

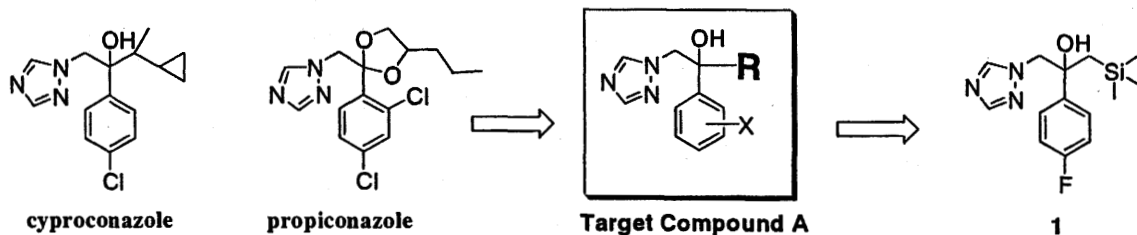
氏名	いとうひろゆき 伊藤寛之
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第714号
学位授与の日付	平成16年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	浸透移行性を有する農業用アゾール殺菌剤の創製に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 富岡 清 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝

### 論文内容の要旨

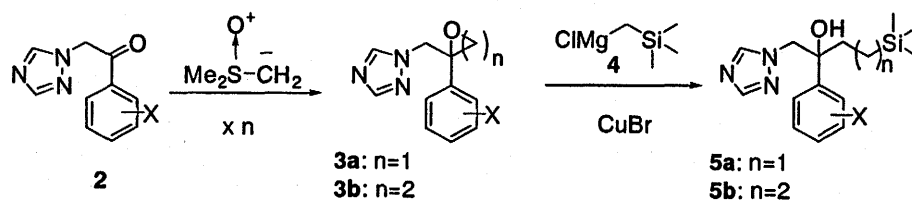
第1章：トリアゾールおよびイミダゾールを基本骨格とするアゾール殺菌剤は、農業用としては30種以上が販売されている最も大きな市場を持つ殺菌剤である。アゾール殺菌剤は、糸状菌の細胞膜の構造及び機能に重要な役割を果たしている細胞膜のステロール成分であるエルゴステロールの生合成を阻害して機能を発揮する。また、アゾール殺菌剤には、薬剤が投与された作物の中を移動して作用点に到達する浸透移行性を特徴とするものが多い。本研究では、日本の主要作物であるイネの重大病害のひとつであるイネ紋枯病の防除剤の開発を目的として、アゾール殺菌剤を対象に設定した。その理由は、既存のアゾール殺菌剤には適応例は無いが、イネ紋枯病菌が糸状菌に属するのでアゾール殺菌剤が効果を示す可能性が高いことと、最近の農家の人口減少と高齢化に伴い新規農業用殺菌剤には特別な散布装置を必要とせず田面に直接手撒きできる省力的な水面施用剤の開発が望まれ、そのためには、浸透移行性を必要とするからである。ベンズアミド系の flutolanil に代表される既存のイネ紋枯病防除剤は 210 g/10 a もの高薬量を必要としているので、水面施用で 50 g/10 a 以下で高活性を示す農業用アゾール殺菌剤の開発を具体的目標とした。その結果、トリメチルシリルメチル基を特徴とする新規アゾール殺菌剤 1 を開発するに至ったので詳述する。

第2章：浸透移行性が特に優れる既存のアゾール殺菌剤の構造解析から本研究を開始した。その結果、cyproconazole や propiconazole に示されるようにトリアゾール基が、置換ベンゼン環、水酸基、さらに置換基 R と 2 炭素原子を介して結合する一般構造 A を見いだした。標的構造 A 中の R にはさまざまな構造が知られており、この構造を展開すれば目標とする殺菌剤を発見できると期待した。展開可能部分 R を探索した結果、トリメチルシリルメチル基を導入した含ケイ素化合物 (1) が、イネ紋枯病に省力的な水面施用で優れた効果を持つことを見出した。



第3章：トリメチルシリルメチル基を特徴とする 1 は、水酸基とトリメチルシリル基の間を 2 つの炭素で連結しているのでピーターソン反応を起こして二重結合へと分解する可能性があり、工業的製造および使用に際しての問題が危惧された。そこで、連結炭素数を 3 個乃至 4 個に増炭した化合物を合成し、活性を検討した。まず、エポキシド (3a) と塩化トリメチルシリルメチルマグネシウム (4) による開環反応を検討し、連結炭素数が 3 個の 5a を効率良く合成した。また、オキセタン (3b) との開環反応により、連結炭素数が 4 個の 5b を合成した。

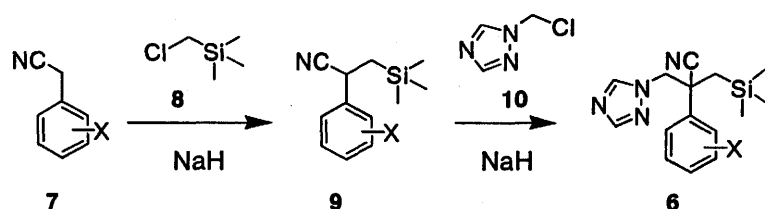
これらの安定誘導体は高い *in vitro* 抗菌活性を示したものの目標としていたイネ紋枯病に対して水面施用では残念ながら



効果を示さなかった。

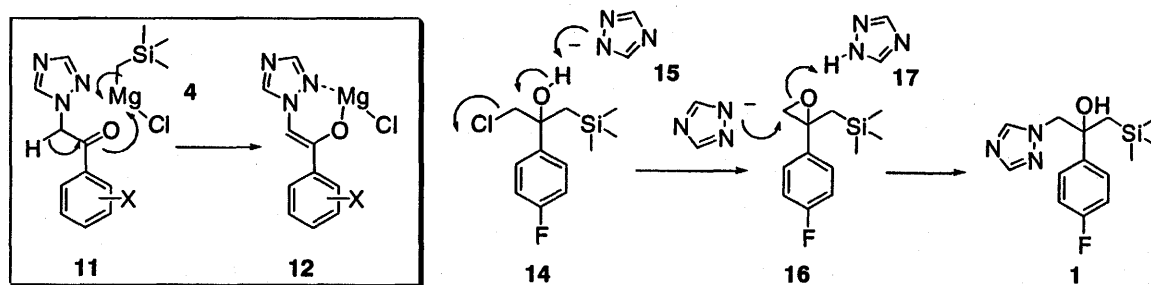
第4章：1の安定類縁体として、水酸基を生物学的等価性がいくつかの例で知られているシアノ基に置き換えた6の合成と活性評価を行った。6は、フェニルアセトニトリル(7)のクロロメチルトリメチルシラン(8)によるアルキル化、引き続き塩化トリアゾリルメチル(10)とのダブルアルキル化によって合成した。6は目標としていたイネ紋枯病に対する水面施用での効果を示さなかった。

その一方で、6の他の殺菌活性は維持されており、水酸基とシアノ基の生物学的等価性が含ケイ素アゾール系化合物でも確認されたことになる。



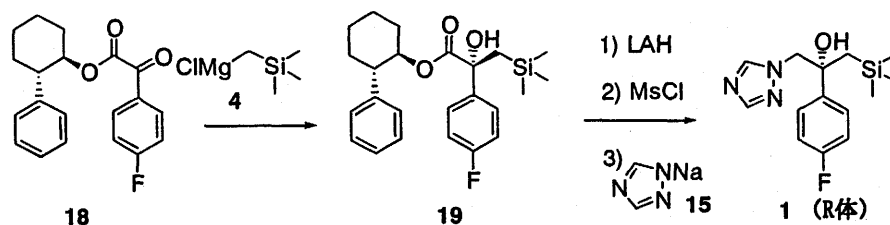
第5章：1に焦点を絞った効率的な合成ルートの確立に努力を注いだ。トリアゾールを備えたアセトフェノン(11)と4による1の合成は、濃度、温度、試薬の当量を変化させても収率の改善は見られなかった。一方、イミダゾールを備えたアセトフェノンに対する4のグリニヤール反応は収率良く進行することから、低収率の原因がトリアゾール環上の2位の窒素原子に起因すると推定した。即ち、グリニヤール試薬のマグネシウム原子がトリアゾール環上の2位の窒素原子に配位し、脱水素をおこしてエノラート種(12)を与えるため、カルボニル基が不活性化されると仮定した。そこで、グリニヤール試薬の配位を防ぐためにトリアゾール環上の2位の窒素原子に適度に配位する臭化マグネシウム・エーテラート(13)を添加して反応を試みた。その結果、反応収率が向上し合成法の確立に成功した。

次に、ハロヒドリン(14)のトリアゾールナトリウム塩(15)による開環反応を鍵工程とする合成ルートも検討した。反応条件等を詳細に検討した結果、15は塩基としても機能してワンポットで16を生成し、引き続きフリーとなった17の補助により開環付加して1を与えることを見いだした。また、反応の温度・時間・溶媒を最適化することにより、1を70%で得る条件を見出した。



第6章：1が、目標としていたイネ紋枯病に対して省力的な水面施用で優れた効果を持ち、かつ効率的に合成可能であることを述べてきた。しかしながら、1は、不斉炭素を持つにもかかわらずラセミ体として評価していたので、その夫々のエナンチオマーを別々に合成し、それらの活性評価を行い、活性発現に機能するエナンチオマーを同定した。即ち、2-フェニルシクロヘキサノールをキラル補助剤とする18と4の不斉グリニヤール反応を検討した。得られた50%deの生成物(19)の再結晶により>99%deの19を得ることが出来た。それぞれを1の両エナンチオマーに変換し、絶対配置をX線解析によ

り確認した。*in vitro* 抗菌活性試験および *in vivo* 水面施用試験の結果、R 体はラセミ体より優れた活性を示し、S 体は劣った。



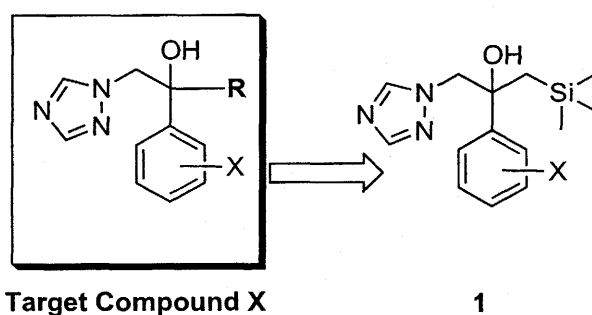
また、X線解析により、1の水酸基とトリアゾール環上の4位の窒素原子との間に分子内水素結合が見られ、1の安定化に寄与していることが明らかとなった。

以上本研究では、イネ紋枯病に対して省力的な水面施用で優れた効果 (12.5 g/10 a) を示し、かつ効率的に合成可能であるトリメチルシリルメチル基を特徴とする新規アゾール殺菌剤1を見出した。2002年に農薬登録を取得し、2003年から発売されていることを付記する。

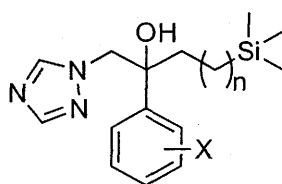
### 論文審査の結果の要旨

第1章：日本の主要作物であるイネの重大病害のひとつのイネ紋枯病の防除剤としてアゾール殺菌剤を開発することは、(1)既存のアゾール殺菌剤には適応例が無い、(2)イネ紋枯病菌が糸状菌に属するのでアゾール殺菌剤が効果を示す可能性が高い、(3)浸透移行性があるので、最近の農家の人口減少と高齢化に伴い新規農業用殺菌剤には特別な散布装置を必要とせずに田面に直接手撒きできる省力的な水面施用剤として使用できる、という三点にその必然性が纏められる。本研究では、水面施用で 50 g/10 a 以下で高活性を示す農業用アゾール殺菌剤の開発を具体的目標とした。その結果、トリメチルシリルメチル基を特徴とする新規アゾール殺菌剤1を開発するに至り、その経緯と成果がまとめられている。

第2章：浸透移行性が特に優れる既存のアゾール殺菌剤の構造を解析すると、トリアゾールメチル基、置換ベンゼン環、水酸基、さらに置換基 R が結合した4級炭素化合物に、期待が持てることが分かった。展開可能部分 R を構造探索した結果、トリメチルシリルメチル基を導入した含ケイ素化合物1が、イネ紋枯病に省力的な水面施用で優れた効果を持つことを見出した。

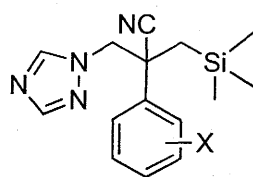


第3章：1の構造は、ピーターソン脱離反応を起こし二重結合へと分解する可能性が捨てきれないので、水酸基とトリメチルシリル基の間にメチレン炭素を導入した化合物も合成し、その活性を検討した。これらの安定誘導体は高い *in vitro* 抗菌活性を示したものの目標としていたイネ紋枯病に対して水面施用では効果を示さなかった。

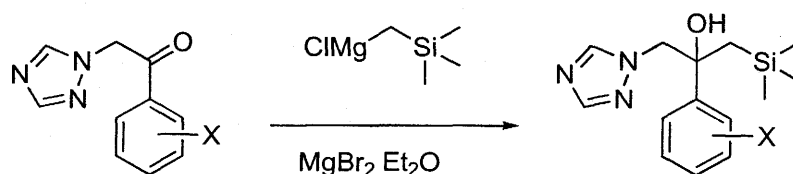


第4章：1の水酸基を生物学的等価基であるシアノ基に置き換えた誘導体の合成と活性評価を行ったが、目標としていたイ

ネ紋枯病に対する水面施用での効果を示さなかった。



第5章：1の効率的な合成ルートの確立に努力を傾注した結果，グリニャール反応剤とケトンとを反応させる際に，臭化マグネシウム・エーテラートを共存させると高収率に付加体が得られることを見いだした。この発見により，1の大量合成への道が拓かれた。



第6章：1の両エナンチオマーの不斉合成法も開拓し，活性エナンチオマーがR体であることを確立した。また，X線解析により，1の水酸基とトリアゾール環上の4位の窒素原子との間に分子内水素結合が見られ，その結果ピーターソン脱離反応が起こらずに1が安定に存在していることが明確になった。

以上本研究は，構造活性相関と構造最適化手法を用い，新たな農薬化合物の創製に至り，更にその合成化学的展開により創薬に到達したものである。創薬科学，医薬品化学，薬品合成化学に重要で新規な知見を提供するものであり，本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに，平成16年7月16日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。