

ピカルブトラゾクスへの道

日本曹達株式会社小田原研究所（元） 日本曹達株式会社農業化学品事業部

普及部マーケティング課

小堀 武夫

Takeo Kobori

瓜原 一郎

Ichiro Urihara

1. はじめに

ピカルブトラゾクスは日本曹達株式会社が開発した新規殺菌剤である。野菜分野のべと病・疫病の原因となる卵菌類に優れた効力を示し、イネのピシウム性病害、西洋芝のピシウム病・赤焼病にも卓効を示す。新規の作用機構と推定しており、既存剤の耐性菌に対しても効果がある。

化学構造的には、ヘテロ環部位に4ヶの窒素原子からなるテトラゾール環を有するテトラゾリルオキシムであり、ハロゲンフリー（フッ素（F）、塩素（Cl）等のハロゲン元素を含まない）のユニークな構造を

有する（図1）。ここではピカルブトラゾクス創製の経緯について紹介したい。

2. 1, 2, 3-チアジアゾール化合物への着目

ピカルブトラゾクスの芽生はどこからか。1989年頃に於ける1, 2, 3-チアジアゾール化合物の合成研究に発端がある。チアジアゾールは窒素原子2ヶとイオウ原子1ヶと炭素原子2ヶからなる5員環のヘテロ環化合物であり、4種の異性体、1, 2, 3-タイプ、1, 2, 5-タイプ、1, 3, 4-タイプ、1, 2, 4-タイプがある（図2）。

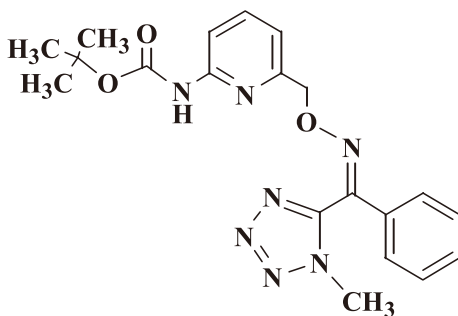
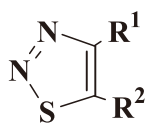
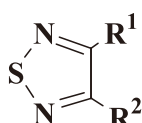


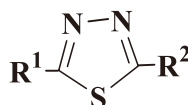
図1.ピカルブトラゾクスの化学構造



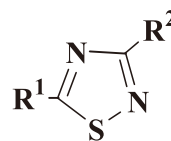
1,2,3-チアジアゾール



1,2,5-チアジアゾール



1,3,4-チアジアゾール



1,2,4-チアジアゾール

図2.チアジアゾールの異性体の構造

当時の1, 2, 3-チアジアゾールに関する化学情報として、ヘテロ環化合物の学術書 (Katrina and Rees, Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The structure, reaction, synthesis and uses of heterocyclic compounds) に、チアジアゾールの各異性体化合物 (図2) の論文が掲載されているが1, 2, 3-チアジアゾールを扱っているページ数は少なかった (1989年頃の論文調査は学術書及び Chemical Abstracts 等の書籍によって調査していた)。

1, 2, 3-チアジアゾールに何故注目したのかは、上述した様に1, 2, 3-チアジアゾール化合物に係る化学的な報告が少ないことから更なる研究の余地を残していると考えた。また、1, 2, 3-チアジアゾール化合物は入手容易かつ安価な材料から合成できる。これは、化合物を製造する際にコスト面で有利に働くと考えた。これらの観点から着目した。

1, 2, 3-チアジアゾールの合成法はヒドラジン化合物とケトン又はアルデヒド化合物そして塩化チオニルを原料として用いるHurd&Mori反応が一般的な方法である (図3)¹⁾。

Hurd&Mori反応により種々の置換基を有する1, 2, 3-チアジアゾール化合物の合成を検討した。この合成反応の検討を通じて、Hurd&Mori反応の新たな知見を得た^{2) 3)}。この知見を学会に発表した際に農薬メーカーの人から発表内容のコピーを頂けないかとの話があった。話を聞くと、1, 2, 3-チアジアゾール化合物に興味を持っているとのことであった。後に、1, 2, 3-チアジアゾール化合物を抵抗性誘導型の殺菌剤として着目していたことが分かった。

種々のケトン体から得られた約50種の1, 2, 3-チアジアゾール化合物は、医薬および農薬等としての基礎的な活性が検討された。これらの中の幾つかの化合物は農薬スクリーニングにおいて殺菌活性が認められた (図4)。例えば、オキシム構造を有する化合物 (A) はトマト疫病、キュウリべと病に低いながら活性を示した。そこで、この誘導体の合成を検討し、メチル基 (CH₃) 部位を様々な置換基に変換した化合物を得た。合成した多くのオキシム誘導体には活性が認められなかった。しかしながら、活性が確認された唯一の化合物として、2-ピリジルメチレン導入体 (B) がトマト疫病・キュウリべと病に高い防除効果を示した。この発見が次の展開につながった。

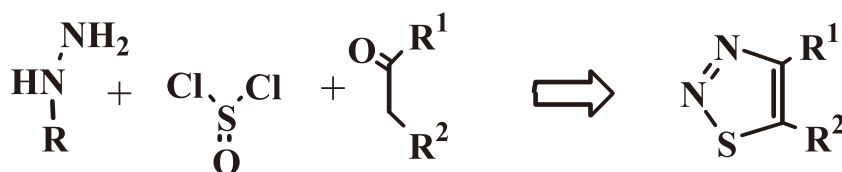


図3.1, 2, 3-チアジアゾールの合成法:Hurd&Mori 反応

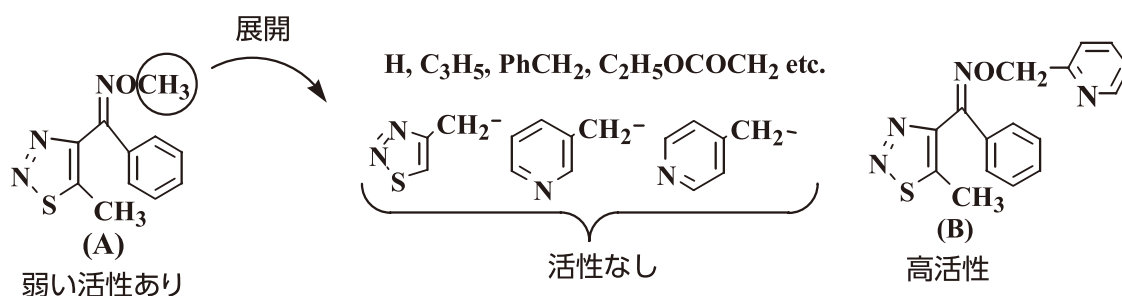


図4.最初に見つかった高活性化合物(B)

3. 1, 2, 3-チアジアゾールから1, 2, 5-チアジアゾールへの展開

1, 2, 3-チアジアゾールのピリジン導入体 (B) には2種の幾何異性体がある。ピリジン環がチアジアゾール環と同じ方向の (Z) 体、フェニル環と同じ方向に位置する (E) 体である。各々の化合物の抗菌活性をリーフディスク試験により検討した結果、(Z) 体は活性を示し、(E) 体では活性を示さないことが判った (図5)。

更に、(Z) - 1, 2, 3-チアジアゾイルオキシム (図5のB) はガラス温室内でのキュウリべと病・トマト疫病のポット試験において高い防除効果を示したが、圃場試験ではその効果は低いことが判った。これは、1, 2, 3-チアジアゾール環の光分解 (光分解を詳細に検討の結果、光によりN-N-S結合のN-S間が切断されて分解する) によるものと判明した (図6)。

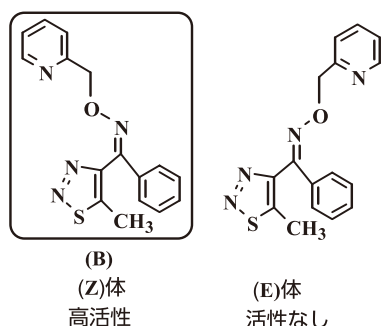


図5. (Z)タイプが活性体

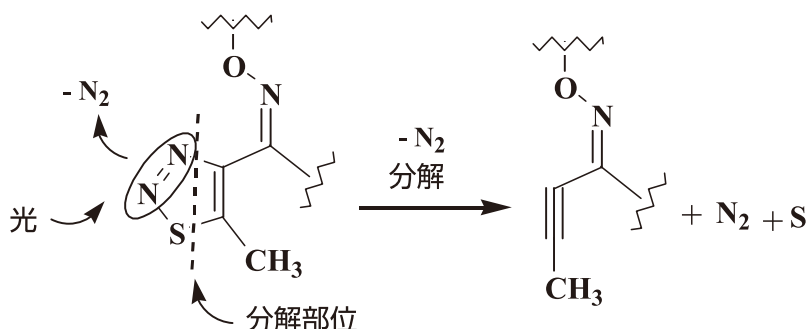


図6. 1, 2, 3-チアジアゾールの光分解パターン

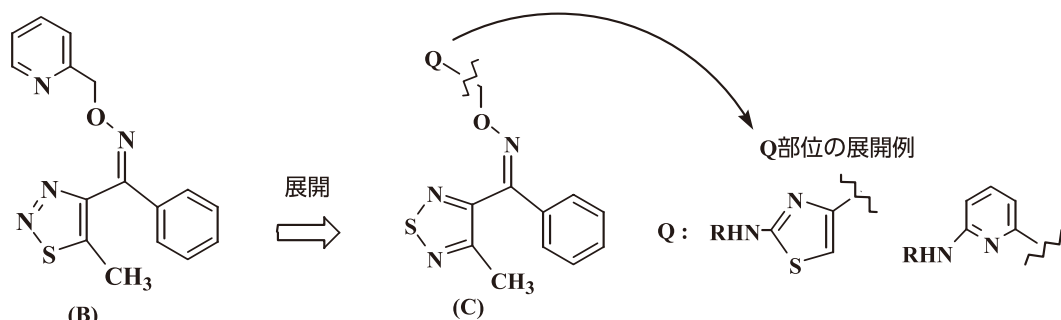


図7. 1, 2, 5-チアジアゾールのQ部位の展開

このような弱点に留意した化合物としてN-S-N結合を有するヘテロ環である1, 2, 5-チアジアゾール (C) に着目し、数種の化合物を合成した。合成化合物の評価を行った結果、疫病・べと病に対し1, 2, 3-チアジアゾールタイプより抗菌活性の向上が認められ、また、耐光性が改善する傾向も認められた。更に高い防除効果を有する化合物の探索を目指し、Q部位の合成展開を行い、様々な合成化合物を得た (図7)。

これらの合成化合物の中からポット試験により高活性な化合物として数種の1, 2, 5-チアジアゾール化合物が選抜された。選抜化合物は圃場試験により評価された。結果、キュウリべと病試験やブドウべと病試験で防除効果が認められた。しかしながら、病気の取りこぼし等が観察され、浸達性 (殺菌剤が葉の表面から裏面に移行する作用) が十分でないことが推察された。

4. テトラゾール化合物への展開

高活性及び良好な浸達性を有する新たな化合物の探索を目標として、1, 2, 5-チアジアゾール環部位の展開を行った。浸達性の獲得には分子の親水性・疎水性のバランスが必要となる。そこで、複数の窒素原子を有する5員環・6員環のヘテロ環化合物に着目した。まず、各タイプの含窒素ヘテロ環からなるオキシム化合物の合成を行った。合成したヘテロ環化合物の活性評価の結果、テトラゾール環を有するオキシム化合物 (D) はべと病・疫病に高い活性を示すことが判った。更に、浸達性は1, 2, 5-チアジアゾール化合物 (C) に比べ優れていることを確認した。そこで、テトラゾリルオキシム化合物 (D) のQ及びX部位の構造・活性相関を検討するために更なる合成を行った (図8)。

合成したテトラゾリルオキシム化合物 (D) のべと病・疫病に対する構造・活性相関の検討結果から次のことが明らかになった。Xの置換基はH或いは

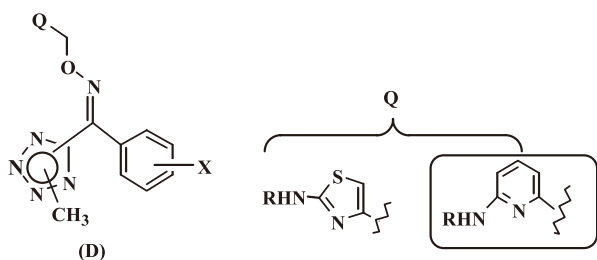


図8.テトラゾール化合物の置換基 Q,Xの検討

F導入体が高い活性を示し、Q部位ではピリジン置換体が高い活性を示した。また、テトラゾール環の窒素原子にオキシム部位が位置した (E) タイプの化合物よりテトラゾール環の炭素原子にオキシムが位置したテトラゾール化合物 (F) がより優れた活性を示す傾向が明らかになった (図9)。

更なる高活性な化合物を探索するため、アミノピリジン環のR部位の合成展開を行った (図10)。

この合成展開化合物の中から疫病・べと病に高い活性を有するテトラゾリルオキシム化合物 (F-1, 図11) を選抜し、生物評価を行った。(F-1) はポット試験において高い予防活性を示し、藻菌類、卵菌類に対し、高い抗菌活性を示した。また、ジャガイモ疫病・ブドウべと病等の圃場試験では、一定の効力を示したが、競合剤に比べ浸達性が低いため、総合的な圃場効果では劣ることが確認された。一方、テトラゾリルオキシム化合物は卵菌類の中で特にピシウム属菌に対して非常に高い抗菌活性を有することが明らかになった。

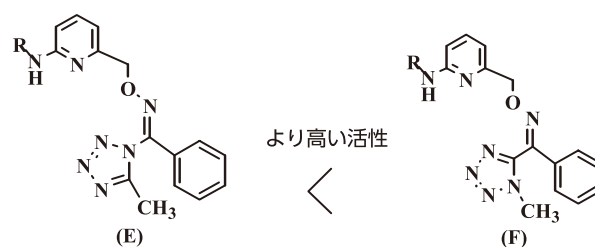
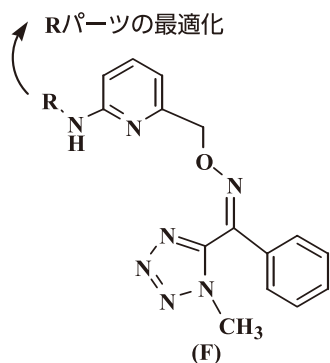


図9.テトラゾール化合物のより高い活性化合物は



R : アルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アラール基、アルキルアミノ基等

図10.テトラゾール化合物 (F) のRパーツの最適化

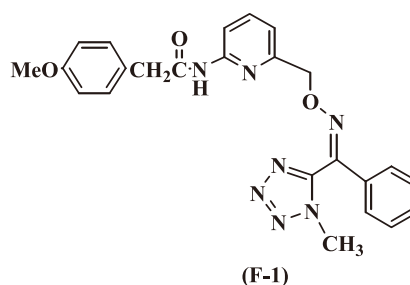


図11.これまでの検討から選抜したテトラゾール化合物

5. ピカルブトラゾクスの発見

テトラゾリルオキシム化合物（F-1）は、べと病・疫病に高い活性を有するが、浸達性は十分に伴っていないことが判明し、保護効果と浸達活性をバランス良く併せ持つ化合物の探索が必要になった。そこで、オキシム化合物（F）のR部位の物性変化により浸達性や治療活性の付与が可能であるかについて検証を行った。まず、アミドタイプのテトラゾリルオキシム化合物（F-1）及びアミノタイプのF-2を選び、物性、浸達性、治療性を検討した。（図12）。

物性評価では、テトラゾリルオキシム化合物（F-1）の溶解度は低く、（F-2）は高いことが判った（表1）。

（F-1）及び（F-2）のキュウリべと病のポット試験による生物評価では、（F-1）の化合物では治療効果が認められなかったが、未展開葉での残効効果は良好であった。一方、（F-2）は治療効果を示

したが残効効果は低いことが判明した（表2）。

この結果から浸達性や治療活性がテトラゾリルオキシム化合物に付与できる可能性が示唆され、既合成化合物の中から残効性、浸達活性及び治療活性を有する化合物の探索を進めた。前述したコンセプトをもと、R部位に様々な置換基を有するテトラゾリルオキシム化合物を選び、次の様な評価系に供した。評価項目は、①ポット試験による予防・生物希釈（未展開葉に散布し、葉が展開・成長後に病原菌を接種）・治療効果の評価（キュウリべと病、トマト疫病）②残効（耐光性）の評価 ③光安定性・溶解度等の物性評価等である。

これらの評価系により、合成したテトラゾリルオキシム化合物を網羅的に再評価した結果、キュウリべと病での評価で高い浸達活性と生物希釈活性及び残効性を併せ持つNF-171（ピカルブトラゾクス）が開発剤として選抜された（表3）。

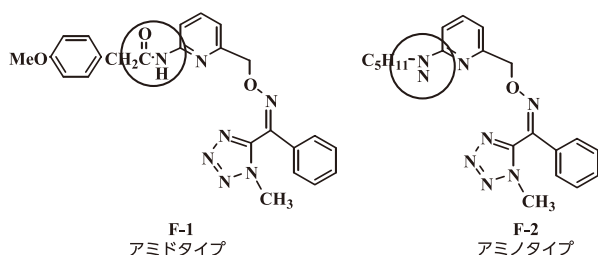


図12.評価試験に供したテトラゾール化合物

表1.テトラゾリルオキシム化合物F-1・F-2の溶解度

	F-1	F-2
ドデカン:	4ppm	1,000ppm
蒸留水:	ND	ND
		870ppm(pH2)

表2.テトラゾリルオキシム化合物F-1・F-2のキュウリべと病のポット試験の効果

薬剤	治療効果 (甚発生：磔梯)	散布葉の残効効果 (榛原)	散布時未展開葉の残効効果 (榛原)
F-1	×	○	○
F-2	○	○～△	△～×
A 剤	×	○	◎
B 剤	◎	○	◎
C 剤	×	○	△

◎ 優れる ○ 高い △ やや劣る × 劣る

6. マーケットの創造

ピカルブトラゾクスは圃場評価、特に野菜類のべと病分野で高い効力が確認された。しかしながら、疫病べと剤の大きなマーケットであるバレイショ疫病・ブドウべと病では競合剤を凌駕するような結果は得られなかった。そこで突破口となったのが、ピシウム属菌に対する活性である。これまで注目度の低いマーケットであったが、国内のイネ苗立枯病(箱育苗)および芝分野でのマーケット精査がなされた。特にイネ分野は競合剤の数が極めて少なく、本分野におけるピカルブトラゾクスの活性評価(処理条件や製剤検討・競合剤との差別化)が精力的に行われた。

一方、ピシウム属菌に対する抗菌活性の評価から、ピカルブトラゾクスは他のテトラゾリルオキシム化合物の中で最も優れたピシウム活性を有することが判明した。これはピカルブトラゾクスが、イネ、野菜類、芝、種子処理等の分野に於ける好適な剤として適応されることに繋がった。

7. 終わりに

最初に合成したヘテロ環化合物の農薬としてのインフォメーションが、開発剤に至る発端となった。そして、合成化合物の中から高いべと病・疫病活性を有する化合物を幸運にも見出したことがその後の展開に大きな弾みとなった。この展開において様々な困難に遭遇したが事象の解析を通じ対応すべく化合物が見いだされた。そして、ピシウム属菌に対して高い抗菌活性を有するという特徴からマーケットを見出し、最終的にはピカルブトラゾクスの上市に結びついた。展開は幾つかの研究の場にて継続して行われ、そして、夫々の場での関係者の知識・努力をもとに行った仕事がピカルブトラゾクスの発見に結びついた。

参考文献

- 1) C. D. Hurd and Mori: J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 5359-5364.
- 2) M. Fujita, T. Kobori*, T. Hiyama, and K. Kondo: Heterocycles, 1993, Vol.36, No1,33.
- 3) M. Fujita, K. Nimura, T. Kobori*, T. Hiyama, and K. Kondo: Heterocycles, 1995, Vol.41, No11, 2413.

表3.テトラゾリルオキシム化合物F-1・F-2及びNF-171(ピカルブトラゾクス)のキュウリべと病のポット試験の効果

薬剤	予防	浸達	潜伏治療	温室葉表残効 (光安定性+浸達性)	散布時未展開葉 での効果
F-1	0.4	○	○	×	×
F-2	0.4	×	×	×	△～×
A剤	0.03～0.1	○	○	×	○
B剤	0.4	○	○	○	○
C剤	6.3	×	ND	×	○
NF-171 (ピカルブトラゾクス)	0.4	○	○	○	◎

表内の数値は防除価75%以上を示した濃度(ppm)

◎ 優れる ○ 高い △ やや劣る × 劣る