

第8回国際農薬化学会議に出席して

——新農薬の開発動向（除草剤）——

クミアイ化学工業株式会社生物科学研究所 清水 力
株式会社 ケイ・アイ研究所 山 口 幹 夫

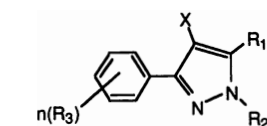
7月4日から7月9日にかけてワシントンDCで開催された標記国際会議に出席したので、会議の中で発表された除草剤および除草活性物質について報告する。本会議では農薬科学全般にわたる広範囲の研究が発表されたが、本稿を作成するに当たっては、それらの中から次の報告に注目した。(I)シンポジウム: Synthesis, (II)ポスターセッション: Herbicides, Discovery, Natural Product, Physiological Effect of Herbicides, Herbicidal Activity at Their Molecular Target, (III)ワークショップ: Herbicide Target Site Interactions, Mechanism and Kinetics。植調剤やセイフナーに関する報告もこれらのセッションで発表されたが、紙面

の関係上、割愛したい。

なお、以下の内容は、取り上げた薬剤を作用機構の観点からグループ化し、その薬剤の除草効果を筆者らが得た情報の範囲内でごく簡単に記載するという形を採った。

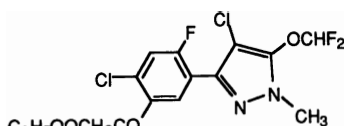
(1) 光要求型プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) 阻害剤

このタイプの除草剤には極めて強い除草効果が期待できることから、現在でもなお精力的に研究されている。発表された化合物の構造式を図-1に記載した。化合物-1 (対象雑草: 広葉とイネ科雑草の両方, 処理薬量: 数 g/ha, 処理法: 茎葉処理, 選択性: コムギ, トウモロコシ

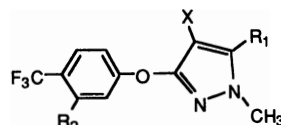


X=Cl, Br
R1=CF3, CF2H, CF2Cl, SO2CH3 etc.

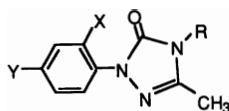
化合物-1



ET-751

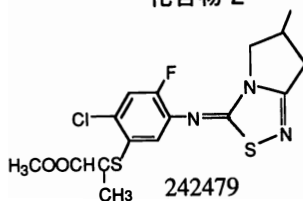


化合物-3

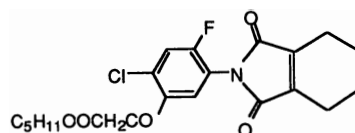


R=H, CH3, CHF2
X=H, Cl, F
Y=H, Cl

化合物-4

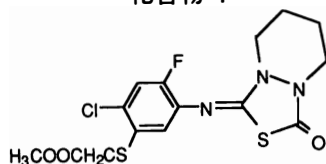


化合物-5



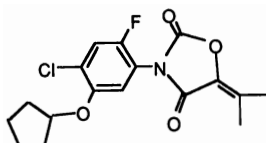
flumiclorac pentyl
Resource®

化合物-6



fluthiacet methyl

化合物-7



KPP-314

化合物-8

図-1

ならびにダイズ)は、Monsanto の HAMPER らによりシンポジウムで発表された新規ピラゾール型薬剤である。これと同様な構造を有する化合物-2 (広葉雑草, 6~12g/ha, 茎葉処理, 麦類)は日本農薬の MIURA らにより報告されたもので、ヤエムグラに卓効を示す。Monsanto の CLARK らにより報告された化合物-3 もこのタイプのエーテル型薬剤である。化合物-4 (ブロードスペクトラム, 土壌, 茎葉処理の両方)は FMC の GOUDAR らにより報告されたトリアゾロン型の薬剤である。化合物-5 (茎葉処理, ダイズ)は日本曹達の HAGIWARA らにより報告されたもので、この構造自体が活性本体である。住友化学の NAGANO らにより報告された化合物-6 (広葉雑草, 約 30g/ha, 茎葉処理, ダイズ及びトウモロコシ)はフタルイミド型の薬剤であり、イチビに対して優れた効果を有する。またこの化合物と同じような性格を有する薬剤としては、ケイアイの YAMAGUCHI らが報告したイソウラゾール骨格を有する化合物-7 (広葉雑草, 3~10g/ha, 茎葉処理, ダイズおよびトウモロコシ)を挙げることができる。この薬剤もイチビに卓効を有し、Protox 阻害の活性本体はウラゾール異性体である。化合物-8 (水田雑草, 200~600 g/ha, 茎葉処理, イネ)は科研製薬の UGAI らにより報告された薬剤であり、相模中研の HIRAI らによると、この化合物の構造は Protox の基質である Protogen の構造と類似しているとのことである。

(2) アセト乳酸合成酵素 (ALS) 阻害剤

ALS を標的とする薬剤には高い選択毒性が期待できるため、いまだに精力的に研究されている。現在までのところ、この手の薬剤の代表的なものは、スルホニルウレア (SU), イミダゾリノン (IMI), トリアゾロピリミジンスルホンアミド (TP), ピリミジニルカルボキシ (PC) 剤の 4 タイプである。本会議でも主にこれらのタイプのものが発表された。それらの構造式を図-2 に示す。化合物-9 (広葉雑草と一部のイネ科雑草, トウモロコシ及び麦類)は BASF の HAMPRECHT らにより報告された SU 剤で、トリフルオロメトキシ基を有するのが特徴。化合物-10 (ブロードスペクトラム, 約 20g/ha, 茎葉処理, トウモロコシ)は Ciba Geigy の OERTLE らにより報告された SU 剤で、優れた効力を有する。ICI Australia の ANDERSON らが報告した化合物-11 は武田のイマズスルフロンの似た bicyclic な SU 剤であるが、効果ならびに選択性ともに既存 SU 剤に劣る。American Cyanamide の CREWS らが報告した化合物-12 (32g/ha, 土壌処理)は、IMI タイプの薬剤であり、テノイル基あるいはフロイル基がカルボキシル基に変化して活性を発現すると考えられる。Dow Elanco の KLESCHICK が報告した化合物-13 (広葉雑草, 5~30g/ha, 土壌, 茎葉処理の両方, 麦類及びトウモロコシ)は、TP タイプとしては flumetsulam (DE-498) に次ぐ 2 番手として開発されている薬剤であり、SU 剤同様、作物雑草間の選択性は解毒代謝反応の種間差に依存している。化合物-14 (ブロードスペクトラ

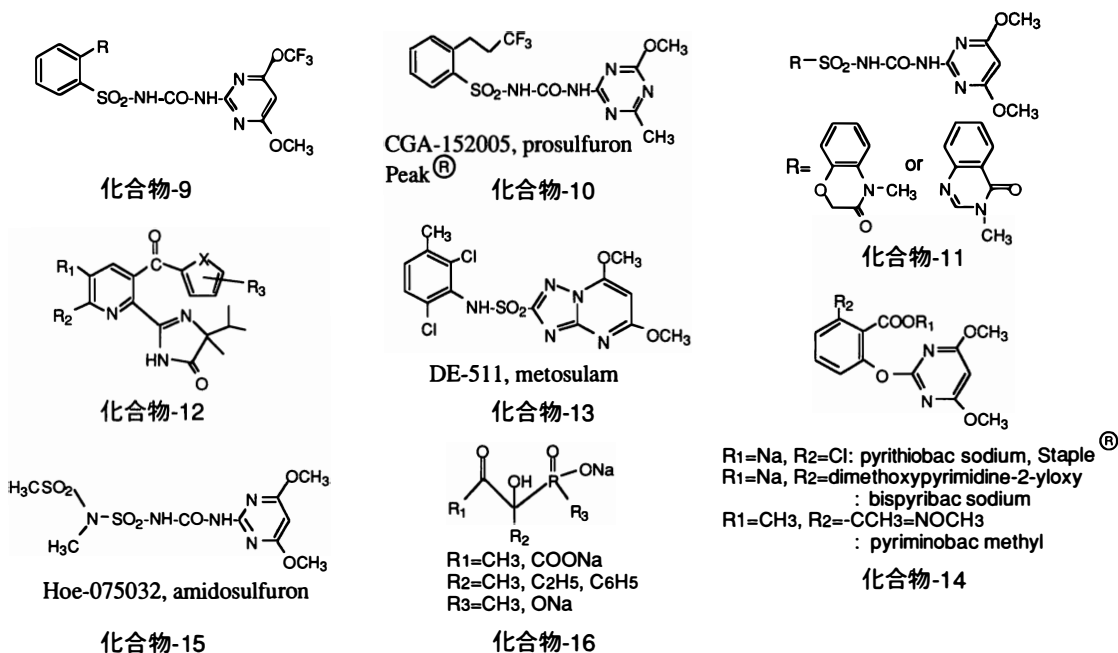


図 - 2

ム, 7.5~140g/ha, 土壌, 茎葉処理の両方, ワタ, イネならびにコムギ) は, クミアイの SHIMIZU が報告した PC 剤の中のピリミジニルサリチル酸タイプの薬剤であり, SU と同等以上の ALS 阻害能を有する。Hoechst の WILLMS が報告した化合物-15 (麦類対象) は, スルホンアミドスルホニルウレアタイプの ALS 阻害剤であり, 前述の 4 タイプと異なり, 注目される。DuPont の ABELL が報告した化合物-16 は, ピルビン酸アナログの ALS 阻害剤であり, 実用化には至っていないが, 既存の ALS 阻害剤が効かなくなった耐性雑草の防除を主目的として研究が展開されている。

(3) その他の作用点既知の除草剤 (除草活性物質)

Protox と ALS 阻害剤以外に報告された作用点既知の薬剤を図-3 に示した。まず, DuPont の TAYLOR らにより報告された化合物-17 は, シクロヘキサンジオン (CHD) タイプのアセチル-CoA-カルボキシラーゼ (ACCase) 阻害剤の clethodim を基本骨格として, この骨格に, アリルオキシフェノキシプロピオン酸 (AOPP) タイプの ACCase 阻害剤である quizalofop の部分骨格を結合させたもので, clethodim 及び quizalofop よりも強い ACCase 阻害を示す。しかし *in vivo* の効果はこれらの薬剤より弱い。また同様に AOPP の CoA チオールエステルが AOPP よりも強い ACCase 阻害を示すこ

とから, TAYLOR らは CHD と AOPP は ACCase 上での結合部位を共有しており, AOPP は CoA エステルになることで活性化されると考えている。一方, Bayer の FISCHER が報告した化合物-18 (イネ科雑草, 250 g/ha, 土壌, 茎葉処理の両方, ダイズ及びシュガービート) は, 新規 ACCase 阻害剤であり活性体は脱アシル体である。しかし, 現状では分解が速いため圃場での効果は弱い。Zeneca の KNUDSEN らにより報告された化合物-19 (広葉とイネ科雑草の両方, 62.5~125 g/ha, 土壌, 茎葉処理の両方, イネ, ムギ, トウモロコシならびにダイズ) は, その母核を sulcotrione (ICIA-0051) に求めることができる新規 bleaching herbicide (白化剤) であり, sulcotrione と同様に p-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害剤と考えられている。BASF の MÜNSTER により報告された化合物-20 (広葉雑草, 茎葉処理, トウモロコシ) と理研の ASAMI らにより報告された化合物-21 は, 光合成電子伝達系の阻害剤である。Zeneca の MITCHELL が報告した化合物-22 (広葉とイネ科雑草の両方, 1kg/ha, 茎葉処理) は, redox mediator として光合成系の電子伝達系をかく乱する薬剤であるが, 化学的安定性が悪い。チバガイギー国際科学研究所の MORI が発表した化合物-23 (50~4000 g/ha) は, 1, 2, 4-triazole-3-alanine と同様なヒスチジン生合成経路上の

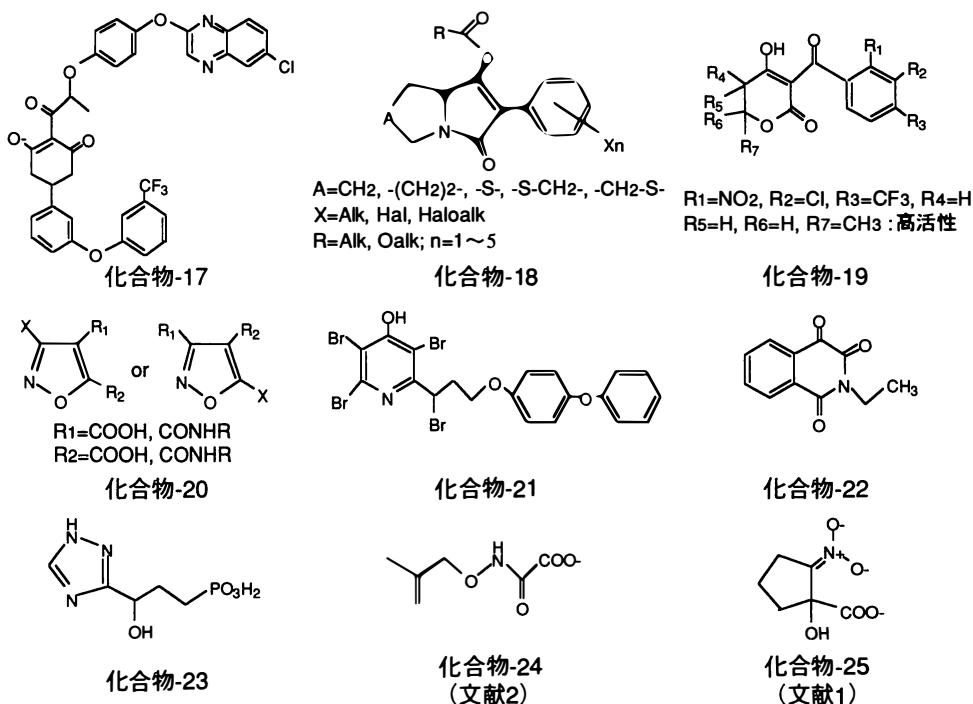


図-3

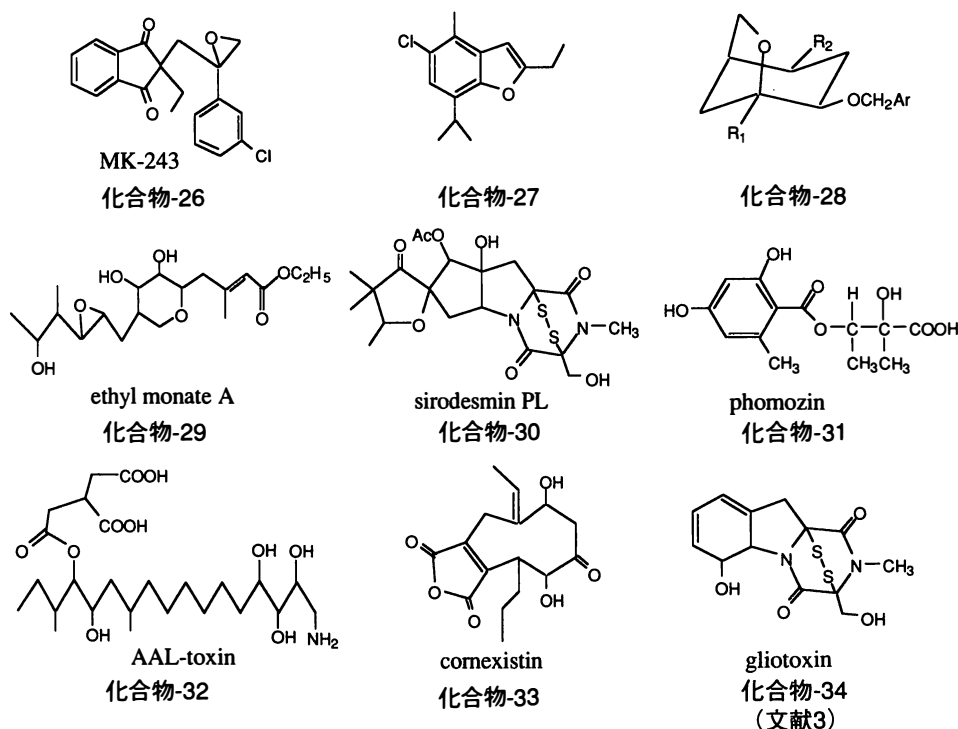


図-4

イミダゾールグリセロールリン酸デヒドロターゼ阻害剤であり、リード化合物として注目される。また化合物-24は、DuPontのWITTENBACHにより報告されたロイシン生合成経路上のイソプロピルリンゴ酸デヒドロゲナーゼの阻害剤であり、ワークショップで発表された同経路のイソプロピルリンゴ酸イソメラーゼ阻害剤の化合物-25を含めてリード化合物として興味が持たれる。

(4) 作用機構が確定していない除草剤 (除草活性物質)

作用点が未確定の薬剤について図-4に示した。化合物-26 (一年生雑草, 150 g/ha, 土壌, 茎葉処理の両方, 特にイネ)は、三菱化成のIKEDAらにより報告されたヒエ剤として期待が持たれる薬剤である。作用機構は未知であるがクロロアセトアミド系除草剤と類似した作用性を示す。Technical University ViennaのSTANETTYらが報告した化合物-27は、sindone Bをモデルとして合成されたものである。DuPontのTAYLORが報告した化合物-28 (イネ科雑草, 16g/ha, 土壌処理)は、一連のbicyclic ether化合物の一つである。ZenecaのBARTONらにより報告された化合物-29 (広葉雑草, 1kg/ha, 茎葉処理)は、微生物由来の除草活性物質のpseudomonic acid Aを修飾した薬剤である。微生物由来の除草活性物質としては、このほかに化合物-30~化合物-33が報告され、化

物-32と化合物-33の作用点としては、おのおのスフィングリピッドの代謝とアスパルテートアミノトランスフェラーゼが想定されている。また植物体からの電解質の漏出を引き起こす化合物-30の構造が、ALS阻害作用が報告されているgliotoxin (化合物-34)に類似していることは興味深い。

(5) まとめ

発表された演題数から判断すると、注目度の高い除草剤はProtox阻害剤, ALS阻害剤, ACCase阻害剤ならびに光合成電子伝達系をかく乱する薬剤となる。しかし他の作用機構を有する薬剤ならびにリード化合物の探索は着々と進められており、将来この中からも優れた薬剤が生まれるものと思われる。

本文をまとめるに当たり貴重なご意見をいただいたクミアイ化学工業株式会社生物科学研究所 中山 礎 准首席研究員, 同小川安則主任研究員ならびに同ニューヨーク事務所 高橋 智氏に感謝致します。

文 献

- 1) HAWKES, T. R. et al. (1993): Z. Naturforsch. 48c: 364.
- 2) PIRRUNG, M. C. et al. (1994): J. Org. Chem. 59: 2430.
- 3) HARAGUCHI, H. et al. (1992): Biosci. Biotech. Biochem. 56 (12): 208.