



4-ピリドン-3-カルボン酸アミド誘導体の合成、除草活性、構造活性相関および作用機構に関する研究

森島, 靖雄

(Degree)

博士 (学術)

(Date of Degree)

1990-09-28

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1450

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001450>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	もり しま やす お 森 島 靖 雄 （奈良県）
学位の種類	学 術 博 士
学位記番号	学博ろ第35号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	平成2年9月28日
学位論文題目	4-ピリドン-3-カルボン酸アミド誘導体の合成, 除草活性, 構造活性相関および作用機構に関する研究

審 査 委 員	主査 教授 松 中 昭 一
	教授 加 藤 肇 教授 新 家 龍

論 文 内 容 の 要 旨

著者らは新規除草剤の探索を目的として、除草剤としては新規な4-ピリドン-3-カルボン酸構造を有する化合物群の中から、イネ科雑草に生育抑制作用を有する1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-オキソ-N-フェニル-1-フェニルメチル-3-ピリジンカルボキサミドを発見した。これをリード化合物Aとして水田用除草剤としての最適化を目指して誘導体の評価を進めた。

一方、リード化合物Aの構造修飾の比較的初期の過程で、ピリドン環3位のアニリドのベンゼン環を、2, 6-ジエチル置換した化合物の雑草作用特性が、リード化合物Aとはまったく異なることを見出した。この化合物は畑地条件下で主に広葉雑草に効果が高いことから、リード化合物Bとして畑地用除草剤としての最適化を目指して誘導体の評価を進めた。

リード化合物AおよびBを出発物質とする検討により、最終的に水田用のタイヌビエ防除剤としてDLH-0213を、また畑地用のトウモロコシ対象土壌処理剤としてDLH-1777を選抜することに成功した。またそれぞれの過程において、合成方法、構造と除草活性との相関および雑草作用機構に関して多くの知見が得られた。

1. リード化合物の雑草作用特性（第Ⅱ章）

- 1) リード化合物AおよびBの合成に関して、高い収率（70%以上）で合成する方法（ジケテン二段法）を見出した。
- 2) リード化合物Aは、湛水条件におけるタイヌビエに対して除草活性が高く、移植イネに対しては葉害が比較的低いという作用特性が認められたため、リード化合物Aを出発化合物とする誘導体の除

草活性の検討は、湛水条件において行うこととした。

3) リード化合物Bは、イネ科、広葉の両植物に殺草活性を有しており、特に畑地条件下での小粒種子広葉雑草に対する活性が高く、トウモロコシやコムギに対しては薬害が比較的低いという作用特性が認められたため、リード化合物Bを出発化合物とする誘導体の除草活性の検討は、畑地条件において行うこととした。

2. 4-ピリドン-3-カルボン酸アミド誘導体の水田除草活性と定量的構造活性相関 (第Ⅲ章)

1) リード化合物Aを出発物質とする誘導体56種は、それぞれの置換基およびその位置の関係から、それぞれに適する収率の良好な5種の合成方法を開発し、ほとんどの誘導体を高収率で得ることができた。

2) ピリドン環の3位の置換基としてはカルボン酸アニリド、1位の置換基としてはベンジル基が、タイヌビエに対する除草活性と移植イネに対する薬害の両面から最適であると考えられた。アニリド部分のベンゼン環への置換基の導入は除草活性を低下させるが、ベンジル部分のベンゼン環にはパラ位への置換基の導入が除草活性の向上に有効であり、特に4-CH₃置換体はイネに対する薬害も小さいことが認められた。

3) 1-ベンジル誘導体のタイヌビエに対する除草活性と、ベンジル基のベンゼン環の置換基効果に関して Hansch-Fujita 法を用いた定量的構造活性相関解析を行った。その結果、除草活性は置換基の立体的効果 (Es値) によって支配されていることが示唆されパラ位の置換基には最適Es値が存在し、その値と近似する4-Cl置換体および4-CH₃置換体が最も高い除草活性を示すことが判明した。

4) 除草活性と薬害の関係から、最終的に4-CH₃置換体〔1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-1-(4-メチルフェニルメチル)-4-オキソ-N-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド; コードNo. DLH-0213〕を選抜した。DLH-0213は極端な浅植え条件では移植イネに薬害を生じやすいが、出芽前から1.5葉期までのタイヌビエに除草効果が高く、カヤツリグサ科雑草にも生育抑制効果を示し、水田用除草剤として期待できる結果が得られた。

3. 4-ピリドン-3-カルボン酸2', 6'-ジ置換アニリド誘導体の畑地除草活性と構造活性相関 (第Ⅳ章)

1) リード化合物Bを出発物質とする2', 6'-ジ置換アニリド誘導体65種は、リード化合物Aの誘導体合成で開発した5種の合成方法以外に、2種以上の方法を新たに開発し、目的とする誘導体のほとんどを高収率で得ることができた。

2) アニリド部分のベンゼン環上の置換基としては2, 6-ジエチル、ピリドン環の1位、2位および6位には直鎖アルキル基、5位にはメチル基やハロゲン原子の導入が、畑地条件におけるイネ科雑草および広葉雑草に対する除草活性の上昇に効果的であった。

3) 高い除草活性を示す誘導体について、出芽前土壌処理および茎葉処理における除草活性および

薬害を検討した。除草活性は茎葉処理よりも土壌処理において高く、ダイズに対しては褐変症状を主体とする強い薬害を示したが、トウモロコシは比較的耐性であった。

4) 除草活性およびトウモロコシに対する薬害から判断して、最終的に5-ブロモ-N-(2,6-ジエチルフェニル)-1,4-ジヒドロ-1,6-ジメチル-4-オキソ-2-プロピル-3-ピリジンカルボキサミド(コードNo. DLH-1777)を選抜した。DLH-1777は畑地出芽前土壌処理において、250 g/haの薬量から広い殺草スペクトルをもち、また、トウモロコシに対しては1000 g/haの薬量までほとんど無影響であり、トウモロコシ用の出芽前土壌処理除草剤として利用できる特性を有することが認められた。

4. DLH-0213の殺草作用機構(第V章)

- 1) DLH-0213の動物毒性〔マウス(経口急性毒性値): 3000 mg/kg以上〕および魚毒性〔ヒメダカ(TLm, 48h): 20 ppm以上〕はいずれも低く、毒性に関して安全性は高いと考えられた。
- 2) カボチャおよびイネのリーフ・ディスクを用いた試験で、光合成に及ぼす影響を検定したが、DLH-0213には、propanilなどの酸アミド系除草剤の一部に見られる光合成阻害作用は認められなかった。
- 3) LAA誘起のイネ・ラミナジョイントにおける角度増加率に対する阻害活性、および施用後のタイヌビエの外見上の形態変化(奇型状態)について検討した結果、DLH-0213はチオカーバメート系除草剤のthiobencarbやmolinateなど、あるいはクロロアセトアミド系除草剤のbutachlorなどと同様のグループに属することが明らかとなり、タンパク生合成、あるいはCoAに関与した生化学反応系に影響を与えることで殺草作用を発現している可能性が示唆された。

5. DLH-1777の殺草作用機構(第VI章)

- 1) DLH-1777の動物毒性〔マウス(経口急性毒性値): 5000 mg/kg以上〕は低く、また変異原性(Ames test, Rec assay, Micronucleus)も陰性であり、毒性に関して安全性は高いと考えられた。
- 2) DLH-1777のキュウリ子葉ディスクに対する褐色作用(クロロフィル減少活性)はparaquatに比較して緩慢であり、また、光合成に対する影響は極めて小さいことが認められ、DLH-1777の茎葉処理における葉に対する褐変作用は、paraquatとは明確に区別された。
- 3) DLH-1777はoxyfluorfenと同様に、除草活性発現に光を必要とし、その活性の強さは光のエネルギーに依存することから、光要求性除草剤であることが明らかとなった。
- 4) DLH-1777はoxyfluorfenと同様に、10 μM処理によって、光の照射下で黄化キュウリ子葉からのアミノ酸の漏出を顕著に増加させ、過酸化脂質を蓄積した。また緑化キュウリ子葉への処理によって、リーフ・ディスクからのエタンの発生を誘起した。従ってDLH-1777は、膜脂質の過酸化によって生体膜を損傷させていることが示唆された。
- 5) ポルフィリン生合成阻害剤であるgabaculineは、DLH-1777やoxyfluorfenの黄化キュウリ

子葉からのアミノ酸の漏出活性を低下させたが、除草剤のみを処理した子葉中には protoporphyrin IX の異常蓄積が認められ、その量が経時的に増加することが観察された。これらの結果から DLH-1777 は、acifluorfen や oxyfluorfen, あるいは oxadiazon などの光要求性除草剤と共通の作用機構を有しており、protoporphyrinogen IX oxidase の阻害により、植物体内に光増感過酸化物質である protoporphyrin IX を異常に蓄積させることによって、一連の膜脂質の過酸化反応を誘起し除草活性を発現するものと推察された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、除草剤としては新規化合物群である 4-ピリドン-3-カルボン酸誘導体を多数合成し、これらの中から、それぞれ水田用および畑作用として有望な 2 化合物を選抜し、それらの実用上の作用特性を明らかにするとともに、作用機構をも解明した研究成果をとりまとめたものである。

緒論につづいて、第Ⅱ章では 4-ピリドン-3-カルボン酸構造をもつ化合物群の中からリード化合物 2 種を見出す経過、それらの合成法ならびに除草活性等が記述されている。リード化合物としては、イネ科雑草に生育抑制作用をもつ、1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-4-オキソ-N-フェニル-1-フェニルメチル-3-ピリジンカルボキサミド（リード化合物 A）が選抜され、さらにピリドン環 3 位のアニリドのベンゼン環を、2', 6'-ジエチル置換した化合物（リード化合物 B）が A とは全く異なる特徴をもつことを見出した。両リード化合物の合成法の改良および除草特性が追加記述されている。

第Ⅲ章では、リード化合物 A を出発点として、その誘導体 56 種が合成され水田除草剤としてのタイヌビエに対する活性およびイネに対する葉害が検討され、ピリドン環の 3 位の置換基としてはカルボン酸アニリド、1 位の置換基としてはベンジル基が、薬効・葉害の両面より最適であることが判明した。さらに、1-ベンジル誘導体のタイヌビエに対する除草活性とベンジル基のベンゼン環の置換基効果に関して Hansch-Fujita 法を用いた定量的構造活性相関解析を行い、最終的に 1, 4-ジヒドロ-2, 6-ジメチル-1-（4-メチルフエニルメチル）-4-オキソ-N-フェニル-3-ピリジンカルボキサミド、DLH-0213 を選抜し、その水田用除草剤としての諸特性を検討している。

第Ⅳ章では、リード化合物 B を出発点として、2', 6'-ジ置換アニリド誘導体 65 種を合成し、畑作用除草剤としての諸特性が比較検討された。アニリド部分のベンゼン環上の置換基としては 2', 6'-ジエチル、ピリドン環の 1 位、2 位、および 6 位には直鎖アルキル基、5 位にはメチル基やハロゲン基の導入が除草活性の向上に有効であることが判明した。さらに、畑作物に対する葉害の検討も行われ、最終的には、5-ブロモ-N-（2', 6'-ジエチルフエニル）-1, 4-ジヒドロ-1, 6-ジメチル-4-オキソ-2-プロピル-3-ピリジンカルボキサミド（DLH-1777）を選抜し、その畑作用除草剤としての諸特性を検討している。本薬剤は、畑地出芽前土壌処理において、250 g/ha の薬量から広い殺草スペクトルをもち、トウモロコシにたいしては、1,000 g/ha の薬量までほとんど無影響であり、トウモロコシ栽培に活用できると考えられる。

第V章では、水田用除草剤として活用できると考えられる DLH-0213の作用機構が論じられている。まず、動物毒性はマウス経口急性毒性 LD_{50} 値： $>3,000\text{mg/kg}$ および魚毒性：ヒメダカ TL_{50} ： 20ppm といずれも低毒性であることが判明している。一方、植物に対する影響として、光合成への影響は認められず、IAA誘起のイネ・ラミナジョイントテストでの阻害はプラスで、外観的形態変化等より、DLH-0213の作用機構はチオカーバメイト系およびクロロアセトアミド系の両除草剤群と同様のものであることが明らかとなった。これに対しては、CoAの関与するSH基を含む酵素系の阻害が有力視されている現状である。

第VI章では、畑作用除草剤として活用できると考えられるDLH-1777の作用機構が論じられている。そのマウスに対する経口急性毒性は LD_{50} ： $>5,000\text{mg/kg}$ であり、Ames テストおよびRecアッセイによる変異源性も陰性であり、動物毒性に関しては安全性が高いと判断される。植物に対する影響として、光合成への関与は極微であり、葉の色調変化は緩慢でパラコートのものとはかなり異なるものである。この薬剤は、殺草にあたり光を必要とし、いわゆる光要求性除草剤である。したがって、最近その作用機構が解明されつつあるジフェニルエーテル系除草剤との比較を試みたところ、化学構造は全く相違するのに極めて類似した作用機構を示すことが判明した。すなわち、キウリ子葉に本剤を施用するとジフェニルエーテル系除草同様、プロトポリフィリノーゲンIV酸化酵素の阻害によるプロトポリフィリンIVの異常蓄積、その photodynamic action による一重項酸素の発生、さらにこの活性酸素による過酸化物の蓄積・アミノ酸の流出、エタンの発生が観察され、生成した活性酸素による細胞膜の破壊を生じている。同様の作用機構を示す化合物は、ジフェニルエーテル系化合物以外にも多数知られているが、本研究により新しくこの種の化合物もこの作用機構群に加わったことになる。因に、この群は例外なく動物に対して低毒性である。

第VII章は総括である。

以上のように、本論文は、合計121種の化合物の合成から始まり、その生物活性の検討・構造活性相関の追求から、それぞれ水田用および畑作用として活用できる除草剤2薬剤を開発し、いずれも動物に対して低毒性であることを示した上で雑草に対する作用機構を解明している。これらの研究成果は、安全な農薬を指向する環境科学の視点からみても重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。

よって、学位申請者森島靖雄は、学術博士の学位を得る資格があると認める。