ヒスチジン生合成阻害作用に基づく新規除草剤の ラショナルデザイン—IGPD 阻害剤の設計と合成

森 一 郎*・岩 崎 源 司*・早 川 謙 二*

Rational Design of A New Herbicide by Inhibition of Histidine Biosynthesis —Design and Synthesis of Inhibitors of Imidazole Glycerol Phosphate Dehydratase(IGPD)

Ichiro MORI*, Genji IWASAKI* and Kenji HAYAKAWA*

Imidazole glycerol phosphate dehydratase (IGPD) is one of the enzymes involved in the histidine biosynthesis in plants and microorganisms, and converts imidazole glycerol phosphate (IGP) to imidazole acetol phosphate (IAP) (Fig.1). Design of inhibitors for IGPD led us to finding of a herbicidally active IRL 1803 (~1 Kg/ha). Triazole phosphonate IRL 1803 is a substrate analog which strongly inhibited the IGPD purified from wheat germ in a competitive manner ($K_i = 10$ nM). This inhibitor exhibited strong cytotoxicity in the growth test of cultured basil cells as well ($I_{50} = 0.73$ ppm). The cytotoxic effect was completely reversed by the addition of histidine to the cell culture medium, proving that the cytotoxicity was primarily caused by histidine starvation. Thus, a new mode of action of herbicide, "inhibition of histidine biosynthesis", was established by discovery of inhibitors specific to IGPD.

Key words : Histidine, Imidazole glycerol phosphate dehydratase, Herbicide, Inhibitor, Ciba-Geigy.

1. はじめに

近年環境問題や毒性問題の立場から農薬に対する規制が一段と強化されつつあり、環境にやさしく安全で高性能な農薬の開発が強く望まれている。また殺菌剤、殺虫剤の分野では既存の農薬に対して強い抵抗性を示す病害虫が出現しており、新しいタイプの農薬、特に新しい作用機構で活性を示す化合物の発見が急務となっている。一方では、新しい農薬を見いだすことはますます困難になっており、合成された化合物が農薬になる確率は数万個に1個とも言われている。そこで、農薬開発の重要な第一歩となる、新しい“リード化合物の発見”をいかに効率よく行うかは、農薬研究にかかわる研究者や企業にとっての最大の関心事である。

従来から行われてきたリード化合物探索の方法としては、1)ランダム合成スクリーニング、2)アナログ合成、3)天然物スクリーニングがある。いずれもそれなりの特徴を備えており、今もって重要な方法であることに変わりはない。これに加え、最近特に注目を集めている方法として、4)生合理的アプローチ(biorational approach)がある。これは自然生態系における微生物・植物等の生理・生化学的現象を分子レベルで理解することから始まり、生体の成長や調整にかかわる重要なプロセスを解明し、そのプロセスを選択的に阻害する物質を合理的にデザインすることにより、新規農薬のリード化合物を創製しようとするものである。1)~3)の方法ではまず最初に *in vivo* 活性が見いだされ、それから作用機構が解明されるのが一般的であるのに対し、4)は始めからターゲットとなるプロセスが決まっており、その作用機構がはっきりとしているのが際立った特徴である。したがって開発の初期段階から環境や生態系への影響を考慮に入れた分子デザインが可能であり、まさに未来指向型の開発方法であるといえる。しかしながらその歴史はまだ浅く、

* 日本チバガイギー株式会社 国際科学研究所 合成化学研究部 ()

* Chemistry Department, International Research Laboratories, Ciba-Geigy Japan Ltd. ()

成功例もそれ程多くない。本稿ではこの biorational アプローチを用いて除草剤の de novo デザインに成功した筆者らの最近の仕事について、特に有機合成に重点を置いて詳述する。

2. ヒスチジン生合成阻害

2.1. ラショナルデザイン

除草剤を目指したリード化合物の発見と開発に biorational アプローチを応用する場合、次の2つの重要な要素を考慮に入れる必要がある。それは、1) 植物生態系へのどのプロセスを阻害するのが効果的であるか、と 2) そのプロセスを特異的に阻害する化合物をいかに分子デザインするか、である。1) は植物、生理学、生化学、分子生物学を基礎にどのプロセスを断れば植物の生命維持にとって致命的であるか、またその際の環境(人畜)への影響の有無なども判断基準としている。2) は生化学、有機合成化学、構造化学、コンピューターケミストリーの分野の研究者がお互いに協力しながら出来る限り試行錯誤の過程を排除して合理的に研究を進めていくことが肝要である。したがって biorational アプローチは典型的な学際協力 (multidisciplinary collaboration) 型アプローチであり、専門分野を異にする研究者間の緻密な協力関係が成功への鍵となる。

本研究では、除草剤の作用機構として植物の生育に不可欠な栄養代謝系を阻害すること、なかでもアミノ酸の

生合成ルートを阻害することに焦点を絞った。アミノ酸代謝阻害に基づく除草剤は最近特に注目を集めており、多くの研究例が報告され、商品化されたものもある。例えば、ロイシンやバリンなどの分枝アミノ酸の生合成過程に含まれるアセトラクテート合成酵素 (ALS) の阻害剤であるスルフォニルウレア系除草剤¹⁾や、イミダゾリン系除草剤²⁾、またフェニルアラニン、チロシン、トリプトファンなどの芳香族アミノ酸の生合成のシキミ酸経路中に含まれる酵素 (EPSP) の阻害剤であるグリフォセート³⁾等が有名である。しかしながら、これらは筆者らの知る限り、除草活性が見いだされた後に作用機構が明らかにされたものであり、最初から特定の酵素をターゲットにして開発されたものではない。

上記のアミノ酸に比べ、同じく必須アミノ酸でありながら、ヒスチジンの生合成ルートの阻害は除草剤の作用機構としてあまり注目されず、その阻害剤についてもほとんど報告されていなかった³⁾。著者らはここに着目し、除草剤の新しいリード化合物の候補としてヒスチジンの生合成に含まれる酵素にターゲットを絞り、その酵素阻害剤の開発研究に着手した。この biorational アプローチで注目すべきことは、1) 新しい作用機構を明確に設定しリード化合物を開発することを主眼としていること、2) 阻害するプロセスが必須アミノ酸の合成経路であるために(同生合成ルートを有しない)人畜への影響は少なく低毒性が期待されることである。

Fig. 1

2.2. Imidazole Glycerol Phosphate Dehydratase (IGPD)

IGPD (EC 4.2.1.19) は ATP と PRPP とから始まる ヒスチジン 生合成経路にかかわる 10 個の酵素の 7 番目に位置し、IGP を基質として脱水反応により IAP を生成する (図 1)。IGPD の生化学的な研究は細菌類では既になされてきたが^{4,5)}、植物の IGPD に関してはその研究はほとんど報告されていなかった³⁾。IGPD の詳細な反応機構も十分に解明されておらず、酵素の結晶化およびその構造解析についての研究報告もない。除草剤の開発にあたっては、植物由来の酵素を用いての酵素阻害活性測定が不可欠との判断から、当研究所では、独自に小麦胚芽の IGPD ($K_m = 0.36 \text{ mM}$) を用いた酵素阻害活性の評価法をまず確立した⁶⁾。

2.3. IGP とそのジアステレオマーの合成

一般に、脱水反応の基質となる化合物には、脱離する水素原子の α -位にカルボニル基やイミノ基が存在する (すなわち活性水素原子が存在する)⁷⁾。ところが、IGPD は基質 IGP (1) にそのような活性化水素原子を必要としない点でユニークな脱水酵素であるといえる⁵⁾。そこで IGPD の特異的阻害剤を設計するに当たり、まず IGPD の基質特異性 (substrate specificity) を検討した。

IGP (1) には 2 個の不斉中心があり、2,3-位の水酸基の立体化学の違いにより 4 個の立体異性体 (1~4) が存在する (図 2)。天然の基質である D-erythro- (2R, 3S)-IGP (1) は、D-ribose-5-phosphate とホルムアミジンの反応により立体選択的に合成されることが報告されているが⁸⁾、他の異性体についての合成は報告されていない。そこで 4 個の立体異性体 (1~4) のすべてを合成しそ

の基質としての反応性を検討することにした⁹⁾。

IGP の 2,3-ヒドロキシプロパン鎖部分は Evans のアルドール反応¹⁰⁾を用いて合成した (図 3)。1-Trityl-im-

Fig. 2

Fig. 3

Table 1 Aldol reactions of 6 with 7~9.

entry	R' (7-9)	catalyst	base	product	yield (%) ^b	diastereomer ratio ^c			
						syn-I	syn-II	anti-I	anti-II
1	CH ₂ Ph	9-BBNOTf	iPr ₂ NEt	10	89	26.4	4.2	67.4	2.0
2	CH ₂ Ph	(C ₅ H ₉) ₂ BOTf	iPr ₂ NEt	10	98	—	30.0	—	69.9
3	CH ₂ Ph	Sn(OTf) ₂	ethylpyridine	10	47	9.5	15.4	65.1	10.0
4	iPr	9-BBNOTf	iPr ₂ NEt	11	74	24.5	4.2	69.6	1.7
5	iPr	(C ₅ H ₉) ₂ BOTf	iPr ₂ NEt	11	97	93.7	0.5	5.1	0.7
6	iPr	Sn(OTf) ₂	ethylpyridine	11	54	18.9	8.0	63.5	9.6
7	H	9-BBNOTf	iPr ₂ NEt	12	88	92.8 ^d		7.2 ^d	
8	H	(C ₅ H ₉) ₂ BOTf	iPr ₂ NEt	12	76	69.9 ^d		30.1 ^d	
9	H	Sn(OTf) ₂	ethylpyridine	12	46	18.9 ^d		8.0 ^d	

^aAll reactions were carried out in CH₂Cl₂ at -78 to -10 °C under Ar. ^bIsolated yields.

^cDetermined by HPLC (see text). ^dThe ratio of syn/anti adducts (racemates) was determined by HPLC after silylation (TBDMSCl, imidazole, DMF) of Aldol products.

idazole-4-carboxyaldehyde (6) と *N*-(benzyloxyacetyl)-oxazolidones (7~9)¹¹⁾ との反応を種々のルイス酸触媒を用いて行った(表1)。いずれの場合も高い選択性を得ることはできなかった。しかしこれは、4個の立体異性体のすべてを必要とする著者らにとってそれ程悪いことではなかった。例えばキラルな oxazolidones (7, 8) を用いた場合に生成する4個のジアステレオマー (*syn*-i, *syn*-ii, *anti*-i, *anti*-ii) はすべて HPLC にて分離精製が可能であり、条件を選ぶことにより各立体異性体の必要量を容易に得ることができた。

2,3-位の立体化学の決定は次に述べる化学変換、ならびに天然型 IGP との比較にて行った。

上で得られたアルドール付加体(10および11)の4つのジアステレオマーをそれぞれ独立に図4に示す方法でIGPおよびその異性体へと変換した。10あるいは11のオキサゾリドン環を還元的に除去してアルコール体(13)とした後、Bannwarthらの方法¹²⁾でリン酸エステル化を行った。これを脱保護して得られた4種類のIGP異性体(15)のうち、(10 *anti*-ii および 11 *anti*-ii から生成する)15 *anti*-ii が上述の天然型 IGP と一致することが判明した。このことから *anti*-ii 異性体の2位, 3位の立体配置は2*R*, 3*S*であると決定した。

次に、残りの3種類のジアステレオマーの立体化学は図5に示す化学変換によって決定した。まず、2,3位の

Fig. 4

(a) nBu₄NF, THF, -10 to 25 °C (97-98%); (b) 2,2-dimethoxypropane, p-TsOH, 25 °C (55-64%); (c) NaH, MeI, THF, 0 °C (50-61%); (d) nBu₄NF, THF (86-100%); (e) MnO₂, CH₂Cl₂, 0 to 25 °C (58-71%).

Fig. 5

炭素の相対的立体化学 (*syn*, *anti*) は13を環状アセタールに変換すると、13 *anti*-i と13 *anti*-ii はトランス体(17)を与え、13 *syn*-i と13 *syn*-ii はシス体(16)を与えることから前者は *anti*-体、後者は *syn*-体であると決定した。

一方、13の1級アルコール部分をメチル化した後、3位の水酸基を脱保護して酸化すると13 *syn*-ii と13 *anti*-ii はケトン体19(2*R*)を与えたのに対し、13 *syn*-i と13 *anti*-i はそのエナンチオマー18(2*S*)を与えた。

以上の結果から15 *syn*-i, 15 *syn*-ii, 15 *anti*-i, 15 *anti*-ii はそれぞれ3 (2*S*, 3*S*), 4 (2*R*, 3*R*), 2 (2*S*, 3*R*), 1 (2*R*, 3*S*) (図2)であると決定した。次に、これらのIGP異性体(1~4)を用い小麦胚芽から単離した酵素IGPDと反応させて生成するIAPの量を測定することにより基質としての反応性を調べた。その結果IGPDは

Fig. 6 Substrate activities in the IGPD catalysis.

高い基質特異性を示し、天然型の1のみが基質として働くことが判明した(図6)。この結果は酵素がIGPの脱離する3位の水酸基のみならず、2位の水酸基の立体化学も認識していることを示唆している。

3. IGPD 阻害剤

3.1. リード化合物 IRL 1695

我々が阻害剤の合成研究を始めた当初は、代表的なIGPD阻害剤としてアミノトリアゾールが知られているのみであった¹³⁾(図7)。

Fig. 7 Aminotriazole

アミノトリアゾールは“アミトロール”の名で広く知られている除草剤であるが、近年の研究によりこの化合物のIGPDの阻害作用がその除草活性の直接の原因ではないことが示唆されている¹⁴⁾。我々が用いた麦胚芽のIGPDに対しても、アミトロールは $IC_{50}=80\text{ }\mu\text{M}$ と弱い阻害活性を示すに過ぎなかった。

IGPDの詳細な反応機構はいまだに十分解明されておらず、またその3次元機構も解明されていない。そのため、我々は基質であるIGPの構造を基本とし(Substrate-analog)、さらにアミトロールの構造も考慮にいたれた新しい酵素阻害剤の設計と合成に着手した(図8)¹⁵⁾。手始めに合成したIGPの最も簡単な類似体である2-デオキシ-IGP(20)は極めて弱いながら阻害活性を示した。次にアミトロールに倣いトリアゾール誘導体(21)を合成したところ、その活性は60倍以上になった(IC_{50}

Fig. 8 IC_{50} of First lead compounds.

$=32\text{ }\mu\text{M}$)。

一方、阻害剤(20)に含まれるリン酸エステル基は生体内で容易に加水分解を受けることが知られており、より安定なホスホン酸基へ置換することを検討した¹⁶⁾。その結果、リン酸エステル(20)から酵素を取り除き側鎖を短くしたホスホン酸(22)は活性が5倍となった。このようにリン酸エステルの酵素を取り除くことによりホスホン酸基とした基質類似化合物がよい酵素阻害剤となることはFrostやKnowelsらによっても報告されている¹⁶⁾。この2つの要素、1) トリアゾール基、2) ホスホン酸基を組み合わせることにより合成したIRL 1695は、期待どおりに強い酵素阻害活性($IC_{50}=130\text{ nM}$)を示した。しかも、この2つの要素は予想以上の相乗効果を示し、活性は20に比べて15000倍以上にも達した。

図9に化合物22の合成方法を示す。アルデヒド23から2段階で得られるエノン24、をシリル化剤の存在下にジエチル亜リン酸を1,4-付加させた後、脱シリル化することによって25を収率よく得た¹⁷⁾。25を還元してアルコール26としてから、脱保護して得られた塩酸塩のエタノール溶液を、プロピレンオキシドで処理すると22がほぼ純粋な粉末として得られた。

Fig. 9

一方、IRL 1695は図10の方法で合成した。トリチルトリアゾール(27)を*n*-ブチリチウムで処理すると、2-リチオ化体(28)が得られた¹⁸⁾。これはアルデヒド29

と容易に反応して対応するアルコール 30 を与えた。過剰の臭化トリメチルシランで 30 を処理してから、反応系中にメタノールを加えることによって脱保護が完了する。生成した臭酸塩は単離することなく、プロピレンオキシドを加えエーテルで希釈することにより IRL 1695 が粉末として容易に得られた。

Fig. 10

3.2. 含窒素 5 員環芳香族化合物

トリアゾール以外の含窒素 5 員環芳香族化合物も種々検討したが、すべて IRL 1695 よりも阻害活性は弱かった (図 11)。ここで興味深いのは、イミダゾール誘導体の場合はアルコール体 22 をケトン誘導体 22b とすることにより、阻害活性は 15 倍以上強まるが、逆に、トリアゾール誘導体の IRL 1695 ではケト体とすることで阻害活性は 1/80 以下に弱まる。

4-イミダゾールアルデヒド (36) はトリアゾール (37) と極めて似かよった酸塩基性を持つことから (表 2)¹⁹⁾、当初は芳香族環の酸性水素 (NH 基) の存在が酵素への配位に大きく寄与していると考えられた。しかし、IRL 1695 のトリアゾールの *N*-メチル体 34 を合成したところ 3 異性体のうちのひとつ (34 b) が、IRL 1695 と同程度の阻害活性を示すことが判明し、新しい説明が必要となった (表 3)。

IGP の脱水反応中間体として 38 の関与が考えられるので (図 12)、イミダゾールアルデヒド (36) とメチルトリアゾール (39) の電子状態のコンピュータ解析を行った。その結果、36 の互変異性体の 36a、トリアゾールの互変異性体の 39a、およびメチルトリアゾール (41) の電子密度分布が、反応中間体のジアザフルバレン (40) のそれと極めて類似しているという結果が得られた²⁰⁾。以

Fig. 11 IC₅₀ (at pH=6.5) of Azoles

Table 2 pK_a of Azoles

pK _a (acidic)	14.4	10.7	10.04
pK _a (basic)	6.95	2.90	2.30

Table 3 IC₅₀ of *N*-Methyltriazoles

		IC ₅₀ at pH = 6.5
34a		>10 μM
34b		210 nM
34c		>10 μM

Fig. 12

上の結果から、38がIGPDによる脱水反応の反応中間体である可能性の高いことが示唆される。

3.3. Diol体の酵素阻害活性

これまではIGPの脱離する3位のOH基のみを念頭において阻害剤を合成してきたが、2位のOH基のみを持つ43を合成したところ、IRL 1695と同等の阻害活性を示した(図13)。そこで阻害活性の向上を目指し2個のOH基を同時に導入したdiol体のanti-体(44)およびsyn-体(45)の両方を選択的に合成しその阻害活性を測定

Fig. 13 IC₅₀ of Diols

した。その結果、基質のIGPと同じ立体構造をもつ44の活性は極めて低く、逆に45はIRL 1695と同程度の活性を示すのみであり全く予想に反した結果に終わった。以後阻害剤の改良に当たり、IGP上の2つのOH基は阻害活性向上のために相加性はないと判断した。

(a) $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C then EtOCHO ; (b) HCl , CH_2Cl_2 ; (c) ethynylmagnesium bromide, THF; (d) $\text{ClP}(\text{OEt})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt; (e) Et_2NH ; (f) 1N HCl ; (g) NaBH_4 , EtOH ; (h) Me_3SiBr , CH_2Cl_2 then MeOH and propylene oxide

Fig. 14

43の合成は図14の方法で行った。リチオ化されたトリチルアゾールはギ酸エチルとの反応によりアルデヒド46を収率よく与えた。このアルデヒドは酸の処理により、トリチル基が容易に転位して47となる。アルデヒド47にアセチレンを付加して得られる48を、トリエチルアミンの存在下、クロロ亜リン酸ジエチルで処理すると亜リン酸49となった後、転位によってアレニルホスホン酸50が生成した。ここへジエチルアミンを加えると、容易に1,4-付加が起こりイミン51を与えた。酸性条件下で反応物を処理することにより、 β -ケトホスホン酸エステル52を48から高収率で得ることができた。さらに還元および脱保護により43が得られた。

ジオール体44の合成は図15の方法で行った。Honer-Wittig反応²¹⁾により47はZ-体53を選択的に与えた。53は還元してアルコール55とし、さらに臭化物を経て塩基存在下でジエチル亜リン酸で処理することにより56を得た。56は触媒量の四酸化オスニウムを用いてジオール57とし²²⁾、前述と同様の脱保護により44を得た。E-体の54からは同様の操作で45が得られた。

3.4. コンホメーションの固定化

6員環の導入により IRL 1695 の C_1 - C_3 炭素鎖のコンホメーションの固定化を図ったところ、トランス体58は弱い阻害活性を示すに過ぎなかったが、シス体 IRL 1803 は4倍の活性を示した(図16)。さらに IRL 1803 を光学分割し、その阻害活性を調べたところ(+)体が高い活性を示し、(-)体は極めて活性が低かった。最も活性の高い(+)体の構造は保護体である59についてX線構

造解析を行い、その絶対配置は(1*R*, 3*R*)であることを決定した。

IRL 1695 の OH 基の α 位に単にメチル基を導入した IRL 1856 も同様の活性の向上が見られたが、これはメチル基により分子全体が IRL 1803 と類似した伸張した形をとりやすいためと考えられる。メチル基を他の基と置換した誘導体を多数合成したが阻害活性の向上は見られなかった(表4)。ここで興味深いのは、トリフルオロメチル基を導入するとその立体的な大きさはメチル基とは同等であるにもかかわらず、63の阻害活性が IRL 1856 と比べて著しく落ちることである。これはトリフルオロメチル基の導入により OH 基の酸性度が上昇したためと考えられる。

IRL 1803 の合成は図17の方法で行った。27はケトン66との反応によりシス体67とトランス体68を9:1の比率で与えた。IRL 1695 と同様の脱保護により IRL 1803 を得た。

4. 除草活性

IRL 1803 は0.73 ppm の低濃度で Basil の培養細胞の成長を50%阻害した²³⁾。しかし、培養系中に1 mM のL-ヒスチジンを加えておけば、IRL 1803 が100 ppm 存在しても成長の阻害を全く受けなかった。このことから、IRL 1803 は植物内においてヒスチジンの合成を選択的に阻害することによって、除草活性を現すことが示された。さらに、IRL 1803 は畑作条件下でのスクリーニング試験(Postemergence; 播種後、供試植物が1~4葉期に

(a) $(CF_3CH_2O)_2P(=O)CH_2CO_2Me$, $(Me_3Si)_2NK$, 18-crown-6, THF, $-78^\circ C$;
 (b) DIBAL, THF, $-78^\circ C$ to $0^\circ C$; (c) PPh_3 , CBR_4 , CH_2Cl_2 ;
 (d) $HOP(OEt)_2$, NaH, THF; (e) cat. OsO_4 , N-methylmorpholine-N-oxide, $tBuOH-H_2O$; (f) Me_3SiBr , CH_2Cl_2 then EtOH and propylene oxide

Fig. 15

Fig. 16

Table 4 Inhibitory activities of IRL 1856 analogues.

No.	R	IC_{50} (nM) at pH 6.5
IRL 1695	H	270 (130) ^a
IRL 1856	Me	84 (30) ^a
60	Et	380
61	nPr	2800
62	Ph	640
63	CF ₃	620
64	cycl-Pr	35,000
65		2,700

^a Measured at pH 7.5

Fig. 17

5. おわりに

なった時に薬剤を散布)において、1 Kg/ha で非選択的、緩効的に植物の成長を 80% 阻害した。この活性はグリフォセートに似たものである。

以上、ラショナルアプローチによる除草剤のリード化合物の発見とそれに続くリードオプティミゼーションについて記述した。この方法の特徴は、植物の生育と生命

維持にとって重要なプロセスを遮断することにより、理論的に除草活性をデザインするところにあった。この意味において、我々の研究でL-ヒスチジンの植物内での生合成を阻害することが除草活性の原理となり得ることを初めて明らかにしたことの意義は大きい²⁴⁾。近年になって、IGPDの阻害剤を除草剤や殺菌剤として開発しようという動きが活発になってきており、Zenecaは69^{25d)}を、またAgrEvoは70²⁶⁾を除草活性を持つIGPDの阻害剤として発表している(図18)。

Fig. 18

ここでは“活性”についてのみ焦点を絞ってきたが、もとより現実の生命系ははるかに複雑であり、農業として効果を発揮するには本来の活性のみならず、吸収、輸送、代謝、毒性等総合的に開発する必要があることは言うに及ばない。また、近年コンビナトリアルケミストリーやhigh throughput screeningなど、多種多様な化合物を短時間で合成し評価する方法が開発されつつあるが、これはラショナルアプローチの価値を下げるものではなく、むしろ逆にこれらの方法とラショナルアプローチをうまく組み合わせることにより、より効率的なリード化合物の発見が可能になるものと思われる。

最後に、本研究は冒頭にも述べたごとく、分野を異にする多くの研究者と共同して進められたものであり、参考文献中に記載した共同研究者諸氏に心より厚く感謝の意を表します。

(平成8年1月5日受理)

文 献

- 1) P.C. Kearney, D.D. Kaufman, "Herbicides-Chemistry, Degradation, and Mode of Action", Vol.3, Marcel Dekker, New York (1988)
- 2) G.M. Kishore, D.P. Shak, *Annu. Rev. Biochem.*, **57**, 627 (1988)
- 3) B.J. Mifflin, "The Biochemistry of Plants", Academic, New York, Vol.5, p.533 (1988)
- 4) R. Martin, M.A. Berberich, B.N. Ames, W.W. Davis, R.F. Goldberger, J.D. Yournon, *Methods Enzymol.*, **17**, 3 (1973)
- 5) J.A. Moore, A.R. Parker, V.J. Davisson, J.M. Schwab, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3338 (1993)
- 6) J. Mano, M. Hatano, S. Tada, M. Hashimoto, A.

- Scheidegger, *Plant Physiol.*, **103**, 733 (1993)
- 7) C. Walsh, "Enzymatic Reaction Mechanisms"; W.H. Freeman, San Francisco, CA, 1979
- 8) B.N. Ames, *J. Biol. Chem.*, **228**, 131 (1957)
- 9) H. Saika, Th. Früh, G. Iwasaki, S. Koizumi, I. Mori, K. Hayakawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 2129 (1993)
- 10) (a) D.A. Evans, J.V. Nelson, E. Vogel, T.R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3099 (1981); (b) D.A. Evans, J. Bartroli, T.L. Shik, *ibid.*, **103**, 2127 (1981)
- 11) (a) D.A. Evans, S.L. Bender, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 799 (1986); (b) T.K. Jones, R.A. Reamer, R. Desmond, S.G. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 2998 (1990)
- 12) W. Bannwarth, A. Trzeciak, *Helv. Chem. Acta*, **70**, 175 (1987)
- 13) (a) T. Klopotoski, A. Wiater, *Arch. Biochem. Biophys.*, **112**, 562 (1965); (b) A. Wiater, K. Krajewska-Gynkiewicz, T. Klopotoski, *Acta Biochim. Pol.*, **18**, 299 (1971)
- 14) D.R. Heim, I.M. Larrinua, *Plant Physiol.*, **91**, 1226 (1989)
- 15) I. Mori, G. Iwasaki, Y. Kimura, S. Matsunaka, A. Ogawa, T. Nakano, H.-P. Buser, M. Hatano, S. Tada, K. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 4411 (1995)
- 16) (a) R. Engel, *Chem. Rev.*, **77**, 349 (1977); (b) G.M. Blackburn, *Chem. Ind.*, **7**, 134 (1981); (c) S. Myrvold, M. Reimer, D.L. Pompliano, J.W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 1861 (1989); (d) S.L. Bender, T. Widlanski, J.R. Knowles, *Biochemistry*, **28**, 7560 (1989)
- 17) J.K. Thottathil, D.E. Ryono, C.A. Przybyla, J.L. Moniot, R. Neubeck, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4741 (1984)
- 18) D.K. Anderson, J.A. Sikorski, D.B. Reitz, L.T. Pill, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1257 (1986)
- 19) (a) M.R. Grimmett, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol.5, ed. by K.T. Potts, Pergamon Press, Inc., New York, p.373 (1984); (b) J.B. Polya, *ibid.*, p.733
- 20) K. Gohda, T. Kikuchi, Unpublished result.
- 21) W.C. Still, C. Genari, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4405 (1982)
- 22) V. VanRheenen, R.C. Kelly, D.Y. Cha, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1973 (1976)
- 23) I. Mori, R. Fonné-Pfister, S. Matsunaga, S. Tada, Y. Kimura, G. Iwasaki, H. Hatano, T. Nakano, S. Koizumi, K. Hayakawa, D. Ohta, *Plant Physiol.*, **107**, 719 (1995)
- 24) (a) I. Mori, G. Iwasaki, A. Scheidegger, S. Koizumi, K. Hayakawa, J. Mano, 1992, WO 92/

- 19629; (b) K. Hayakawa, I. Mori, G. Iwasaki, S. Matsunaga, 1993, EP 528760; (c) I. Mori, S. Matsunaga, Y. Kimura, 1994, GB 2271113
- 25) (a) T.R. Hawkes, J.M. Cox, N.J. Barnes, K. Beautelement, L.S. Edwards, M.R. Kipps, M.P. Langford, T. Lewis, S.M. Ridley, P.G. Thomas, *Proceedings of Brighton Crop Protection Conference*

- (Weeds), 1993, 739; (b) M.J. Cox, 1983, EP 0078613; (c) J.M. Cox, P. Bellini, R. Barrett, R.M. Ellis, T.R. Hawkes, 1993, WO 93/15610; (d) N.J. Barnes, J.M. Cox, T.R. Hawkes, A.J. Knee, 1995, GB 2280676
- 26) S.D. Lindell, S.G. Foster, R.J. Milling, 1995, WO 95/14385

第54巻第7号 予定

巻頭言

- イノベーションへの道——ホモからの脱出……………松本 和男
- 総説および総合論文

- 単純ケトン類の不斉水素化反応……………大熊 毅ら
- イソオキサゾリジン型不斉補助基の開発……………安孫子 淳
- フラレーンの化学の最近の進歩——その1 [60]フラレーンへのオルトキノジメタンおよびその類縁体の付加反応・生成物の物性……………中村 洋介ら
- フラレーンの化学の最近の進歩——その2 金属内包フラレーンの化学修飾……………赤阪 健ら
- Folding Strain Stereocontrol——閉環反応におけるジアステレオ選択性……………野老山 喬
- オワンクラゲ生物発光の分子過程……………平野 誉ら
- オリゴ糖鎖ライブラリーの作製……………碓氷 泰市ら

ラウンジ

- わたしたちの天然物有機化学の研究……………平田 義正

ケミカルス覚え書き

- 光学活性エピクロロヒドリン……………古川 喜朗

十字路

- カチオン性錯体, アニオン性錯体, 中性錯体……………大熊 毅
- 重複不斉合成……………安孫子 淳
- グラフ理論と辺ラベル法……………中村 洋介・西村 淳
- 部位特異的変異法……………大橋 守・平野 誉

REVINDEX, 新しい合成ほか