

シンポジウム

第13回農薬デザイン研究会：「農薬デザインの原点」

平成9年11月6・7日

於 ホテルマロウド筑波（茨城県土浦市）

主催 日本農薬学会

「農薬デザインの原点」というテーマで第13回農薬デザイン研究会が茨城県土浦市で開催された。本研究会の主な目的は、農薬創製研究に携わる研究者に先端的農薬関連学際領域を紹介することにより、実際の農薬デザインに役立ててもらうことにある。今回はドラッグデザインの「原点」(＝スターティングポイント)まで立ち戻って話題を提供することを試みた。すなわち、「原点」を天然生理活性物質に求める可能性や、新規農薬開発を異なった「原点」から実施した成功例について招待講演6題をお願いした。その中にはローヌプーラン社の殺虫剤 fipronil に関する講演も含まれる。また上記テーマに関連し、ポスター発表12題(ショートレビューを含む)をお願いした。以下に講演及びポスター発表の概要を紹介する。

招待講演

(株)ケイ・アイ研究所の根津征夫氏が「ジメトキシピリミジン系除草剤に関する研究」と題して、Pyriithiobac 創出までの探索経緯について講演された。当初、スルホニル尿素系化合物を研究する中で偶然見いだされたフェノキシフェノキシトリアジン系化合物が本研究の端緒となった。そのリード骨格の新規性に着目し新規な除草剤を目指した様々な置換基導入を試みた。既存の除草剤を参考にして含N-ヘテロ環基のオルト位にカルボキシル基を導入し、疎水性を下げる目的でフェノキシ基を除去することにより高い除草活性を有するピリジニルサリチル酸エステル誘導体へと導き、これが第二のリードとなった。更に、スルホニル尿素との構造的相関を Grid Template で考察しサリチル酸部位への塩素原子導入で大幅に活性を向上させると共に、薬害軽減を狙ってエーテル結合をチオエーテル結合に変換した。その結果、雑草に対する活性は1/2~1/16に低下したが綿に対する薬害を1/250と大幅に軽減することができ、綿畑の広葉雑草防除剤として実用性のある Pyriithiobac を創出することができた。この様に、各時点における確かな作業仮説に基づいたデザインの妙を痛感する感銘深い講演であった。(三菱化学(株) 織田雅次)

東北大学農学部折谷隆之氏が「植物ホルモン・アブシ

ジン酸の生合成関連物質に関する生物有機化学的研究の展開」と題して講演された。植物ホルモンは植物生長調節剤や除草剤のリードとして興味をもたれる。アブシジン酸(ABA)は落葉や休眠などに関わるストレス・メッセンジャーとして働く植物ホルモンであるが、合成的な困難もあり応用研究としては進展しなかった。しかし、1977年以來10種以上の微生物からABAが見出され、生合成経路が解明されるなど、多くの基礎的な研究蓄積がなされてきた。微生物ではファルネシルピロリン酸からイオニリデン酢酸を経ていることがわかった。植物においてはカロチノイドの分解により生成した(2Z)-キサントキシン、ABAアルデヒドを経て合成される。さらに、8'-位のメチル基の酸化代謝により、不活性化されファゼイン酸になる。これらの研究の過程では多くの類縁体が合成され、構造と活性の関係が明らかにされ、骨格の大胆な単純化や代謝されにくいフッ素の導入などの試みがなされるようになってきた。その中にはABA様作用が保持されていたり、ABAに勝る物性を示すものが見出されている。今後、工業的生産の可能なABA誘導体も夢ではないように思われる。また、生化学的研究における遺伝子工学的手法の進展が著しいが、酵素基質の合成において有機合成技術が重要な役割を果たしているなど、基礎技術のありかたについても考えさせられた。

(日本曹達(株) 汲田 泉)

3番目に、「Discovery and Mode of Action of Fipronil」と題するローヌプーラン社・Bernard Leroux博士の講演があった。当初、同社・Jamin Huang博士の講演が予定されていたが、講演者が変更されたものである。殺虫剤の分類・作用機構・起源などについての一般的な話から始まり、本題のfipronilの発見・作用機構などについて話が進められた。Fipronilは、除草活性化合物の合成の過程で見つけられた、神経伝達物質 γ -アミノ酪酸(GABA)のタイプAレセプターを作用点とする新規殺虫剤である。FipronilはラットよりもイエバエのGABAレセプターに対して高親和性であることが種々の放射性リガンドのレセプター結合実験によって示された。また、昆虫のGABAレセプターサブユニットの一つと考えられているRdlを、ホモオリゴマーと

して *Xenopus* 卵母細胞に発現させた電気生理学実験系では, fipronil は *Heliothis* より *Drosophila* の Rdl レセプターに対して高い阻害活性を示すとのことであった。Rdl レセプターが native レセプターの pharmacology をどれだけ反映しているかについてはさらに研究が必要であると思われるが, *Heliothis* Rdl レセプターは農業害虫のクローン化レセプターを用いたアッセイ系として注目される。

(島根大学 尾添嘉久)

住友化学工業(株)の実光 穰氏が「ヘテロ環化学への挑戦—農業活性物質を求めて」と題して講演された。演者がなぜヘテロ環化学に興味を持ったかに始まり, 白化型除草剤であるピリミジン骨格を有する麦用除草剤 S-3515 とチアゾリジン骨格を有する綿用除草剤 S-3085 の開発を例にとり, リード化合物の創製から最適化, 圃場試験を経て工業的合成法の検討まで農業開発のほぼすべてのステージを網羅する内容であった。演者が実際に遭遇した問題, たとえば, S-3515 の最適化段階では合成例の無かった 2,4-ジアリール-5,6-二置換ピリミジンの合成法, また, S-3085 の工業的合成法では安価なテトラフルオロエチレンを用いたイミンのジフルオロアセチル化法など, どのようにして問題を解決したか具体的な解決過程も紹介された。特に, 後者では DMF に含まれる微量のジメチルアミンにより生成した微量な目的物を手掛かりにして, 反応機構を考察しつつ合成法を確立した過程が紹介された。内容の豊富さもさることながら, 演者の農業開発に対する心構えが感じられ, 農業開発に従事する者にとって示唆に富む講演であった。

(日本バイエルアグロケム(株) 北川芳則)

慶応大学の山村庄亮氏が「植物の感覚と運動に関する化学的研究」と題して講演された。植物は, 外部の刺激に絶えず応答し運動(傾性, 屈性, 走性)している。進化論で有名な C. Darwin が「植物の運動力」を発表して以来, それに係わる活性物質の探索が現在に至るまで試みられている。本講演では, 傾性に属する就眠運動と光屈性に関する先生の研究結果が紹介された。

オジギソウの刺激伝達物質の探索では, 種々の分離精製手段および構造解析機器の利用と活性評価試験の積み重ねの結果, 真の活性本体が発見できた。それは, L-リンゴ酸カリウム, *trans*-アコニット酸マグネシウム・カリウムおよびジメチルアミン塩の 3 成分からなり, どの 1 つが欠けても活性を示さないことを明らかにした。また, マメ科のメドハギから, 一對の相反活性物質である就眠物質と覚醒物質を見出した例をあげ, 昼夜によって活性物質の相対濃度が逆転することで, 葉が開閉することを証明した。このことより, センサー(体内時計)の内在が推察された。

植物が一方向の光刺激に対して, その方向に屈曲するのが光屈性である。その運動は, 植物に光があたると成長抑制物質(光屈性分子)が生成し, その不等分布(光側の方

が影側より濃度が高い)に起因するが, トウモロコシの光屈性分子であるベンゾオキサゾリノン類の生成機構を化学的に検討し, その光屈性の反応過程を推定した。

以上, 植物の運動に関する研究は, 今までの理論が修正されたり, 新しい概念が構築されつつある分野であり, 先生の探究心の深さに感銘を受ける講演であった。今後は, 得られた活性物質をツールとして, 植物運動の本質・全容が解明されていくものと期待される。

(日産化学工業(株) 渡辺淳一)

武田薬品工業(株)の伊藤滋之氏が「縮合複素環スルホニル尿素の合成と除草活性」と題して講演された。スルホニル尿素系除草剤は著しく高い除草活性と, 多くの作物に対する選択性付与により主要除草剤の地位を築いている。武田薬品工業(株)は縮合複素環の導入を特徴とする 2 つのスルホニル尿素系除草剤を開発しており, 今回の講演では研究の経緯, 合成, 活性及び構造活性相関に関し紹介が行われた。

本研究は複素環合成技術の蓄積を基に, 橋頭位に窒素原子を有しかつ橋頭の隣接位からスルホニル尿素構造へ結合する縮合複素環に着目して進められた。この先見性により新規性の高い構造展開が実施され, 水稻及び小麦を適用作物とする 2 つの除草剤開発に成功した。しかしイミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン環を選抜する過程では, 各種縮合複素環の構築及びスルホンアミド体への誘導など越えるべきハードルが数多く存在したと想像される。

各種複素環はそれぞれに特有の物性と反応性を有し, 目的とする骨格を得るためには多様な合成戦略が求められる。今回の講演では複素環合成技術の蓄積と優れた基本骨格が出会い, これに合成研究者の情熱が加わり大きな成果を生んだと感じた。また複素環の適切な選択と導入により, 今後も新農薬が出現するであろう期待を抱かせる内容であった。

(三井化学(株) 新井清司)

ポスター発表

今回のポスター発表も, 前回好評であったポスターショートレビューを含めて行われた。発表会場では, 発表者のご協力によりポスター内容の要約を配布していただいたので, 限られた時間で充実した討論が行われたようであった。

演題は大学を含む公的機関から 4 題, 国内の企業から 8 題あった。そのうち殺虫, 殺ダニ剤に関連したものが半数を占め, 殺菌剤に関するものが少なかった。内容は合成や構造活性相関はもとより, 全体テーマにふさわしく薬剤の作用部位の構造や天然物化学にまで及び, 幅広い参加者に興味深いものであった。

研究者同士が直接意見交換できる良い機会であり, また本会独特のフランクな雰囲気も手伝って活発な質疑応答が

交わされ、各ポスター発表者は休む間もないほどの盛況であった。
(武田薬品工業(株) 伊藤滋之)

今回も例年通り100名を超える方に参加いただいた。参加者からのアンケート結果を一部紹介する。9割以上が企業からの参加者で、年齢は20代2割、30代4割、40代3割と、比較的バランスよい構成であった。参加回数は1~2回が64%と、フレッシュなメンバーが多かった。テーマ設定、講演内容等ほとんどのアンケート項目で8割以上の支持をいただくことができ、実行委員一同大変有り難く感じた。ただポスター会場が狭く、レイアウトのまずさからポスター発表はかなり混雑したので、この点はお詫びしたい。

本研究会の特徴の一つは懇親会及び引き続き二次会で、

自由闊達な、時にはライバル会社同士という垣根を越えて議論や情報交換がなされることである。今回もその例に漏れず、夜遅くまで多数の参加者の賑やかな話し合いが続いた。講演やポスター発表、懇親会等を通じ、本研究会が益々発展する雰囲気を強く感じた。

なお次回は関西地区の実行委員が中心となり、大塚化学株式会社のお世話により、以下の要領での開催が予定されている。多数の方のご参加を期待したい。

第14回農薬デザイン研究会

日時：平成10年11月5日(木)13:00~6日(金)12:00

場所：徳島ワシントンホテル(徳島市)

(武田薬品工業(株) 采女英樹)