

氏名	伊藤 充
学位(専攻分野)	博士(工学)
学位記番号	論工博第3741号
学位授与の日付	平成15年3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	SYNTHESIS AND INSECTICIDAL ACTIVITY OF NOVEL N-OXY-AND SULFANYLDIHYDROPIRROLE DERIVATIVES (新規 N-オキシ及びスルファニルジヒドロピロール誘導体の合成と殺虫活性)
論文調査委員	(主査) 教授 齋藤 烈 教授 青山安宏 教授 村上正浩

### 論 文 内 容 の 要 旨

化学的あるいは生物学的な防除が高度に発達した現代においても、病害虫による農作物の被害は甚大である。増えつづける世界人口をまかなう食糧を安定に供給するために、農作物を病害虫から守るさまざまな取り組みはその重要性を一層増している。本論文は、新しい殺虫剤開発を目的とし、新規 N-オキシ及びスルファニルジヒドロピロール誘導体をデザイン・合成し、得られた誘導体の殺虫活性と植物に対する薬害を検討した結果をまとめたものである。序論と7章から構成されている。

序論では、害虫防除の現状と殺虫剤に求められる性質、今回リード化合物としたバイエル社が近年報告している殺虫性5員ヘテロ環化合物の特徴を概説すると共に、本研究の方針についてまとめられている。

第1章では、新規 N-オキシジヒドロピロール誘導体の一般的合成法の開発について述べられている。その際、 $\alpha$ 位がジ置換で立体障害の大きいヒドロキシアミノ酸エステルの窒素に対して、収率よくアシル化する方法を見出した。また得られたアミド中間体から、N-オキシジヒドロピロール環を構築する合成ルートを確立した。

第2章では、N-オキシジヒドロピロール環1位の置換基変換と、得られた誘導体の殺虫活性ならびに植物に対する薬害について述べられている。第1章で開発した合成法を用いてジヒドロピロール環の1位にさまざまな置換基を導入し、得られた誘導体をトビイロウンカならびにモモアカアブラムシに対する殺虫試験とイネやキュウリに対する薬害評価に供試した結果、同位の置換基として低級アルコキシ基やアルコキシアルコキシ基が高い活性を示すこと、及び薬害が軽減される可能性を見出した。

第3章では、N-オキシジヒドロピロール環5位の置換基変換と、得られた誘導体の殺虫活性ならびに植物に対する薬害について述べられている。 $\alpha$ 位にさまざまな置換基を有するヒドロキシアミノ酸エステルを合成し、第1章で確立した方法を用いて同5位にさまざまな置換基を有する誘導体を得た。モモアカアブラムシに対する殺虫活性を調べた結果、5位の置換基としてはジメチルなどの低級アルキル基やシクロヘキシル基が高い殺虫活性を維持した。さらにシクロヘキシル基上にメトキシ基を導入することで、活性がより向上することが判明した。しかし、殺虫活性の高い誘導体については、キュウリに対する薬害がみられた。

第4章では、N-オキシジヒドロピロール環の5位をジエチレンジオキシ基を有するシクロヘキシル基に固定し、同環1位及び4位の置換基を変換した経緯と、得られた誘導体の殺虫活性ならびに植物に対する薬害について述べられている。第3章で得られた知見を基に、同環5位のシクロヘキシル部分にエチレンジオキシ基を導入した化合物をデザイン・合成したところ、モモアカアブラムシに対して高い殺虫活性を示した。そこで、同環5位を固定し、1位および4位を変換し構造活性を精査した結果、1位の置換基としてはメトキシ基やメトキシメトキシ基が、4位の置換基としてはシクロプロピルカルボニルオキシ基が高い活性を示すことを見出した。また、すべての誘導体はキュウリに対する薬害を示さず、大幅な改善となった。

第5章では、N-オキシジヒドロピロール環5位のシクロヘキシル基上の置換基変換と、得られた誘導体の殺虫活性なら

びに植物に対する薬害について述べられている。第4章の知見に基づき、同環の1位をメトキシあるいはメトキシメトキシ基に、また4位をシクロプロピルカルボニルオキシ基に固定した構造で、同環5位のシクロヘキサン環上の置換基を変換した結果、メトキシイミノ誘導体がモモアカアブラムシに対して高い殺虫活性を示したが、同時にキュウリに対して薬害を示した。

第6章では、新規 *N*-スルファニルジヒドロピロール誘導体の一般的合成法の開発について述べられている。ジヒドロピロール誘導体と *N*-スルファニルフルイミドのアセトン溶液を、炭酸カリウム存在下超音波照射することで、簡便に *N*-スルファニルジヒドロピロール誘導体が合成できることを見出した。この方法では、通常強塩基性条件下で不安定なカーボネート基を分子内に有していても分解することなく反応が進行し、穏和な条件であることが明らかとなった。

第7章では、第6章で開発した *N*-スルファニル化法を用いて合成した誘導体と、*N*-スルファニルジヒドロピロール環4位を変換した誘導体、及びスルファニル基をスフィニル及びスルフォニル基に酸化した誘導体について、それらの合成と殺虫活性ならびに植物に対する薬害について述べられている。トビイロウンカやツマグロヨコバイに対する殺虫活性及びイネに対する薬害を調べた結果、同環1位がエチルスルファニル基で、4位がカーボネート基の誘導体が高い殺虫活性を示した。しかし、殺虫活性の高い誘導体は同時にイネに対する強い薬害を示した。

以上、本研究は、新規 *N*-オキシ及びスルファニルジヒドロピロール誘導体の合成法開発と得られた誘導体のモモアカアブラムシやトビイロウンカなどに対する殺虫活性、及び植物に対する薬害についての詳細な検討結果がまとめられている。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、動植物に安全でかつ効果的な殺虫剤の開発を目指して、新規 *N*-オキシおよびスルファニルジヒドロピロール誘導体の合成法および構造活性相関を研究した結果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 立体障害の大きいヒドロキシアミノ酸エステルの窒素上で収率良くアシル化する方法を開発し、その方法を用いて新規 *N*-オキシジヒドロピロール誘導体の合成法を確立した。
2.  $\alpha$  位にさまざまな置換基を有するヒドロキシアミノ酸エステルを調製し、 $\alpha$ -オキシジヒドロピロール環の5位に各種の置換基を有する誘導体を合成した。殺虫活性を調べた結果、5位の置換基としては低級アルキル基やメトキシ基を有するシクロヘキシル基が高い殺虫活性を示すことを明らかにした。しかし、殺虫活性の高い誘導体については、植物に対する薬害がみられた。
3. ジヒドロピロール環の5位のシクロヘキシル基上にエチレンジオキシ基を有する誘導体は、さらに高い殺虫活性を示した。そこで、*N*-オキシジヒドロピロール環の5位を上記置換基に固定し、1位および4位を変換し構造活性相関を精査した。その結果、1位の置換基としてはメトキシ基やメトキシメトキシ基が、4位の置換基としてはシクロプロピルカルボニルオキシ基が高い活性を示すことを見出した。また、これらの誘導体は植物に対する薬害を示さないことも見出した。
4. ジヒドロピロール誘導体と *N*-スルファニルフルイミドのアセトン溶液を、炭酸カリウム存在下超音波照射するという簡便かつ穏和な条件で、ジヒドロピロール誘導体が *N*-スルファニル化されることを見出した。
5. 上記の *N*-スルファニル化法により合成した1位にさまざまな置換基を有する *N*-スルファニルジヒドロピロール誘導体と、ジヒドロピロール環の4位を変換した誘導体の殺虫活性を調べた結果、1位がエチルスルファニル基で、4位がカーボネート基の誘導体が高い殺虫活性を示すことを明らかにした。しかし、高活性な誘導体は同時に植物に対する強い薬害を示した。

以上、要するに本論文は、新規 *N*-オキシ及びスルファニルジヒドロピロール誘導体の合成法を開発し、殺虫活性と化合物構造との相関ならびに植物に対する安全性を詳しく調べた研究であり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は、博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成15年2月17日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。