特 別 記 事

第13回IUPAC農薬化学国際会議参加報告 (II)

森 本 正 則*

近畿大学農学部応用生命化学

(2014年10月6日受理)

13th IUPAC International Congress on Pesticide Chemistry: Report (II)

Masanori MORIMOTO

Kinki University, School of Agriculture, Department of Applied Biological Chemistry

は じ め に

Discovery and Synthesisのセッションでは、8月11日(月)から14日(木)まで口頭発表とポスター発表が行われた。このセッションでは、大学や公的研究機関よりも農薬メーカーからの発表が多かった。筆者は、天然物の探索研究と構造活性相関研究に興味があることから、今回のIUPACでは、本セッションを主に聴講した。以下に概要をレポートするが、農薬の開発にすでに医薬品として生物活性が明らかな薬剤に着目するというアプローチが個人的に興味深く感じた。これは、ヒトも病害虫も同じ生物でありよく似た生理機能を有することから、このようなアプローチも理にかなったものであることが理解できる。

1. 新規農薬探索への新しいアプローチ

Trixazafenは、3,5-二置換オキサジアゾールの基本骨格を有する新しいクラスの線虫防除を目的とした種子処理剤として開発され、とくにダイズで卓効を示す。そのSAR研究では、フェニル基のパラ位の置換基としてはCl, F, Meなどが有効であったが、最終的に本物質が選抜された開発過程が紹介され、RIを用いたトレーサー実験から本物質は根に蓄積されることが明らかにされた(図1)。

シンジェンタからは、抗線虫生物農薬であるCLARIVA™の有効成分 *Pasteuria* sp. について開発の過程が紹介された。本種は、元来宿主特異的線虫寄生性細菌であり、特にダイズシストセンチュウなど有害線虫体内に侵入して胞子を作り放出する。この特性を活かし高い安全性と安定性を持つ製剤化技術を確認させ上市に至った。同様な生物農薬資材として、エンドファイトである *Muscodor albus* が生産する VOCs を生物燻蒸剤として植物病原菌や線虫、害虫防除に利用しようとするものもあり、これらは臭化メチルなどの代替薬剤としての潜在性があると報告された。揮発性シグナル分子として USDA-ARS の研究グループは、アーモンドやピスタチオといったナッツ類の主要な害虫としてカリフォルニア州で近年問題となっている *Amyelois trasitella* 幼虫の誘引物質としてスピロケタール類を同定し、これらは傷害を受けたアーモンドなどにおいて、リノレン酸などの脂肪酸より菌類によって生合成されることを示した。農薬開発に際して、アブラムシやコナジラミなどの吸汁性昆虫によって吸汁する深度が異なることから、薬剤の浸透移行性を考慮した製剤法の重要性に関する提案もあった。今回の会議中では、医薬品からの農

図1. 線虫防除用種子処理剤である3,5-二置換オキサジアゾール。

* 〒631-8505 奈良県奈良市中町3327-204
E-mail: masanori@nara.kindai.ac.jp
© 日本農薬学会

Ficifolidione

α-Mangostin

図2. 昆虫忌避活性を示す植物由来天然物.

Imidazopyridine

図3. 除草活性を示すイミダゾピリジン類.

薬開発というテーマも今回度々目にするテーマであり記憶に残った. すなわち既存の医薬品をライブラリーとして考え農薬のリードを探索するというアプローチで, 実際の医薬品としてのムスカリン性アセチルコリン受容体作動薬などを昆虫制御剤への応用例が示された.

主に天然物に関するセッションでは, 近畿大生物理工のグループから柑橘類の傷害によって誘導される化合物としてフラボノイドの Hesperetin とともにリグナン類を報告した. 愛媛大農からは, ユーカリ由来の Ficifolidione 類の昆虫に対する構造活性相関研究を報告した. 近畿大農のグループは, 半寄生帰化雑草のハマウツボ科植物の成分であるイリドイド配糖体ならびにジテルペン類の昆虫と植物に対する生物活性を評価することで, 外来植物が生産する二次代謝産物の機能性を報告し, さらにマンゴスチン由来のキサントンである α-Mangostin をモデルとしたシロアリの摂食阻害活性に関する研究では, キサントン自体の分子構造よりも分子サイズが重要であるとともにイソプレニル基の導入でその活性が向上することを報告した (図2).

USDA-ARS の S. O. Duke やナポリ大の A. Evidente らは, 植物や菌類由来の天然物の雑草に対する生育阻害活性を除草剤開発のモデルとする提案もなされた. また, 近年問題となっている除草剤抵抗性雑草に対抗する薬剤としてダウアグロサイエンスが開発したイミダゾピリジン系除草剤については, そのカルボン酸をエステルとすると除草効果が減少するなどの構造活性相関研究を含めた開発経緯が紹介された (図3).

2. 新規害虫防除剤

中国, 南開大のグループは, Flubendiamide と同様にリアノジン受容体阻害剤として機能する殺虫性化合物の合成として, アントラニル酸ジアミドの合成と構造活性相関に関

図4. 既存薬剤をモデルとした構造展開例.

Trifluoromethylphenyl amide

図5. DEET以上の忌避活性を示すネッタイシマカ忌避剤.

して, シアノ基やトリフルオロアセチル基などの電子吸引性置換基が殺虫発現に重要であることを報告した. また, ダニ剤である Chlordimeform やオクトパミン受容体アゴニストの Amitraz をモデルとして考案したイミダゾリン類の構造活性相関では, フェノキシの置換位置2,3位にトリフルオロメチル基やニトロ基を導入した化合物で, アブラムシ (*Myzus persicae*) やダニ類 (*Tetranychus urticae*) のような吸汁性昆虫に対して殺虫性を示すことを報告した. 同様な吸汁性昆虫に対する殺虫活性物質の開発としては, Flonicamid をモデルとしたイミダゾチアゾール類や抵抗性コナジラミに効果を示すアミノチアゾリン化合物などが報告された. このアミノチアゾリン化合物に関する構造活性相関についても先のイミダゾリン類と同様に置換基としてのフェニル基の置換位置は2,3位に塩素やフッ素原子を導入したものが高活性を示す共通性が興味深い (図4).

ネオニコチノイドのファーマコフォアに関する研究報告として愛媛大とダウの研究グループは, イミダゾピリジンのメチレン架橋周辺には, 十分な空間許容がないと考えられる結果を示した. USDA-ARS の構造活性相関研究からは DEET の2.5倍のネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) 忌避活性を有する Trifluoromethylphenyl amide が選抜された (図5).

つづいてバイエルクロップサイエンスが上市した Sivanto™ の新規殺虫成分であるブテノライド類 Flupyradifurone について, リード化合物であるビャクブ (*Stemona japonica*) 由来のトロパンアルカロイド Stemofoline の構造を簡略化し, 電子密度分布は Imidachloprid のそれと類似しており, その殺虫性もまたニコチン性アセチルコリン受容体であることを示すとともに製剤化までの開発経緯を紹介した (図6).

日本農薬からは、古くのComplex II阻害剤であるCarboxinから構造展開を図って開発した耐性ダニへも効果を示す新規ダニ剤であるPyflubumideについての合成を含めた開

図6. 天然物Stemofolineをリードとする殺虫剤開発.

図7. 既存薬CarboxinをリードとするComplexII阻害剤開発.

図8. 新規な骨格を有する殺虫剤.

発経緯について紹介された(図7). ダウアグロサイエンスからは、除草剤をライブラリーとしたHTSによって吸汁性昆虫に対する殺虫活性を見いだすというアプローチが紹介された. このようなアプローチで既存の文献情報から生物活性を示しそうな化合物を創造することで新たな探索研究が遂行できることも提案された.

デュポンの開発したTriflumezopyrimは、Dinotefuran抵抗性の吸汁性昆虫に対して、作用機構は不明であるが有効性のあることが示された. この物質についての合成法の確立と構造活性相関研究について紹介された. シンジェンタからは、抗うつ薬などに見られるBenzoxazepine骨格を有する化合物が、アブラムシやコナジラミ類に効果を示すことを見いだした. これも今回の会議でしばしば紹介された医薬品からの農薬の創出というアプローチの一つと考えられる(図8).

3. 新規抗菌物質

抗菌剤のセッションでは、シンジェンタから既存のIso-pyrazamの立体異性体を生じるイソプロピル基を二重結合へ置き換えたSolatenolを開発しその抗菌活性が呼吸系のコハク酸脱水素酵素阻害であることを示した(図9).

つづいてデュポンからZorvec™の有効成分であるピペリジニルチアゾールイソキサゾリン類についての構造活性相関研究が紹介され、ピペリジン環が必須で線形になる化合物が高活性を示す傾向が示された(図10).

中国の研究グループはアニリノピリミジン骨格を有する化合物の構造活性相関研究を報告し、リード化合物の水酸基をアシル化することでイネいもち病菌に対して活性が向上する

図10. Zorvec™の有効成分.

図9. 立体異性体を生じる置換基を二重結合にしたSolatenol.

ことを示した。他の中国のグループからは、既存の complex II 阻害剤であるピラゾール-4-カルボキサミド類をモデルとした化合物を評価しブタ由来の complex II に対して既存薬剤の10倍程度の活性向上が認められたと報告した。シンジェンタからは、*Alternaria solani*や*Phytophthora infestans*に効果を示すプロテインキナーゼ阻害剤としてアザインドール化合物を報告していた。本化合物は、イネいもち病菌 (*Magnaporthe grisea*) に対する IC_{50} が20 nMであった (図11)。同じくピリミジン骨格を有する新たな化合物についてもその生物活性がミトコンドリアの鉄硫黄クラスターに影響を及ぼす可能性を示した。ダウアグロサイエンスからは、ボルドー液の共力剤として銅イオンと錯体を形成する薬剤であるベンゾイルヒドラゾン類の*Phytophthora infestans*に対する効果の実証報告がなされた。

Central China Normal Univ. のG.-F. Yangは、ファーマコフォアへの薬剤の結合モデルを使用したリード化合物探索の有用性を紹介し、有効と思われるフラグメントを見つけ出しそれをうまく組み合わせることで望む生物活性を持つ化合物を創製するという実例を示した。バイエルクロップサイエ

Azaindole

図11. プロテインキナーゼ阻害型抗菌剤のアザインドール類。

ンスの殺菌剤である Infinito の有効成分である Fluopicolide と Luna の有効成分である Fluopyram については構造がよく似た化合物であり、その作用点も Complex II であった。同時に Fluopyram は殺線虫剤としても機能することが示された (図12)。

バイエルクロップサイエンスからは最近の農薬の有効成分の半数がフッ素 (トリフルオロメチルなど) をその構造中に含み、中でもトリフルオロメトキシ基が薬剤として最も適した置換基であると報告された。その理由は生体膜透過性が良いことに起因すると考えられる。さらにデュボンからは CDPK 阻害剤である抗トキソプラズマ薬のピラゾピリミジン類をリード化合物として抗菌剤を開発するという試みも紹介された。

4. 新規除草剤

除草剤開発については、広葉剤である Picloram や Aminopyralid をモデルとしてダウアグロサイエンスが上市した Arylex™ の有効成分 Halauxifen methyl までの構造活性相関研究が紹介され、アミノ基と塩素のどちらかの欠損で除草活性が消失し、さらにカルボキシ基も活性に必須であることが示された (図13)。

デュボンのグループはプロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (PPO) 阻害を示す *N*-アリアルウラシル類としてウラシルにジフェニルエーテルを結合したフェノキシフェニルウラシル化合物を開発し、処理量4g/haで除草効果を示すが、カヤツリグサ類には効果が落ちることを報告した。ジアリールピラゾール類の除草活性に関する構造活性相関では、ピラゾール環に結合した側鎖は2炭素でカルボキシル基と結合する化合物が最も活性が高く、62g/haでヤエムグラ類やイネ科雑草に効果を示した。また除草活性の効果の順位は、直接カルボキシル基と結合する化合物が先の化合物に続き、そ

図12. Fluopicolide, Fluopyram 両化合物の構造比較。

図13. Arylex™ の有効成分とリード化合物。

図 14. 新たに開発報告された除草剤.

の後, 1炭素と3炭素という順であった. また, エステル体も活性を示すが, 大きな置換基は活性が低下することが示された. KIケミカルからは, 新規HPPD阻害剤である Fenquinotrione 選抜までの構造活性相関プロセスならびに合成方法が報告された (図14).

お わ り に

今回のIUPACに参加して, これまでもとても良い薬剤が開発されたと感じているのに, さらにその上をいく剤が報告される. この様にして, 作物保護分野に使用される薬剤がますます高性能化してゆくことが期待できることを実感した. 一方で, いまだ我々の知らない生物に秘められた仕組みがあり, その仕組みを解くことで, これからもさらに巧妙な薬剤が開発される予感のするセッションであった.

最後になりましたが, このたび13th IUPAC International Congress on Pesticide Chemistryへの参加に際し, 渡航費の補助を頂きました日本農薬学会に深く御礼を申し上げます.