

氏名	おさ べ ひろ かず 長 部 広 和
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学位記番号	論 農 博 第 1748 号
学位授与の日付	平 成 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Quantitative Structure-Activity Studies of Light-dependent Herbicidal Pyridone-Carboxanilides (光要求性除草活性を示すピリドンカルボン酸アニリド類の定量的 構造活性相関に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 田 稔 夫 教 授 小 田 順 一 教 授 岩 村 俣

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、種々の置換基をもつピリドンカルボン酸アニリド類のなかに、強力な光要求性除草活性(殺草力を発揮するとき、光の存在を必要とする)を示す化合物を見だし、実用レベルの除草剤としての候補化合物の選択を行うとともに、高い除草活性を発現するために要求される構造上の要因に関して行われた定量的構造活性相関解析の立場から、候補化合物の選択が妥当であることを検証し、同一の作用特性を示すオルト塩素置換ジフェニルエーテル系除草活性化合物と共通の受容体を認識することを示唆するに至った研究経過をとりまとめたもので、その概要は次の通りである。

1. アニリド部ベンゼン環および骨格ピリドン環上に、種々の置換基をもつ、新規な4-ピリドン-3-カルボン酸アニリド類を合成し、ピリドン環の1位がベンジル基で置換されたいくつかの誘導体を除き、光要求性除草活性を示すことを見いだした。これら化合物中、タイヌビエに対して、ジフェニルエーテル系除草剤であるオキシフルオルフェンと同程度の高活性を示した5-プロモ-2',6'-ジエチル-2,6-ジメチル-1-フェネチル-4-ピリドン-3-カルボン酸アニリドを開発候補化合物として選択した。

2. 光要求性除草活性を示す置換ピリドンカルボン酸アニリド誘導体について、自由エネルギー関係置換基パラメーターを用い定量的構造活性相関解析を行った。その結果、除草活性の強さはアニリド部置換基の疎水性および立体的パラメーターによって支配され、それぞれに最適値が存在することが認められた。また、ピリドン環1位のN-置換基の電子的および立体的性質も重要で、電子供与性、かつ最大長が長く横幅の狭い置換基が活性にとって好ましいこと、ピリドン環5位の置換基については、最適のかさ高さの存在することが明らかになった。以上の定量的構造活性相関法による置換基の物理化学的効果の解析は、上記の候補化合物が光要求性除草活性にとって最適の構造をもつ化合物の1つであることを実証するものであった。

3. ピリドンカルボン酸アニリド類と、これら化合物と共通の光要求性除草活性および作用特性を示すが化学構造上は全く系列の異なるオルト塩素置換ジフェニルエーテル類が、共通の受容体を認識するかどうかの検討を行った。半経験的または非経験的分子軌道法により求めた最安定コンフォメーションを、受

容体に結合するときの活性コンフォメーションと仮定した。ついで、ピリドンカルボン酸アニリド類の物理化学的置換基効果と、オルト塩素置換ジフェニルエーテル類の置換基効果との比較から、これら化合物系列間における共通の部分構造を定義し、それぞれの系列における代表的化合物に関して、対応する部分構造の活性コンフォメーション同士を最小二乗法により重ね合わせた。このように重ね合わされた部分構造の活性コンフォメーションに関して評価された形状類似性パラメーターと、分子全体の疎水性パラメーターとを指標にして、定量的解析を行ったところ良好な相関関係が認められたため、両系列化合物の共通部分構造の定義が妥当であったと判断した。ついで比較分子場解析法によって三次元定量的構造活性相関解析を試みた結果、両化合物系列の光要求性除草活性発現に対して、三次元空間における立体的および静電的分子場の効果、および分子の疎水性の効果に共通性のあることが認められ、両系列化合物は、ほぼ共通の受容体部位に作用するものであることを示唆する結果を得た。

### 論文審査の結果の要旨

ピリドンカルボン酸骨格は、消炎剤、合成ペーラクタム系抗生物質、抗菌性物質であるナリジクス酸類縁体などの医薬において、基本あるいは部分構造として存在することが知られている。しかし農業用薬剤分野では、殺雄作用を示す化合物の骨格としての報告以外に例を見なかった。本研究は、ピリドンカルボン酸アニリド誘導体に、光要求性除草活性を見だし、新規骨格の除草剤としての活性最適化をめざして種々の置換誘導体の合成と活性の検定を行い、定量的構造活性相関解析によって、高活性発現に対する物理化学的要因を明らかにするとともに、それらが、同一の除草作用特性をもつオルト塩素置換ジフェニルエーテル類における分子構造上の要因と共通点をもつことを解明した一連の研究の経緯をとりまとめたもので、評価し得る主な成果は次の通りである。

1. 光要求性除草活性化化合物としては新規構造である4-ピリドン-3-カルボン酸アニリド類を見だし、そのなかから、実用されている光要求性のジフェニルエーテル系除草剤オキシフルオルフェンとほぼ同等の活性を示す実用性の高い化合物を選択した。

2. 種々の置換基と置換様式をもつ4-ピリドン-3-カルボン酸アニリド類に対して定量的構造活性相関解析を行い、高い光要求性除草活性発現に要求される各位置の置換基の物理化学的效果を相互に分離することに成功するとともに、高活性化合物の選択が、置換基効果の立場から妥当であることを検証した。除草剤分野において、定量的構造活性相関法を用い置換基効果を解析した研究例は多いが、光要求性除草剤についての応用例は極めて少ない。化学構造系列の異なる種々の光要求性除草剤との間において活性発現の分子機構を物理化学的に比較する上で、上記置換基効果の解析は基準となり得るものである。

3. 代表的ピリドンカルボン酸アニリド類とオルト塩素置換ジフェニルエーテル類について分子軌道法計算を行い、活性コンフォメーションを推定したのち、両系列化合物を含めて比較分子場法による構造活性相関解析を実施し、分子全体の疎水性ならびに三次元空間における立体および静電分子場パラメーターが活性強度の変動を支配すること、および活性強度に対するこれらの要素の関与の様式が共通であることを明らかにした。この結果は、化学構造上異なった系列に属するこれらの化合物の受容体認識がほぼ共通であることを示唆するものである。

4. 比較分子場法は、比較的新しく展開されてきた構造活性相関法であり、作用特性と分子機構を共通にするが、化学構造上異なった系列に属する化合物群に対して、生物活性強度の定量的解析ならびに予測が可能であることを示した事例は、未だほとんど知られていない。本研究は、基本骨格構造の変換をともなう同効生理活性物質の分子設計において、比較分子場法が有力な手段となりうることを示す先導的な実例であると考えられる。

以上のように本研究は、新規構造をもちすぐれた光要求性除草活性を示すピリドンカルボン酸アニリド類を選択し、選択の基準に論理的基礎を与えるとともに、その基準が構造系列の異なる同効化合物群へ適用可能であることを示したものであり、更に新規構造の光要求性除草剤の創製のみならず、医農薬をふくむ種々の生理活性物質の分子設計の実際および分子機構の解明など、農業化学ならびに生物調節化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成4年1月24日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。