

氏名 甲斐浩幸  
 学位(専攻分野) 博士 (農学)  
 学位記番号 論農博第2252号  
 学位授与の日付 平成11年7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 新規農薬を指向したイソオキサゾール誘導体の合成研究

論文調査委員 (主査) 教授 上野民夫 教授 大東 肇 教授 坂田完三

### 論文内容の要旨

イソオキサゾール環は、電子受容性の窒素原子と電子供与性の酸素原子とが隣接した非対称の5員環構造に由来して、芳香族化合物に特徴的な性質とピリジン類あるいはピラゾール類の含窒素複素環化合物と類似した性質を併せて持っている。この性質から、イソオキサゾール誘導体は、植物体内の移行性や種々のレセプターとの結合に都合がよくなると推察され、生物活性が向上することを期待し、合成研究を行った。

1. 優れた除草活性を有する化合物の探索を目的として、除草剤メフェナセットのベンゾチアゾール環をイソオキサゾール環に変換した2-(5-イソオキサゾリルオキシ)アセトアミド誘導体を合成し、除草活性を評価した。

その結果、イソオキサゾール環の3位に、トリフルオロメチル基を導入することにより除草活性の向上、さらに4位にフェニル基を導入することによりイネへの安全性を高めた*N*-フェニル-*N*-メチル-2-(4-フェニル-3-トリフルオロメチル-5-イソオキサゾリルオキシ)アセトアミドを見出し、水田用除草剤SSH-122として開発研究を進めた。SSH-122は、イネに優れた安全性を示すとともに、対照剤のメフェナセットやブタクロールよりも強い除草活性と幅広い除草スペクトラムを示した。

2. 新規な抗べと病・疫病剤の開発を目的として、フェニルアミド系殺菌剤と交差耐性を示さず、薬剤に対する耐性も問題化していないシモキサニルに着目した。シモキサニルの代謝や作用機作を参考にして2-アルコキシイミノ-2-シアノアセトアミド部分は活性発現に重要な部分構造であると作業仮説を立て、主にエチルカルバモイル部分の構造修飾を行い、キュウリのべと病に対する殺菌活性を評価した。その結果、イソオキサゾール環を有する誘導体が高い活性を示した。中でも、2-シアノ-2-メトキシイミノ-*N*-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル)アセトアミドおよび2-シアノ-2-メトキシイミノ-*N*-5-メチル-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イルメチル)アセトアミドは、リード化合物のシモキサニルよりも高い活性を示した。なお、シモキサニルのエチルカルバモイル部分をイソオキサゾール環に変換しても類似した生物活性を示したことから、生物活性化化合物のカルバモイル基は、イソオキサゾール環に変換可能ではないかと推察された。

3. 先の結果から、カルバモイル基とイソオキサゾール環は生物学的に等価変換が可能であると推論した。この知見をより明確にするとともに、新規な殺菌剤の創製を目的として、幅広い殺菌スペクトラムを示すとともに既存の殺菌剤とは交差耐性を示さないメトキシイミノアセトアミド誘導体に着目した。そこで、より優れた殺菌活性と作物や環境に対して安全な殺菌剤の創製を目的として、メトキシイミノアセトアミド誘導体のカルバモイル部分の変換を試みた。その結果、カルバモイル部分が4,5-ジヒドロ-3-イソオキサゾリル、3-イソオキサゾリルおよび3-メチル-5-イソオキサゾリル基に置換された化合物が、キュウリうどんこ病とコムギうどんこ病に対して優れた殺菌活性を示すことが判明した。次に、最適化を試みた結果、(E)-3-[2-(2,5-ジメチルフェノキシメチル)- $\alpha$ -メトキシイミノベンジル]イソオキサゾールが最も高い殺菌活性を示し、SS-842506として開発研究を進めた。SS-842506の合成方法は、反応工程が長く製造コストが高価になると予想されたので、短工程で安価に合成可能な方法を検討した。その結果、2-メチルアセトフェノンを出発原料に用い、1,3-双極子付加環化反応を経由することにより、効率良く合成する方法を見出した。次にSS-842506の実用性を検討するため、対

照剤として既存のエルゴステロール生合成阻害剤およびメトキシイミノアセトアミド誘導体を用いて圃場試験を行った。その結果、コムギ眼紋病に卓効を示すことが確認された。さらに、SS-842506の作用機作を検討したところ、既存のエルゴステロール生合成阻害剤とは交差耐性を示さず、呼吸阻害活性を示したことから、メトキシイミノアセトアミド誘導体と類似した作用機作を持つことが確認された。本研究においても、カルバモイル基とイソオキサゾール環は、生物学的に等価変換が可能であることが確認された。

### 論文審査の結果の要旨

最近、薬物の活性や選択性を向上させる目的で、イソオキサゾール誘導体の研究が注目されている。イソオキサゾール環の新たな性質や有用性を見出すことは、新規な生物活性化合物のデザインへの一つの手がかりとなり、より優れた薬剤の開発に貢献できるものである。本論文は、有機化学的手法を用いてイソオキサゾール環の新たな性質や有用性を見出すことを目的として行ったものであり、評価すべき点は以下の通りである。

1. 優れた除草活性を有する化合物の探索を目的に、除草剤メフェナセットのベンゾチアゾール環をイソオキサゾール環に変換した2-(5-イソオキサゾリルオキシ)アセトアミド誘導体を考案し、その合成を行った。これらの化合物では、トリフルオロメチル基を有するイソオキサゾール環の効果による除草活性の向上と除草スペクトラムの拡大が明らかになった。この結果より、イソオキサゾール環の有用性を示すことができた。

2. 新規な抗べと病・疫病剤の開発を目的として殺菌剤シモキサニルの代謝や作用機作を参考にして、そのエチルカルバモイル基を変換することを考案し、その合成を行った。その結果、イソオキサゾール環を導入した化合物がキュウリべと病に高い活性を示すことを見出し、さらに、カルバモイル基とイソオキサゾール環は、生物学的に等価変換が可能であると推察される新たな知見が得られた。

3. 先の結果から得られた知見をより明確にするとともに、新規な殺菌剤の創製を目的として、優れた殺菌活性を有するメトキシイミノアセトアミド誘導体のカルバモイル基をイソオキサゾール環に変換した誘導体を考案した。その誘導体の合成を行い、殺菌活性を評価した結果、期待通りの強い殺菌活性を示した。中でも(E)-3-[2-(2,5-ジメチルフェノキシメチル)- $\alpha$ -メトキシイミノベンジル]イソオキサゾールが最も高い殺菌活性を示し、SS-842506として開発研究を進めた。SS-842506の製造方法を検討中に見出した1,3-双極子付加環化反応は、種々のイソオキサゾール誘導体の合成に適用可能であり、有用な合成方法と推察された。SS-842506の実用性を検討した結果、本化合物がリード化合物のメトキシイミノアセトアミド誘導体よりも優れた殺菌活性を有することを確認し、イソオキサゾール環の有用性を明らかにした。さらに、SS-842506の作用機作を検討した結果、既存のエルゴステロール生合成阻害剤とは交差耐性を示さず、呼吸阻害活性を示すことを確認した。この結果から、カルバモイル基とイソオキサゾール環は生物学的に等価変換が可能であることを見出した。

以上のように本論文は、先行剤の構造の一部をイソオキサゾール環に変換することにより、より優れた特性を持つ新規農薬を見出し、また新たにイソオキサゾール環の生物活性的特性やその応用的有用性にまで言及している。

このように、本論文で得られた知見は、有機化学ならびに農業科学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(農学)の学位論文としての価値のあるものと認める。

なお、平成11年5月20日、論文なら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。