (*1R, 2R*), (*1R, 2S*), (*1S, 2S*) の順であった. 高い活性発現には, (*2R*) の絶対立体化学が必須であった。

鏡像体間で生物活性が質的に異なる農薬には以下の例がある. 除草剤 metolachlor (**28**) は, 中心性キラリティー (不

斉元素によるキラリティー) と自由回転が妨げられることに起因する軸性キラリティー (アトロプ異性) をもつことから, 四つの光学異性体が存在する. 混合物 (**28**) を光学分割すると, (*aR, 1'S*) がもっとも強い殺草作用を示し, (*aS, 1'S*), (*aS, 1'R*), (*aR, 1'R*) の順に活性が低下する^{32, 33)}. しかし, 生物活性は軸性キラリティーよりも, 中心性キラリティーに支配され, (*1'S*) の絶対配置をもつ2異性体の活性が強かった. また, **28** は弱いながらも殺菌作用を有しており, *Pythium ultimum* に対する抗菌活性の強さは, 植物に対する除草作用の強さと逆転した。



トリアゾール系農薬には, 殺菌作用を示すエルゴステロール生合成阻害剤と植物生長調節作用を示すジベレリン生合成阻害剤がある. 植物生長調節剤 paclobutrazol (**32**) には隣接する二つの不斉炭素が存在する. **32** を光学分割する前に, *erythro*-ラセミ体 (*2RS, 3RS*) と *threo*-ラセミ体 (*2RS, 3SR*) が合成され, 両者の生物活性が調べられたところ, 植物生長調節作用および殺菌作用はともに *erythro*-ラセミ体が強いことがわかった³⁴⁾. そこで, これを光学分割して得られた両鏡像体の生物活性を調べた結果, 植物生長調節作用は (*2S, 3S*)-体が強く, 殺菌作用は (*2R, 3R*)-体が強かった. ところが, 活性の弱かった *threo*-ラセミ体を別途光学分割して得られる鏡像体を調べると, 植物生長調節作用は (*2R, 3S*)-体が強く, 殺菌作用は (*2S, 3R*)-体が強かった³⁵⁾. このことから生物活性発現には, トリアゾール基のつ

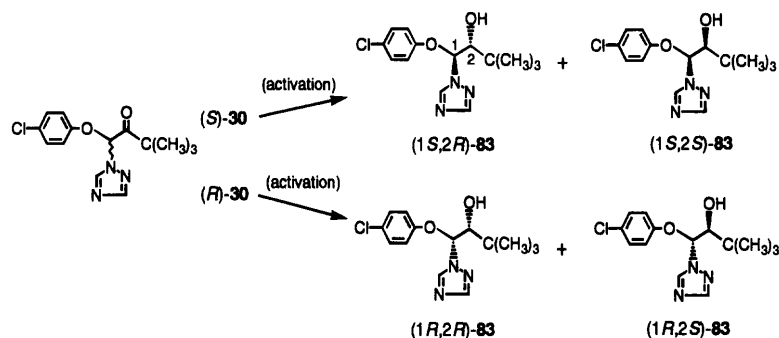


Fig. 7 Microbial reduction of triadimefon racemate (**30**) to four stereoisomers of triadimenol (**83**).

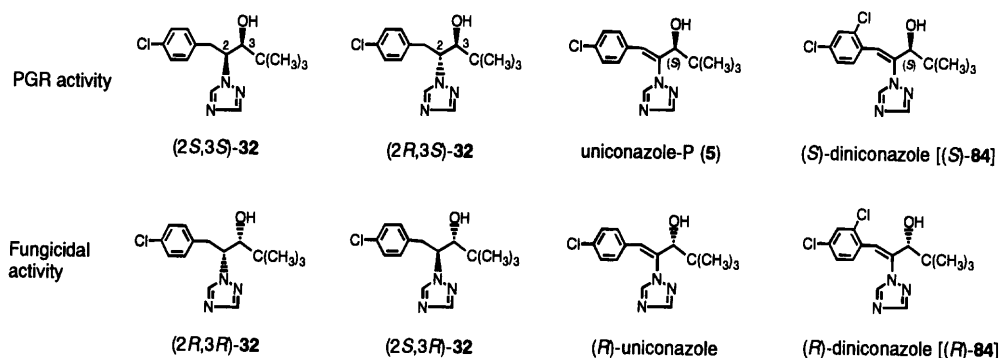
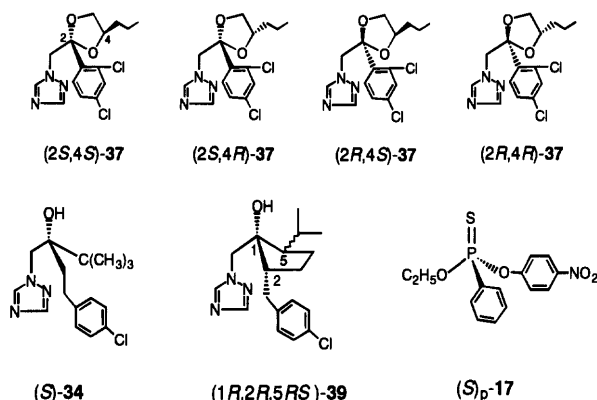


Fig. 8 PGR and fungicidal activities of triazole compounds.



いた不斉炭素 C-2 位より、C-3 位の絶対立体化学が大きく作用しているように思われる。C-2 位の不斉炭素に関しては、uniconazole-P (**5**) およびその類似化合物 diniconazole (**84**) においても、植物生長調節作用は (*S*)-体のほうが強く、殺菌作用は (*R*)-体が強かったことと一致した (Fig. 8)³⁶。また、前述の triadimenol (**83**) において、(2*R*)-体が強い殺菌作用を発現することとも一致した。

他方、propiconazole (**37**) は四つの光学異性体間に殺菌力の強さの法則はなく、むしろ菌の種類により異なった。また、**37** には弱いながらも植物生長抑制作用があり、(2*R*) が (2*S*)-体より活性が強かった³⁷。市販のラセミ体 (**37**) は、麦類、花き類に登録されている殺菌剤であるが、散布にあたっては野菜にかからないように注意する必要がある。それは薬害の恐れがある生長抑制作用を示す鏡像体が含まれているためと考えられる。Tebuconazole (**34**) は (*S*)-体のほうが³⁸、ipconazole (**39**) は (1*R*,2*R*,5*RS*)-体が鏡像体 (1*S*,2*S*,5*RS*) より強い殺菌活性を示した³⁹。しかし、これら化合物の両鏡像体には植物生長調節作用があるという報告はない。EPN (**17**) は両鏡像体間の殺虫作用には大きな差はなかったが、フェニルホスホン酸誘導体にみられる遅発性神経毒が (*S*)_p-**17** にのみ認められている⁴⁰。

Racemic switches とは

これまで述べてきたように、キラル農薬を光学分割して得られる両鏡像体 (含ジアステレオマー) 間には生物活性

がさまざまに異なる場合があり、とくに毒性や薬害等の使用上不都合な性質も鏡像体間で異なる場合もあることがわかってきた。すでにラセミ体として承認されているが、新たに単一の鏡像体として再開発された光学活性な薬剤を医薬品分野では“racemic switches”と呼んでいる。米国 FDA (1992 年 6 月) によれば、キラル医薬品においては、現在ラセミ体で上市・市販されているものは、将来は単一の鏡像体にしなければならない可能性が高く、今後開発されるものは、ラセミ体でよいという十分な科学的根拠がある場合を除き、最初から光学活性体で登録しなければならないであろうとのことである^{3,41}。Racemic switches による利点は、(1) 副作用の軽減、(2) 作用の分離、(3) 投薬量の改善、(4) 安全性の向上 (潜在的毒性の軽減) などが考えられる。

Racemic switches が行なわれた農薬には、esfenvalerate (**6**) がある。フェンバレーレート (fenvalerate, **6** の光学異性体混合物) は分子中に二つの不斉炭素を有していることから、四つの光学異性体が存在する。フェンバレーレートは 1983 年に四つの光学異性体の混合物として登録され、単独ないし有機リン殺虫剤との混合剤として、おもにアブラムシ類の防除に用いられた。ところが、本剤を新薬展開期に散布すると、白化 (黄化)、旧葉の落葉などの薬害を起こすことがあった。そこで、四つの光学異性体を合成し、それぞれの生物活性を調べてみると、酸部分およびアルコール部分 (ベンジル位) がともに (*S*) 配位の絶対構造をもつ (2*S*, α *S*)-体に殺虫活性があり、その (2*R*, α *R*)-鏡像体には強い白化性を有することがわかった^{7,30}。さらに、(2*R*, α *S*)-体には、亜急性毒性の肉芽腫の発生が認められた (Table 4)⁴²。各光学異性体の殺虫力と哺乳動物や魚類への毒性とは正比例の関係にあるが、人間 1 日当たりの摂取許容量 (ADI) はフェンバレーレートで 0.007 mg/kg/day であったものが、esfenvalerate (**6**) では 0.02 mg/kg/day となり、摂取許容量が 3 倍になった ((2*S*, α *R*)-体には 200 ppm の濃度でヨトウムシに対して摂食忌避作用があるとの報告がある)。

また、ウニコナゾールは光学活性体 (uniconazole-P, **5**) に切り替わったことにより、生長抑制活性が 2 倍以上上昇

し、成分含有量が半減する⁴³⁾ことができ、そのうえ魚毒性もB類からA類に低くなった。

光学活性化合物の特許について

さて、光学活性化合物の特許を取得しようとする、ラセミ化合物の既知特許とのからみで種々の問題が生じてくる。最初から光学活性体として特許申請された場合には問題はないが、すでにラセミ化合物として特許が取得されており、その後単一の鏡像体に光学分割された化合物について、はたして特許取得ができるか否かは重要な問題である。わが国においては、1975年特許に関する法改正により、物質特許制度が導入され、化学物質自体の特許が認められるようになった。化学物質の発明においても発明の進歩性、すなわち、構成の困難性が重視されるが、進歩性を有する化学物質の発明として、

(1) 化学構造が公知化学物質と類似していても、その化学構造から予測できない特有な性質を有する化学物質の発明、

(2) 構造類似の公知化学物質から予測できる性質を有する化学物質であっても、その性質の程度が著しく優れている化学物質の発明、

があげられる。すなわち、進歩性の判断にあたっては、発明を構成することの難易だけでなく、その発明によってもたらされる効果の顕著性、意外性についても考慮されると考えられる。ここで、ラセミ体と光学活性体の関係を化学構造類似の化合物とみなされ得るとすると、ラセミ体を光学活性体に代えたところ、毒性が著しく改善されたり、活性が大きく上昇した場合には、特許性は十分にあるものと考えられる。

実例を示すと、上述のフェンバレーレートは、1976年に四つの光学異性体の混合物として特許権が発生した。その後、単一の鏡像体として光学分割された esfenvalerate (**6**) には、フェンバレーレートに比較して4倍も高い殺虫活性があり、さらに薬害も改善された。その結果、esfenvalerateの有する性質が著しく優れていることが認められ、1982年に光学活性体として特許保護された。また、トリアゾール系化合物は殺菌作用と植物生長調節作用をあわせもつことが知られている。ウニコナゾールにも優れた矮化作用と弱いながらも殺菌作用があることからラセミ体で特許が成立している。光学分割された(R)-(-)鏡像体には殺菌作用のみがあり、生育抑制作用がみられなくなったことから、薬剤を誤って多量に施用した場合に起こる薬害を防止できるようになり、1990年殺菌剤として特許保護された。このように、ラセミ体で特許が認められている化合物でも、光学活性体にすると生物活性が著しく改善されたり、薬害等の副作用が弱くなる、または消失する場合には特許性が認められる。

光学活性体の合成法

光学活性体を実際に調製する方法には、大別してラセミ体(racemate)を光学分割する方法と、必要とする光学活性体のみを直接得る方法の二つがある。前者の光学分割方法には、(1)優先晶出法、(2)ジアステレオマー法、(3)酵素・微生物の利用、(4)キラルHPLCによる直接分離法などがある。また、後者の希望する光学活性体を選択的に得る方法には、(5)光学活性化合物を出発物質として化学誘導する方法、(6)不斉合成法、および(7)酵素・微生物の代謝反応を利用する方法がある。不斉合成法は、目的化合物を高い選択性をもって直接合成するので、もっとも有効な方法であるようにみえるが、現時点においては、多くの反応ステップと高価な光学活性試薬を必要とし、さらに分離・精製に時間を要するなど、解決すべき問題も残されている。以下にキラル農薬の調製法についてこれらの方法を解説しながら述べることにする。

1. 優先晶出法

優先晶出法とは、ラセミ体の飽和溶液からいずれか一方の鏡像体を優先的に晶出させる方法である。ラセミ体には、ラセミ化合物(racemic compound)、ラセミ混合物(conglomerate または racemic mixture) およびラセミ固溶体(racemic solid solution) とがある。これらのうちでラセミ混合物のみが分別晶出することができる。ラセミ混合物の過飽和溶液に希望する鏡像体の種晶を接種すると、その鏡像体が優先的に結晶化する⁴⁴⁾。

Fig. 9に示す(±)-*cis*-chrysanthemic acid [(±)-*cis*-**85**] から誘導される(±)-dihydrochrysanthemolactoneは、ラセミ混合物として存在していることから、ヘキサン過飽和溶液に(+)-体あるいは(-)-体の種晶接種により両鏡像体を得られた⁴⁾。得られたラク톤の両鏡像体はそれぞれ酸処理することによって、(+)-および(-)-*cis*-**85**に導かれた。これらを最強の殺虫力をもつ(+)-*trans*-chrysanthemic acid [(+)-*trans*-**85**]へ誘導する方法については後述する。

また、フェンバレーレート(**6**の光学異性体混合物)の酸部分である3-methyl-2-(4-chlorophenyl)butanoic acid (**86**, CPIA)は、そのラセミ体2分子とアキラルなジエチルアミン1分子の塩溶液に、希望する**86**の鏡像体の種晶を加え、優先晶析させる。残った溶液にもう一方の鏡像体の種晶を入れれば、その鏡像体も結晶化する。この方法で85%以上の光学純度の**86**の両鏡像体が交互に得られた(Fig. 10)⁴⁵⁾。

2. ジアステレオマー法

本方法は、ラセミ化合物を光学活性の酸または塩基との塩、またはジアステレオマーに化学誘導し、それらジアステレオマー混合物の物理的性質の差を利用する光学分割法である。ラセミ化合物に光学的に純粋な化合物(分割剤)を作用させて、一対の塩を形成するか、エステル、アミド

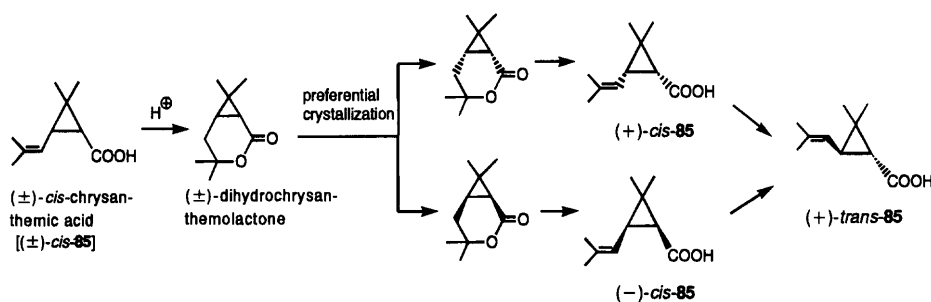


Fig. 9 Preferential crystallization of (±)-dihydrochrysanthemolactone.

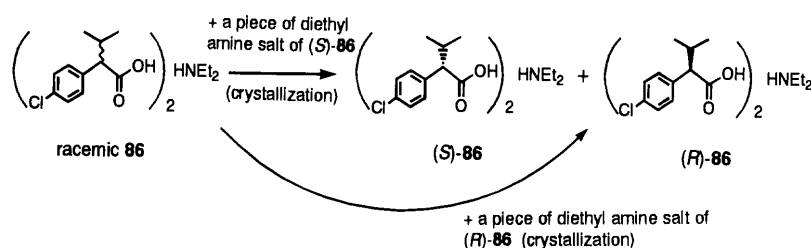


Fig. 10 Preferential crystallization of diethyl amine salt of racemic CPIA (86).

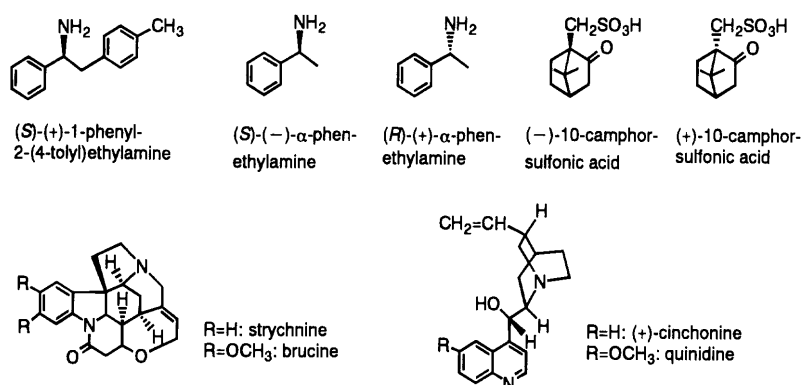


Fig. 11 Optically active acids and bases used for optical resolution as diastereomeric salts.

などの誘導体にする⁴⁴⁾。前者は Fig. 11 に示した各種分割剤との塩の溶解度の差を利用した分別結晶法であり、後者はジアステレオマー誘導体を分別結晶法、またはクロマトグラフ法で分離する。単離された各ジアステレオマーを適切な試薬によって化学分解し、それぞれの鏡像体を得る。ジアステレオマーの化学分解に際しては、ラセミ化が起らないことはもちろんのこと、分割剤の回収率が高いことも重要である。

分子内に塩基性基を有する tetramisole (1 のラセミ体)⁴⁶⁾ や triadimefon (30)³¹⁾ は、ラセミ体を (+)- または (-)-10-camphorsulfonic acid とのジアステレオマー塩を、また酸性基を有する warfarin (68)²⁵⁾ は、quinidine との塩を形成させ、分別結晶法によって両鏡像体を得られた。ジアステレオマー塩形成によってラセミ型原料酸を光学分割し、目的とする両鏡像体を得た例として、amiprofos-methyl (15)⁴⁷⁾、butamifos (16)⁴⁷⁾、EPN (17)^{40, 48)}、metalaxy (29)²²⁾、bromobutide (46)²⁴⁾、napropamide (50)²⁷⁾、quizalofop-ethyl

(53)⁴⁹⁾、naproanilide (56)¹¹⁾、dichlorprop (57)¹⁴⁾ がある。

他方、ジアステレオマー誘導体の形成法では、Casida らは光学分割剤として L-proline Et ester を用いて sulprofos (10)¹⁹⁾、profenofos (11)²⁰⁾ の両鏡像体を得ている (Fig. 12)。また、10-methyldodecyl acetate (72) の原料酸である 2-ethyl-10-undecenoic acid は、(S)-(-)-α-phenethylamine との酸アミドを分別結晶法またはクロマト分離する方法が報告されている (Fig. 13)⁵⁰⁾。

2 個以上の不斉原子を有する化合物では、4 個以上の光学異性体が存在することから、光学分割法も複雑となる。二つの不斉炭素が隣接した構造をもつ paclobutrazol (32) には四つの光学異性体が存在する。これらの光学異性体のうち、(2R, 3R)- および (2S, 3S)-32 は、(2RS, 3RS)-32 をそれぞれ (+)-、あるいは (-)-10-camphorsulfonic acid とのジアステレオマー塩を形成することにより、また (2R, 3S)- および (2S, 3R)-32 は、(2RS, 3SR)-32 を (1S, 3S)-trans-chrysanthemic acid とのジアステレオマー誘導体に導き、次

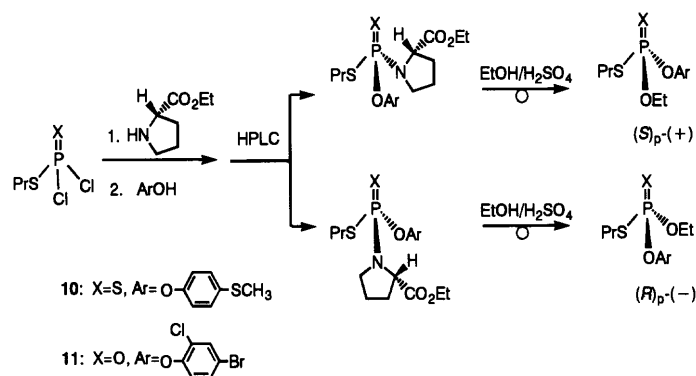


Fig. 12 Optical resolution of racemic sulprofos (10) and profenofos (11).

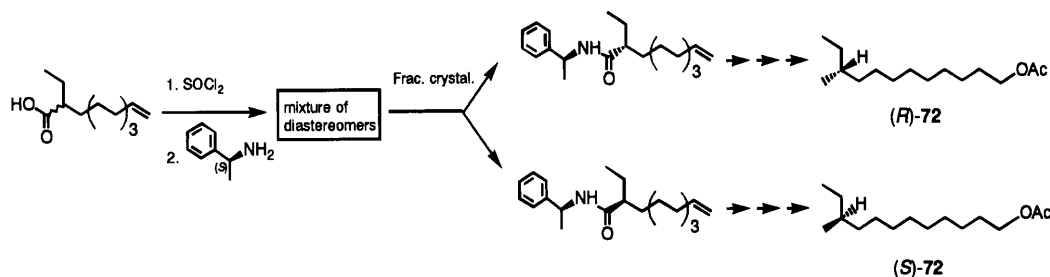


Fig. 13 Preparation of optical isomers of 10-methyldodecyl acetate (72).

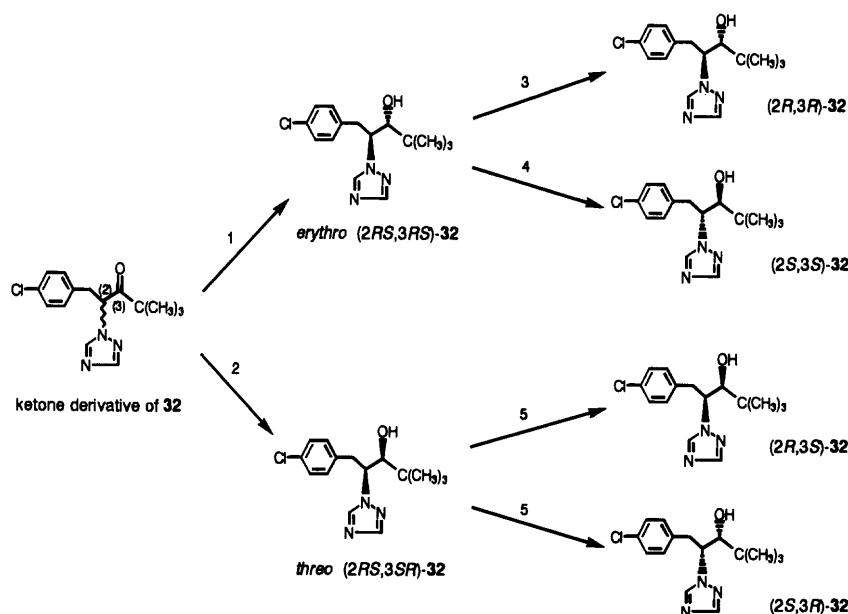


Fig. 14 Synthesis of four stereoisomers of paclobutrazol (32).

Reactions: 1, NaBH₄; 2, BuMgBr; 3, (i) fractional crystallization of the diastereomeric salt with (+)-10-camphorsulfonic acid, (ii) H⁺; 4, (i) fractional crystallization of the diastereomeric salt with (-)-10-camphorsulfonic acid, (ii) H⁺; 5, (i) fractional crystallization of the diastereomer with (1S,3S)-trans-chrysanthemic acid, (ii) KOH in EtOH.

いで光学分割することによって得られた（後者混合物は光学活性 camphorsulfonic acid との塩からは分割できなかった）。(2RS,3RS)- および (2RS,3SR)-32 は、ラセミ型 32 のケトン基をそれぞれ NaBH₄ あるいは BuMgBr 還元することにより立体選択的に合成できた (Fig. 14)^{34,35}。

また, hexythiazox (49) にも四つの光学異性体が存在する。Erythro 型 2-amino-1-(p-chlorophenyl)propanol から立体選択的に誘導されるラセミ型 4,5-trans-チアゾリドン体

のカルバモイル基の窒素を、光学活性イソシアン酸化合物とのジアステレオマー誘導体とし、カラムクロマトで分離後、49 の両鏡像体を合成した (Fig. 15)¹⁷。Metolachlor (28) は軸性キラリティーをもつ唯一の農薬である。したがって、不斉炭素とアトロプ異性によって四つの光学異性体が存在する。それらはジアステレオマー塩およびジアステレオマー誘導体の光学分割法を組み合わせた光学活性体の合成法が報告されている (Fig. 16)^{32,33}。

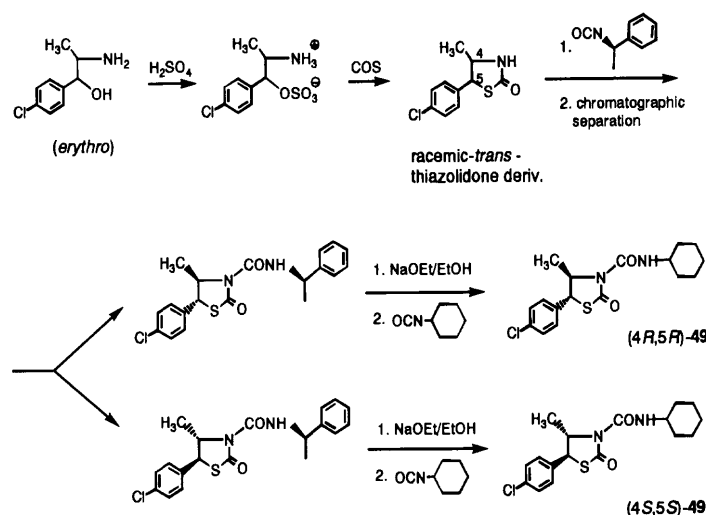


Fig. 15 Synthesis of the enantiomers of hexythiazox (49).

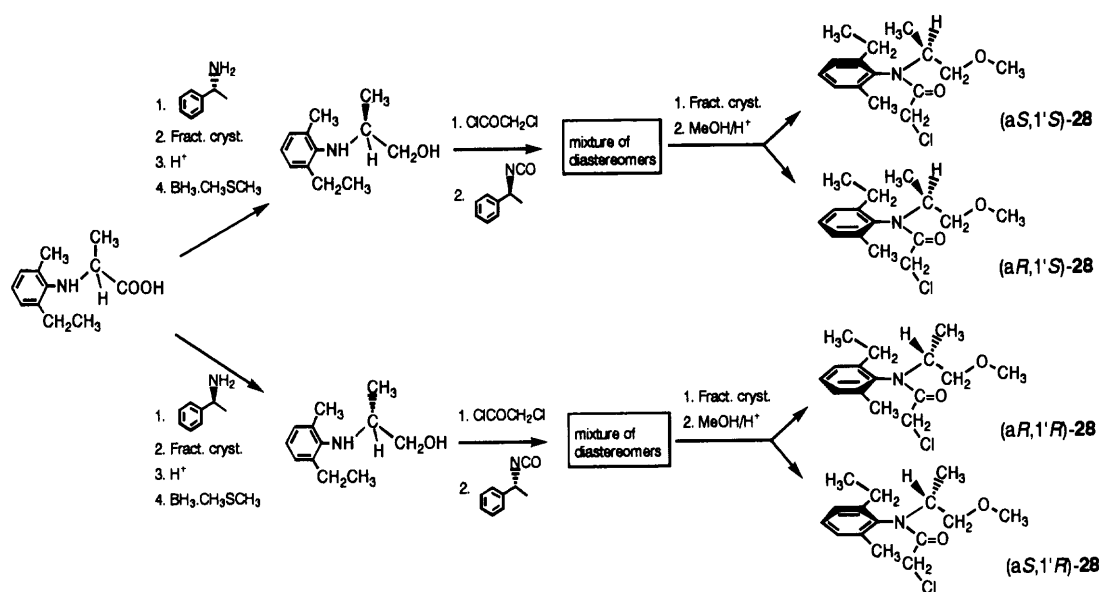
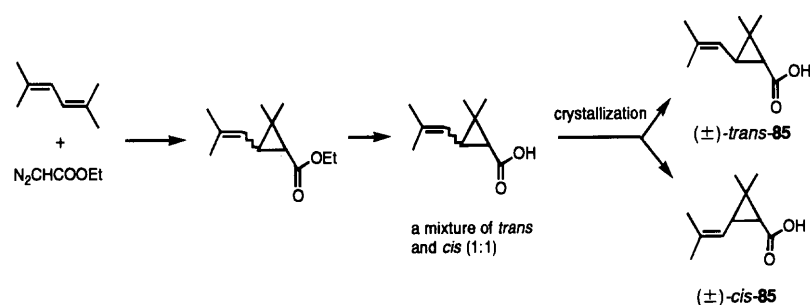


Fig. 16 Synthesis of four stereoisomers of metolachlor (28).

Fig. 17 Preparation of racemic *trans*- and *cis*-isomers of chrysanthemic acid (85).

光学活性ピレスロイド系殺虫剤の合成は、最初は菊酸部分とアルコール部分が独立して合成された⁵¹⁾。酸部分の合成法については、allethrin (73)の酸部分である chrysanthemic acid (85)は Fig. 17 に示すように、ジアゾ酢酸エチルエステルとジエンとの反応で得られる (±)-85 の *trans*-体と *cis*-体の混合物を、分別結晶することによって純粋な *trans*-体と *cis*-体が得られた。それぞれをジアステレオ

マー塩として分別結晶法で四つの光学異性体に分割された (Fig. 18)。また、工業的な製法としてラセミ型 85 の *trans*-体と *cis*-体の混合物を分離することなく、(+)-*trans* と (+)-*cis* の混合物 85 を高収率かつ回収再利用できるアミンとして (+)-1-phenyl-2-(*p*-tolyl)ethylamine (Fig. 11) が開発された。殺虫活性は *trans*-85 が強いことから、選択的に合成する方法も報告されている (Fig. 19)。Tralomethrin (4)

の酸部分は Fig. 20 に示すように *trans*-**85** の両鏡像体からラセミ化を伴わない反応によってそれぞれ化学誘導される⁶⁾. ラセミ型 CPIA (**86**) は、光学活性 α -phenethylamine の

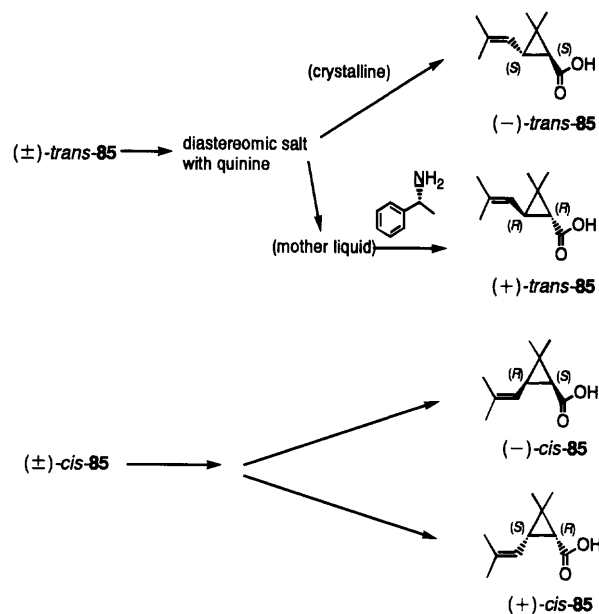


Fig. 18 Optical resolution of *trans*- and *cis*-isomers of chrysanthemic acid (**85**).

両鏡像体とのジアステレオマー塩として容易に光学分割される⁸⁾.

次に、アルコール部分については、allethrolon (**87**) は無水フタル酸とのハーフエステル酸の光学活性アミンとのジアステレオマー塩から得られる (Fig. 21). Tralomethrin (**4**) や fenvalerate (**6** の光学異性体混合物) のアルコール部分の光学異性体のユニークな合成法として、(±)- α -hydroxy- α -(3-phenoxyphenyl)acetonitrile (**88**) を光学活性 **85** や (*S*)-**86** とのジアステレオマーに誘導すると、殺虫活性の強いジアステレオマーが容易に結晶化した (Fig. 22)⁵¹⁾.

3. 酵素・微生物の利用

この方法は、酵素や微生物がもっている高度の鏡像体区別反応 (基質特異性) を利用して、ラセミ体を光学分割する方法である. 一般に酵素や微生物の利用は、経済性に優れている点があげられる. 反応は通常バッファー溶液中で、温度 20~30°C で行なわれる. しかも反応は基質特異的で、光学純度 (ee) はほぼ 100% で、一方の鏡像体のみが得られる. 欠点としては、反応がゆっくりと進行し、基質濃度も有機反応に比べ希薄であり、大きな容器を必要とする. さらに、生成物の単離に時間と労力を必要とする. Allethrin (**73**) のアルコール部分 allethrolon (**87**) の酢酸エステルは、*Bacil-*

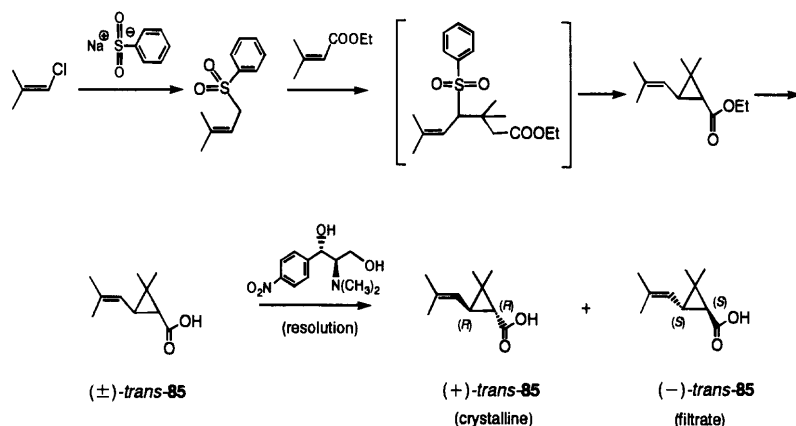


Fig. 19 Stereoselective synthesis and chiral resolution of *trans*-isomer of chrysanthemic acid (**85**).

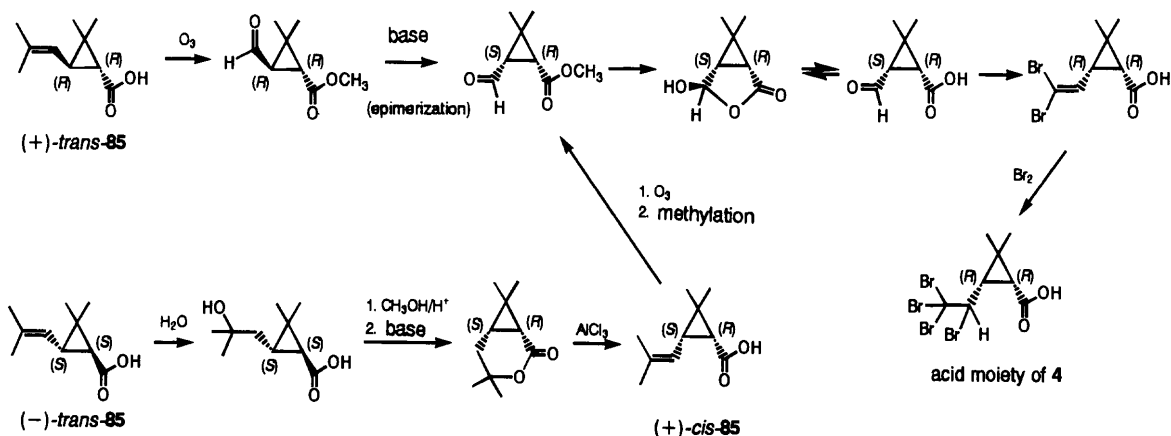
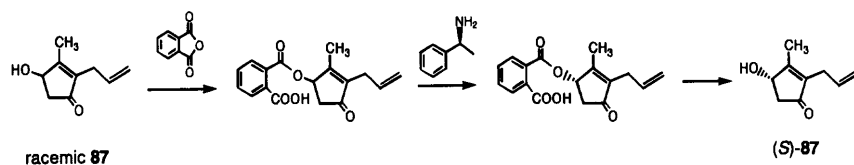
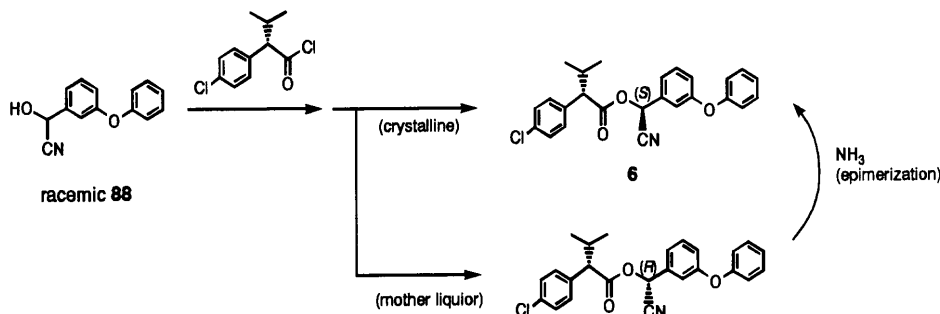
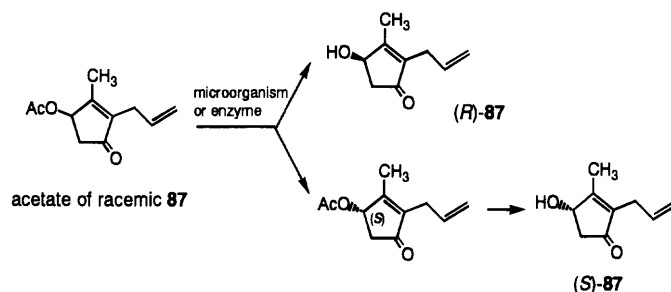


Fig. 20 Chemical derivatization of (+)- and (-)-*trans*-chrysanthemic acids (**85**) to the acid moiety of tralomethrin (**4**).

Fig. 21 Resolution of racemic allethrolon (**87**) to the (*S*)-**87**.Fig. 22 Preparation of esfenvalerate (**6**) without resolution of the racemic alcohol moiety (**88**).Fig. 23 Asymmetric enzymatic hydrolysis of racemic allethrolon acetate to (*R*)-allethrolon [(*R*)-**87**].

lus subtilis var. *Niger* または *Trichoderma* sp. 由来の酵素によって不斉加水分解を受けて、(*R*)-**87** が選択的に得られた。回収された未反応の酢酸エステルからはアルカリ加水分解によって (*S*)-体が得られた (Fig. 23)⁵²⁾。

4. キラル HPLC による分離法

HPLC 用のキラルカラムの開発はめざましく、多種類のカラムが市販されており、かなりの化合物の分離が可能となった。キラル HPLC 法の利点は、ジアステレオマー化することなく、化合物そのものの直接分離が可能で、かつ高い光学純度 (100% ee 達成可能) の両鏡像体を得られることである。しかし、キラル充填剤が高価であること、操作上溶質の濃度を低くする必要があるため多量の溶媒が必要であり、そのため装置も大規模となるなどの問題点がある。生物試験や代謝実験用として少量サンプルのための光学分割例には、acephate (**13**)⁵³⁾, isofenphos (**14**)^{54, 55)}, ipconazole (**39**)³⁹⁾ が報告されている。

最近、疑似移動床 (simulated moving bed, SMB) 式 HPLC 法が開発されて、工業規模の光学分割も可能となってきた⁵⁶⁾。本方法は、8~12 個またはそれ以上のキラルカラムを直列につないで使用する方で、最終カラムの出口が最初のカラムに戻るリサイクルポンプをもつ循環方式である。

2 成分の分離に適していることから、ラセミ化合物の光学分割に応用されるようになった。SMB 法を単カラム法と比較すると、一般に処理能力 (productivity) で 2~10 倍、溶媒使用量は数分の 1~数 10 分の 1 程度と報告されている。農薬の例ではないが、医薬品の合成原料である (*R*)-3-chloro-1-phenylpropanol のラセミ体を光学分割するに要するコストは、年間 10 トン分離するのに 700 ドル/kg を要し、不要の (*S*)-体はラセミ化後、リサイクルされる³⁾。経済的スケールは年間 40 トンと報告されている。本方法は今後農薬の分離にも応用されるものと考えられる。SMB 法の原理については文献⁵⁷⁾を参照されたい。

5. 立体変換 (ラセミ化) 技術

以上、ラセミ体からの光学分割法について述べたが、もし一方の鏡像体のみが必要な場合には、他方の鏡像体は不要となる。この不要となった鏡像体を化学反応によってラセミ体に戻して、再び光学分割することができれば、不要の鏡像体を捨てることなく、必要とする鏡像体のみを得ることができる。このことは、実用化段階では非常に重要なことである。Tetramisole (**1** のラセミ体) の光学分割の結果生じる不要の (*R*)-体は、*t*-BuOK 存在下 100°C で、または DMSO 中 NaNH₂ で容易にラセミ化される⁴⁶⁾。光学活性

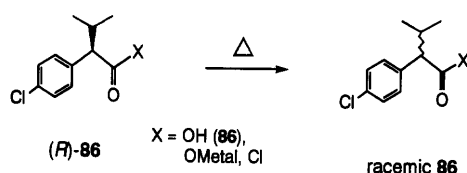


Fig. 24 Pyrolytic racemization of (R)-CPIA (86).

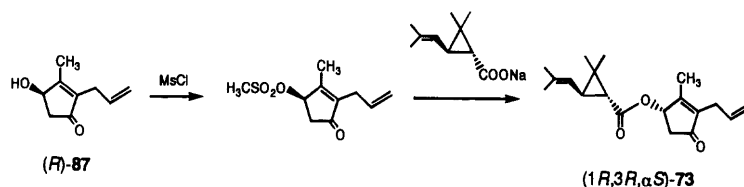


Fig. 25 Esterification of (R)-allethrolon [(R)-87] with (+)-trans-chrysanthemic acid to (1R, 3R, αS)-allethrin (73).

CPIA (86) は、そのまま 150°C 以上に加熱、金属塩にして 120~200°C に加熱、または酸クロライドに変換して 80°C 以上に加熱のいずれかでほぼ定量的にラセミ化が起こる (Fig. 24)⁵¹⁾。

この場合、ラセミ化を行っても生成物の半分は不要な鏡像体として残るため、さらにラセミ化を続けなければならない。もし、希望しない鏡像体がある操作によって希望する鏡像体に変換することができれば望ましい。殺虫活性の弱い (R)-allethrolon (87) から (S)-体への変換方法が報告されている (Fig. 25)⁵¹⁾。また、殺虫活性のない (2S, αR)-6 は、アンモニア中で容易にエピ化を起こし、活性の強い (2S, αS)-体が得られる (Fig. 22)⁵¹⁾。

もっともよく研究されている chrysanthemic acid (85) については、(1R, 3R)-trans-体の殺虫活性が最強であるので、他の三つの異性体を (1R, 3R)-trans-体に立体変換するための化学反応が開発されている (Fig. 26)⁵⁸⁾。すなわち、(-)-cis-体の C-1-エピ化は、220~250°C に加熱するか、エステル化後触媒量の塩基を無溶媒中で作用させると、およそ 90% の収率で得られた。(+) -cis-体は、パラジウム錯体触媒を用いるか、エステル化物にルイス酸を作用させると立体選択的に C-3 位のエピ化が起こり、90% 以上の収率で (+)-trans-体が得られた。(-)-trans-体は直接過酸化物の存在化、三臭化ホウ素、三臭化アルミニウムなどと反応させると、ラセミ化が進行した。また、(-)-trans-体の酸塩化物をルイス酸で処理すると円滑なラセミ化が起こった。

6. 光学活性化合物から光学活性農薬への化学誘導法

容易に入手できる光学活性化合物の両鏡像体から化学変換反応によって目的とする農薬の両鏡像体が合成されている。ピレスロイド系殺虫剤の酸部分でもっとも殺虫力の強

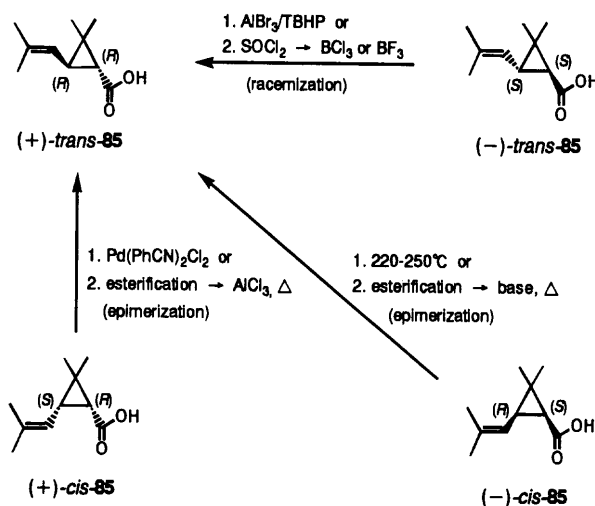


Fig. 26 Isomerization of three stereoisomers of chrysanthemic acid (85) to the (+)-trans-85.

い (1R, 3R)-trans-85 は、(+)-3-カレン、(+)-α-ピネンや (+)-リモネンなどの天然物からの化学誘導が報告された⁵¹⁾。Malathion (21)⁵⁹⁾ および phenthoate (22)⁶⁰⁾ の両鏡像体が、それぞれ malic acid および mandelic acid の両鏡像体から不斉炭素の反転を伴う化学反応によって合成された (Figs. 27, 28)。Tetramisole (1 のラセミ体)¹⁸⁾、pefurazote (40)²³⁾、10-methyldodecyl acetate (72)⁶¹⁾ の両鏡像体も Figs. 29~31 に示した方法で化学合成された。

Propiconazole (37) は、(S)-2-aminobutanoic acid から誘導される (S)-1,2-pentanediol (89) と acetophenone 誘導体との反応で生成するケタール体に、1,2,4-triazole を作用させて得られるジアステレオマーをカラムクロマト分離して、(2R, 4S)- および (2S, 4S)-37 が得られた。同様の反応で

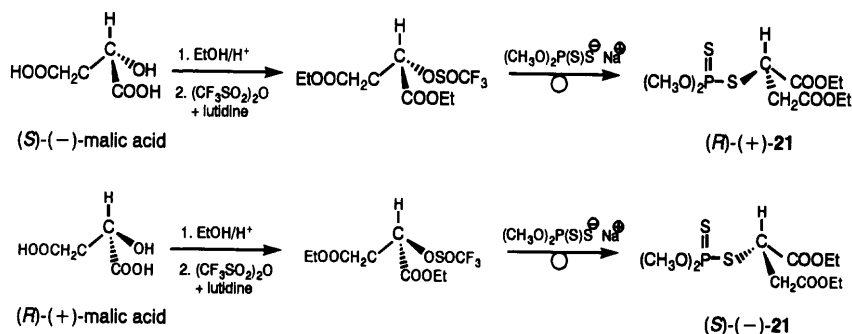


Fig. 27 Preparation of (R)-(+) and (S)-(-) enantiomers of malathion (21).

(*R*)-2-aminobutanoic acid から (*2R, 4R*)- および (*2S, 4R*)-**37** が得られた (Fig. 32)⁶².

Tebuconazole (**34**) の両鏡像体は, (+)-pulegone から 2 環性の oxathiane 化合物を経由し, Fig. 33 に示すルートで合成された⁶³. すなわち, ルート A におけるグリニヤール試薬の付加反応は, 高い立体選択性で進行し, (*S*)-**34** の光学純度は 95% ee であった. 他方, ルート B の立体選択性は低く (48% ee), カラムクロマトで分離して得た光学的に純粋な diastereomer-B から (*R*)-**34** が得られている.

7. 不斉合成法

本方法は, 目的とする光学活性化合物を不斉反応を利用してアキラル化合物から直接合成する有効な方法である. 前述の propiconazole (**37**) の両鏡像体の合成のキーステッ

プは, 光学活性 1,2-pentanediol (**89**) の合成である. その光学活性化合物からの合成は規模が小さく, 実用化が困難なことから, Chiba-Geigy 社は大規模な合成法として, アキラル 1-hydroxypentane-2-one の不斉還元法を開発した (Fig. 34a)³⁷. それによると触媒として RuCl₂[(*S*)-BINAP] を用いると, 95% ee の (*S*)-**89** が, RuCl₂[(*R*)-BINAP] では (*R*)-**89** がほぼ定量的に得られた. Aratani ら⁶⁴) は (*1R, 3R*)-*trans*-**85** のエステルを, キラルシッフ塩基触媒を用いた不斉合成法で 90% ee 以上で得ている (Fig. 35). この場合, 工業的な合成法の問題点として, 不斉触媒のコスト高の原因となる回収率と再使用の可否がある.

植物生長調節剤 uniconazole-P (**5**) は, アキラルなケトン体を (*S*)-アミノアルコール誘導体の存在下, NaBH₄ 還元

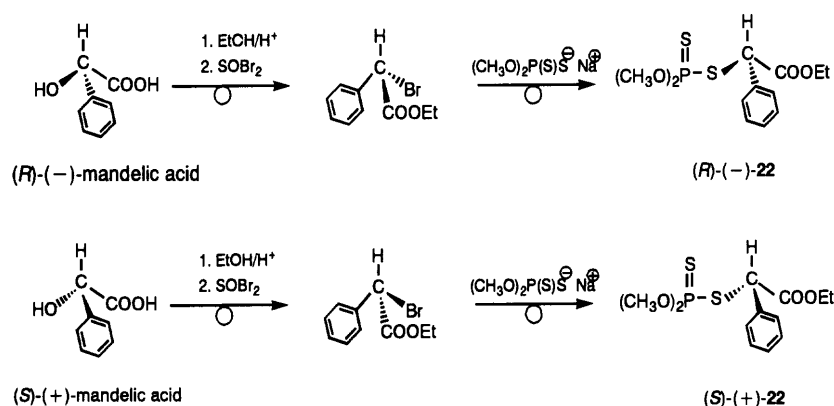


Fig. 28 Preparation of (*R*)-(-) and (*S*)-(+) enantiomers of phenthoate (**22**).

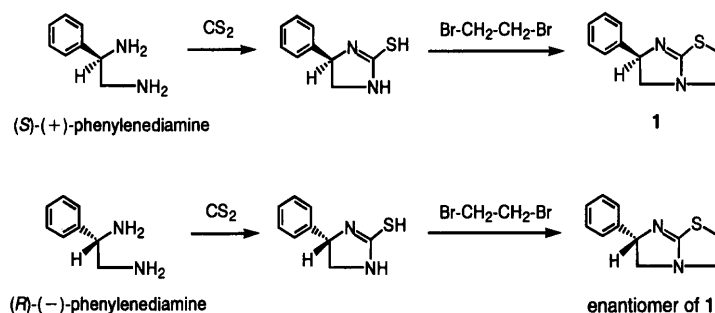


Fig. 29 Preparation of levamisole (**1**) and its antipode.

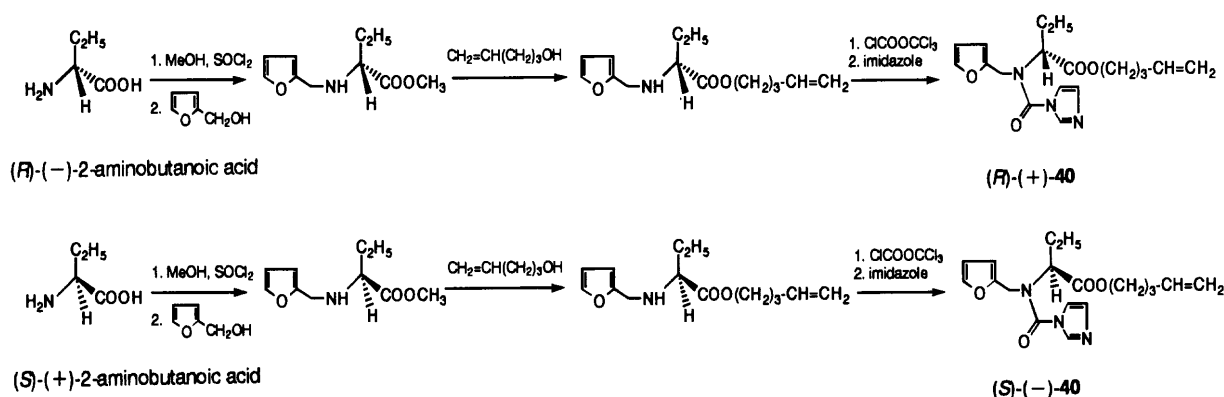


Fig. 30 Preparation of (*R*)-(+) and (*S*)-(-) enantiomers of pefurazoate (**40**).

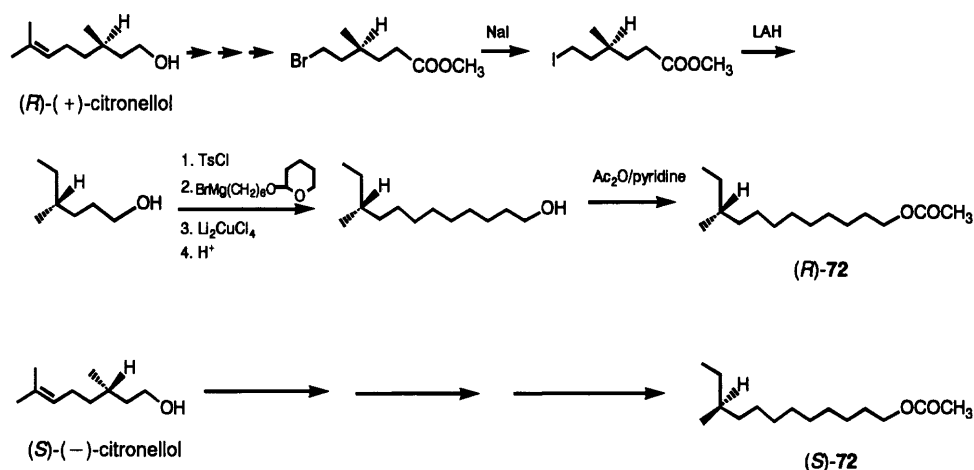


Fig. 31 Synthesis of (R) and (S) enantiomers of 10-methyldodecyl acetate (72).

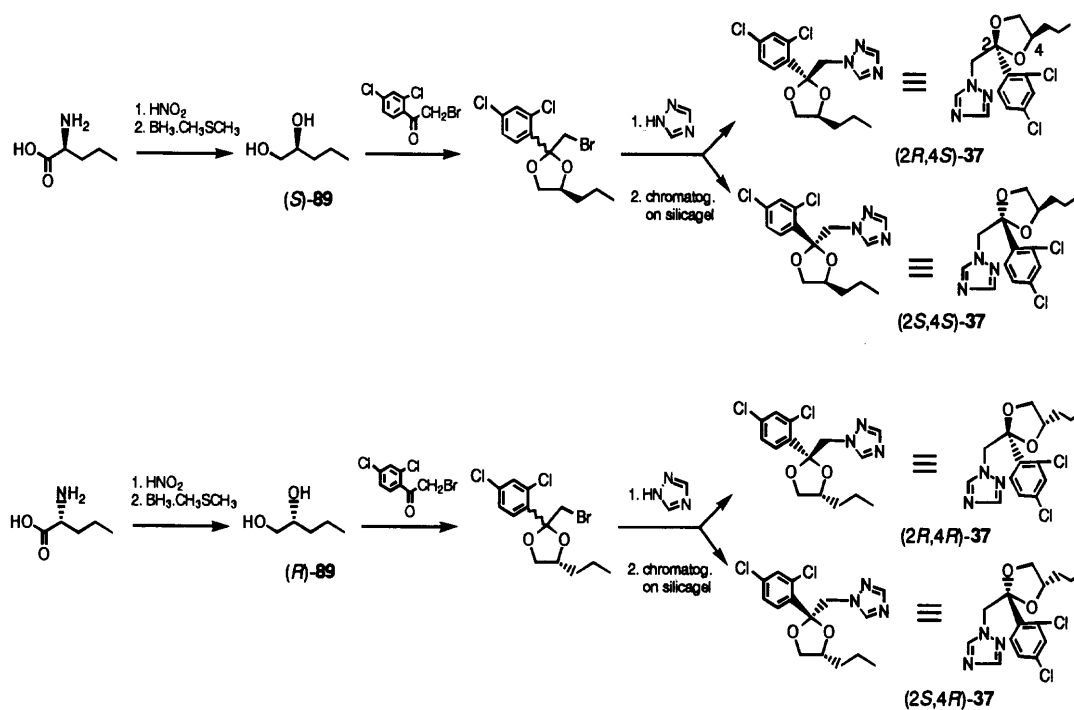


Fig. 32 Synthesis of four stereoisomers of propiconazole (37).

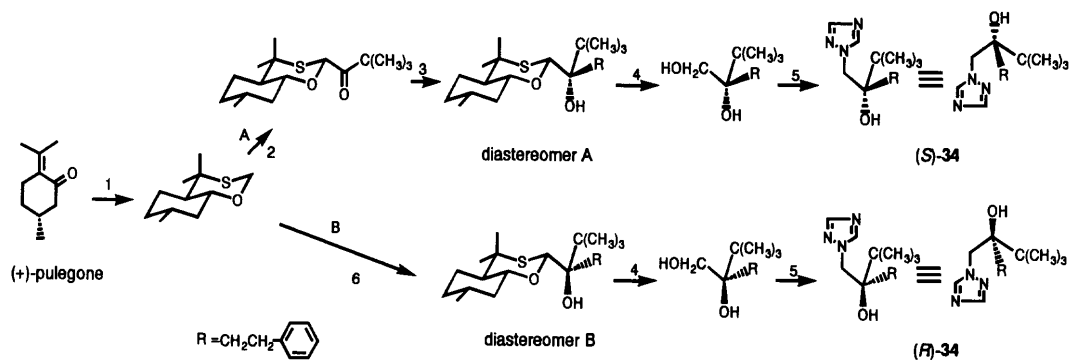
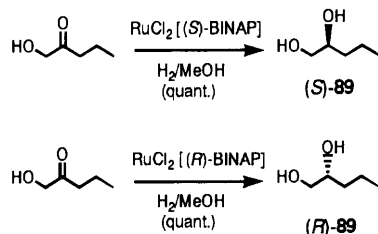


Fig. 33 Synthesis of (S) and (R) enantiomers of tebuconazole (34) from (+)-pulegone.

Reactions: 1, (i) PhCH_2SH , (ii) Na , NH_3 , (iii) paraformaldehyde; 2, (i) BuLi , (ii) EtCHO , (iii) $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$, (iv) DMSO/THAA ; 3, R-MgBr ; 4, (i) NCS/AgNO_3 , (ii) LiAlH_4 ; 5, (i) MsCl , (ii) 1H-1,2,4-triazole; 6, (i) BuLi , (ii) $t\text{-BuCOR}$, (iii) column chromatography.

して高い光学収率で得ている (Fig. 36)⁶⁵. また、その (*R*)-体は (*R*)-アミノアルコール誘導体を用いれば得ることができる. 同様に、除草活性のある glufosinate (**58**) の (*S*)-体は Fig. 37 に示す方法で得られた¹⁶.

a) asymmetric hydrogenation



b) enzymatic reduction by L- and D-lactate dehydrogenase

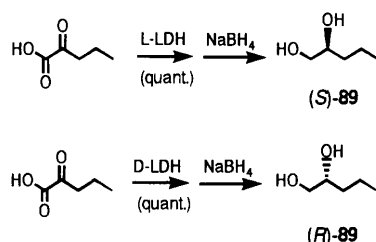


Fig. 34 Key enantioselective reactions for preparation of (*S*) and (*R*) enantiomers of **89**.

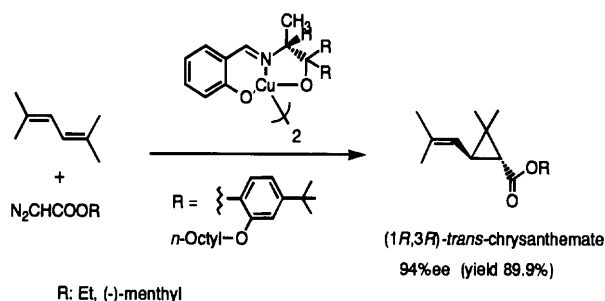


Fig. 35 Asymmetric synthesis of (*1R,3R*)-trans-chrysanthemate.

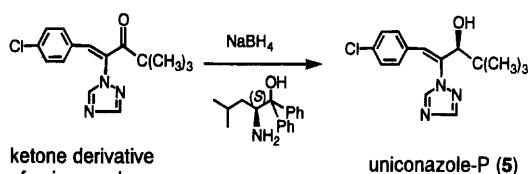


Fig. 36 Asymmetric reduction of a ketone derivative of uniconazole.

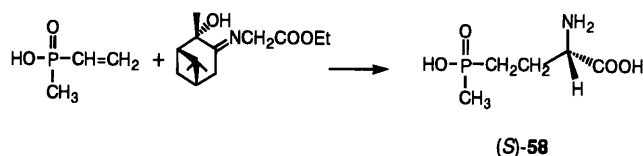


Fig. 37 Asymmetric synthesis of (*S*)-glufosinate (**58**).

8. 酵素・微生物利用による不斉合成法

L-乳酸脱水素酵素を使った α -ケト酸のアルコールへの立体選択的還元は、よく知られた方法である. 本法は、propiconazole (**37**) の合成原料である **89** の両鏡像体の合成にも応用され、アキラルな 2-oxopentanoic acid を L-乳酸脱水素酵素によって定量的に (*S*)-2-hydroxypentanoic acid に還元し、さらに NaBH_4 で還元して 99% ee の (*S*)-**89** が高収率で得られた³⁷. 同様にして、D-乳酸脱水素酵素を使えば (*R*)-**89** が得られる (Fig. 34b).

Glufosinate (**58**) は (*S*)-体のみに活性があることから、大量調製法が Schulz ら⁶⁶)によって報告されている. 彼らは、 α -keto acid を (*S*)-**58** に変換する酵素 aminotransferase を *Escherichia coli* K-1254 から単離した. この酵素は基質特異性で、4-aminobutyrate-2-ketoglutarate transaminase (EC 2.6.1.19) と同定された. カラム酵素反応基を用いて 2-oxo-4-[(hydroxy)(methyl)phosphino]butyric acid に、4 倍モルの L-glutamic acid を加えることによって光学純度 99.9% 以上の (*S*)-**58** を 50 g/l·hr 製造できた (Fig. 38). また、未反応の glutamic acid はリサイクルして利用する. さらに、彼らはこの transferase を遺伝子工学により、従来の酵素より 80 倍以上に生産力をあげることに成功した⁶⁷.

他方、微生物を用いた不斉還元法には、inabenfide (**45**) がある. 219 菌株がスクリーニングされた結果、ケトン体原料を生物活性型である (*S*)-**45** にほぼ 100% ee で変換する菌株が得られた. 仕込み濃度も高く (15%), 培養液から換算して 84% の変換率であり、さらに培養液から水と有機溶媒に対する溶解度の差を利用して容易に分離結晶化したことから工業的規模の生産が可能と考えられる. この菌は *Agonomycetales* に属する菌と同定された (Fig. 39)⁶⁸.

キラルな合成農薬登録における鏡像体の扱いと展望

以上、キラル農薬の両鏡像体の生物活性と光学活性体の合成法について述べてきた. 現在、上市されている光学活性農薬は 8 種類にすぎない. 1980 年代に 4 種類であったが、1990 年代に入ると 4 化合物が追加され、とくに 1995 年

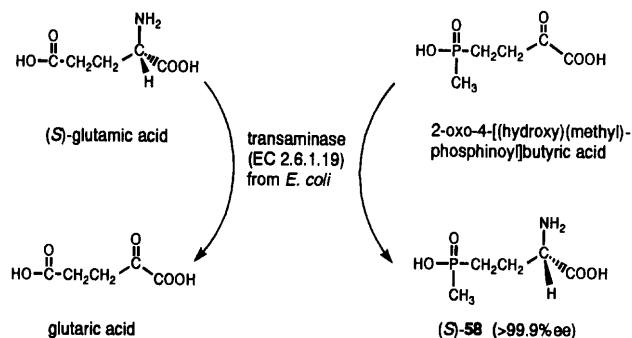


Fig. 38 Enzymatic transamination of (*S*)-glutamate to (*S*)-glufosinate (**58**).

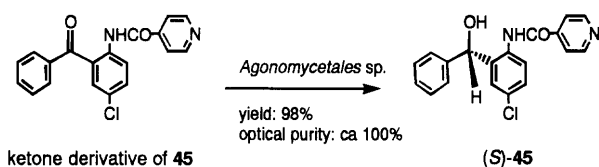


Fig. 39 Microbial reduction of inabenfide ketone derivative to (S)-inabenfide (45).

から1996年6月までの1年半の間に新規に登録された24種の農薬中、3化合物が光学活性体であった。

農薬の登録申請には、農薬取締法に基づいた当該農薬の品質、薬効、薬害、安全性などのデータの提出が義務付けられている。農薬の原体については、性状、製造法および成分組成を明記する必要がある。とくに成分組成については有効成分名、構造式および含有量はもちろんのこと、原体中の混在物についても最新の分析技術により可能な限り不純物の構造式および含有量を明らかにするとともに、同定不可能な混在物を含めて総計100%になるように記載しなければならない。たとえば、構造未知の混在成分についても含有量をGCピークの切取重量法で見かけの値を記載する。また、混在物の確認方法として、薄層クロマトグラムのデータとともに、急性毒性、変異原性のデータの提出が必要である。

また、農薬の安全性評価に関する基準が設定されており、農薬使用時の安全性および残留農薬（食品中に残留する農薬およびその関連物質（不純物、代謝生成物、分解物等））の安全性については、科学的資料に基づいて実証または確認されなければならないことになっており、実際には0.1%以上の不純物については、少なくとも化学構造の明示、急性毒性、変異原性のデータが必要である。

他方、農薬は安定な農業生産性を維持・向上させるうえで必須な農業資材である。この場合、「環境保全型農業」の立場から、少なくとも光学活性体を使用することにより、投入薬量の減少や毒性の軽減などの安全性の向上が期待できる。効果のほとんどない混在物や毒性の強い不純物を環境中に放出することは、環境保全の立場からも慎まなければならない。すでに述べたように fenvalerate や uniconazole の光学活性型への変換は、これらを証明している。

生体系は光学活性であることから、キラル農薬は薬効のより大きい鏡像体のみが使用されることが本来望まれる。今後は農薬の新規登録や再登録に際して、キラル化合物についてはそれぞれの鏡像体の生物試験のデータが要求されよう。したがって、光学活性体が技術的にも、コスト面でもクリアーできる合成技術が待たれるところである。

本稿の執筆に際して貴重なご助言をいただいた名古屋大学丸茂晋吾名誉教授に深く感謝の意を表します。

引用文献

- G. Blaschke, H. P. Kraft & F. Koehler: *Arzneim. Forsch.* **29**(II), 1640 (1979)
- 目黒寛司：モレキュラー・キラリティー，原 昭二・古賀憲司・首藤紘一 編，化学同人，pp. 155-156, 1993
- S. C. Stinson: *Chemical & Engineering News* **Oct. 9**, 44 (1995)
- 吉岡宏輔・宮本純之：化学と生物 **14**, 427 (1976)
- L. O. Ruzo, L. C. Gaughan & J. E. Casida: *Pestic. Biochem. Physiol.* **15**, 137 (1981)
- J. Tessier: *Chem. Ind. (London)* **1984**, 199
- 吉岡宏輔：有機合成化学協会誌 **38**, 1151 (1980)
- M. Miyakado, N. Ohno, Y. Okuno, M. Hirano, K. Fujimoto & H. Yoshioka: *Agric. Biol. Chem.* **39**, 267 (1975)
- 松尾憲忠：続医薬品の開発 第18巻 農薬の開発 III, 岩村 俊・上野民夫・鴨下克三 編，広川書店，pp. 493-514, 1993
- B. Blessington, N. Crabb & J. O'Sullivan: *J. Chromatogr.* **396**, 177 (1987)
- 田中俊実・小山田正美・五十嵐桂一・高沢良夫：雑草研究 **36**, 50 (1991)
- J. W. Dicks, J. W. Slater & D. W. Bewick: *Proc. Br. Crop Prot. Conf. Weeds* **1985**, 271
- 鈴木宏一・平田博明・猪飼 隆・坂田五常：農薬誌 **16**, 315 (1991)
- S. Budavari (ed.): "Merck Index 12th Edition," Merck & Co., Inc., p. 3128, 1996
- T. Miki, Y. Kamiya, M. Fukazawa, T. Ichikawa & A. Sakurai: *Plant Cell Physiol.* **31**, 201 (1990)
- N. Minowa, M. Hirayama & S. Fukatsu: *Tetrahedron Lett.* **1984**, 1147
- 山田富夫・帰山 稔・松井宣夫・米田 渥：農薬誌 **12**, 327 (1987)
- A. H. M. Raeymaekers, L. F. C. Roevens & P. A. J. Jansen: *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1467
- A. Hirashima, H. Leader, I. Holden & J. E. Casida: *J. Agric. Food Chem.* **32**, 1302 (1984)
- H. Leader & J. E. Casida: *J. Agric. Food Chem.* **30**, 546 (1982)
- 宮崎昭雄：化学と生物 **25**, 56 (1987)
- A. Hubele, W. Kunz, W. Eckhardt & E. Sturm: "Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment," ed. by J. Miyamoto & P. C. Karney, Vol. 1, Pergamon, Oxford, pp. 233-242, 1983
- M. Takenaka, S. Kimura, T. Tanaka & T. Wada: *J. Pesticide Sci.* **17**, 205 (1992)
- O. Kirino, Y. Suzuki, K. Yanagi, A. Sogabe & M. Minobe: *J. Pesticide Sci.* **8**, 429 (1983)
- B. D. West, S. Preis, C. H. Schroeder & K. P. Link: *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2676 (1961)
- 今井康史・M. Chen・松本哲男・P. G. Ray・G. Pews・J. Flake・J. Sencor・A. Hamburg: 雑草研究 **39**(別), S-3 (1994)
- J. H. H. Chan, F. Walker, C. K. Tseng, D. R. Baker & D. R. Arneklev: *J. Agric. Food Chem.* **23**, 1008 (1975)
- 玉木佳男・野口 浩・杉江 元・刈屋 明・新井 茂・大場正明・寺田考重・勝呂利男・森 謙治：応動昆 **24**, 221 (1980)
- W. Kraemer, K. H. Buechel & W. Draber: "Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment," ed. by J. Miyamoto & P. C. Karney, Vol. 1, Pergamon, Oxford,

- pp. 223-232, 1983
- 30) 佐々木 満：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. 210-222, 1985
- 31) A. H. B. Deas, G. A. Carter, T. Clark, D. R. Clifford & C. S. James: *Pestic. Biochem. Physiol.* **26**, 10 (1986)
- 32) H. Moser, G. Rihs & H. Sauter: *Z. Naturforsch.* **37b**, 451 (1982)
- 33) H. Moser, G. Rihs, H. P. Sauter & B. Boehner: "Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment," ed. by J. Miyamoto & P. C. Karney, Vol. 1, Pergamon, Oxford, pp. 315-320, 1983
- 34) B. Sugavanam: *Pestic. Sci.* **15**, 296 (1984)
- 35) R. S. Burden, G. A. Carter, T. Clark, D. T. Cooke, S. J. Croker, A. H. B. Deas, P. Hedden, C. S. James & J. R. Lenton: *Pestic. Sci.* **21**, 253 (1987)
- 36) W. Koeller: *Pestic. Sci.* **18**, 129 (1987)
- 37) G. M. Ramos Tombo & D. Bellus: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **30**, 1193 (1991)
- 38) C. Stehmann & M. A. de Waard: *Pestic. Sci.* **44**, 183 (1995)
- 39) 最勝寺俊英・伊藤篤史・熊沢 智・中馬 寛：日本農薬学会第20回大会講演要旨集，東京，p. 95, 1995
- 40) H. Ohkawa, N. Mikami, Y. Okuno & J. Miyamoto: *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **18**, 534 (1977)
- 41) 林 民生：化学 **48**, 642 (1993)
- 42) 金子秀雄：農薬誌 **13**, 535 (1988)
- 43) 大塩裕陸・田中鎮也・泉 和夫：植物の化学調節 **25**, 8 (1990)
- 44) 千畑一郎・戸井 二・山田茂樹：化学総説4 不斉反応の化学，日本化学会 編，東京大学出版会，pp. 233-261, 1974
- 45) H. Nohira, D. Terunuma & S. Kobe: *Agric. Biol. Chem.* **46**, 1421 (1982)
- 46) M. W. Bullock, J. J. Hand & E. Waletzky: *J. Med. Chem.* **11**, 169 (1968)
- 47) H. Ohkawa, N. Mikami, A. Mine & J. Miyamoto: *Agric. Biol. Chem.* **39**, 2265 (1975)
- 48) A. A. Nomeir & W. C. Dauterman: *Pestic. Biochem. Physiol.* **10**, 121 (1979)
- 49) G. Sakata, K. Makino, K. Kusano, J. Satow, T. Ikai & K. Suzuki: *J. Pesticide Sci.* **10**, 75 (1985)
- 50) P. E. Sonnet: *J. Org. Chem.* **47**, 3793 (1982)
- 51) 吉岡宏輔・板谷信重：生理活性物質の不斉合成技術，檜垣 寅雄 編，シーエムシー，pp. 83-113, 1982
- 52) T. Oritani & K. Yamashita: *Agric. Biol. Chem.* **39**, 89 (1975)
- 53) A. Miyazaki, T. Nakamura, M. Kawaradani & S. Marumo: *J. Agric. Food Chem.* **36**, 835 (1988)
- 54) G. W. Gorder, O. Kirino, A. Hirashima & J. E. Casida: *J. Agric. Food Chem.* **34**, 941 (1986)
- 55) M. Ueji & C. Tomizawa: *J. Pesticide Sci.* **11**, 447 (1986)
- 56) M. Negawa & F. Shoji: *J. Chromatogr.* **590**, 113 (1992)
- 57) 牧野成夫：分離技術 **25**(5), 1 (1995)
- 58) 鈴鴨剛夫・深尾正美・先砥庸治・村上信二：農薬誌 **15**, 473 (1990)
- 59) C. E. Berkman & C. M. Thompson: *Tetrahedron Lett.* **1992**, 1415
- 60) H. Ohkawa, N. Mikami, K. Kasamatsu & J. Miyamoto: *Agric. Biol. Chem.* **40**, 1857 (1976)
- 61) T. Suguro & K. Mori: *Agric. Biol. Chem.* **43**, 869 (1979)
- 62) E. Ebert, W. Eckhardt, K. Jaekel, P. Moser, D. Sozzi & C. Vogel: *Z. Naturforsch.* **44c**, 85 (1989)
- 63) J. Kaulen: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **28**, 462 (1989)
- 64) T. Aratani, Y. Yoneyoshi & T. Nagase: *Tetrahedron Lett.* **1982**, 685
- 65) 米由幸夫・鈴鴨剛夫・先砥庸治・西岡敏雄（住友化学）：特開昭 61-18771 (1986)
- 66) A. Schulz, P. Taggeselle, D. Tripier & K. Bartsch: *Appl. Environ. Microbiol.* **56**, 1 (1990)
- 67) K. Bartsch, R. Dichmann, P. Schmitt, E. Uhlmann & A. Schulz: *Appl. Environ. Microbiol.* **56**, 7 (1990)
- 68) 大石英夫・三木卓磨・綱川美香・市川 正・綱川恵之・竹内正毅・遠藤 勲：農化 **69**, 1323 (1995)