

学位論文題名

Synthesis, Chemical Reactivity, and Biological Activity
of [1(2*H*), 2'-Bipyridin]-2-one Derivatives

{[1(2*H*), 2'-ビピリジン]-2-オン誘導体の合成、
化学的反応性及び生物活性}

学位論文内容の要旨

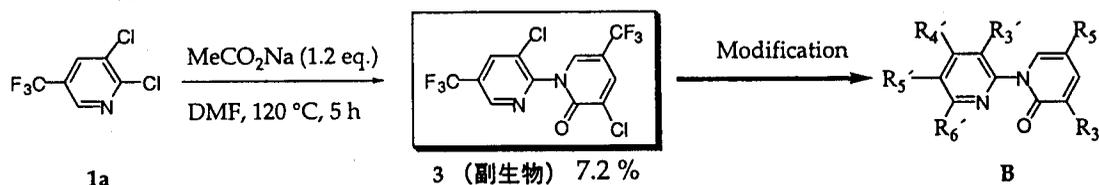
1) 緒言

現在、世界の人口増加に伴う食糧不足が懸念されつつある。農業はこのような食糧不足を解決する重要な手段の一つである。しかし必要性を認めながらも農業を取り巻く環境は非常に厳しい状況になりつつあることも事実である。主たる要因として環境問題、食品安全性に対する意識高揚、それらのための再登録申請コストの増加などが挙げられる。さらに既存剤に対する雑草、害虫、菌など抵抗性の獲得や新規有効化合物発見の確率の低下はよりいっそう新農業の開発を困難なものとしている。このような状況下、申請者は新しいより高性能な農業を見いだすべく研究を行ってきた。

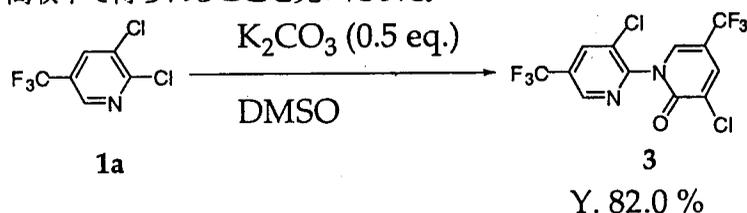
医農業分野では、複素環化学、フッ素化学などを駆使した薬剤開発が数十年前から主流となっている。申請者も容易に入手可能なトリフルオロメチル基を有するピリジン、2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(1a)を用いて種々活性化化合物の探索を行っていたところ、その過程で副生物として単離された[1(2*H*)-3,3'-ジクロロ-5,5'-ビス(トリフルオロメチル)-2'-ビピリジン]-2-オン(3)が殺虫活性を有し、新規な化合物であることが判明した。

2) 誘導体の合成及び化合物3の改良合成

この化合物をリードとし、活性を向上させるべく、種々の誘導体を合成した。

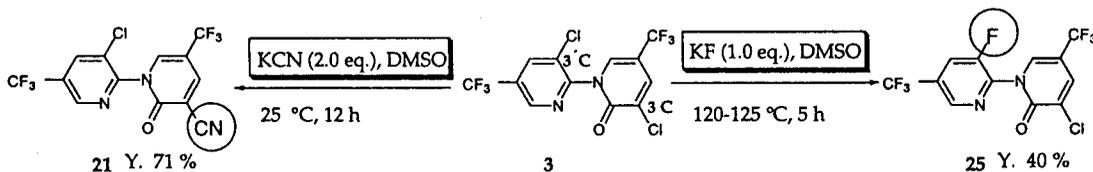


高活性化化合物の一つであった上記3の合成法を検討した結果、ピリジン 1a から一段階の反応により高収率で得られることを見いだした。



3) 求核置換反応の考察

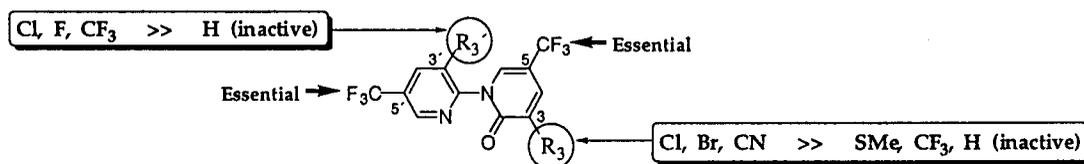
誘導体の合成は既存の合成法または報告されていない[1(2H),2'-ピリジン]-2-オン誘導体への求核置換反応を解明しながら行った。求核置換反応において特に KCN 及び KF を用いた化合物 3 との反応はそれぞれ異なる生成物 21 及び 25 を与えることがX線結晶構造解析によりわかった。



これらの反応性の差異を分子軌道法 (*ab initio* MO Calculations, HF/6-31G* GAUSSIAN94) を用いた HSAB 原理により説明する事ができた。即ち化合物 3 のそれぞれの反応点 C 3' 位 及び C 3 位の LUMO におけるフロンティア電子密度、電荷を求めることにより、硬い塩基 F⁻ は硬い酸 C 3' 位を、軟らかい塩基 CN⁻ は軟らかい酸 C 3 位を攻撃したことが推察された。

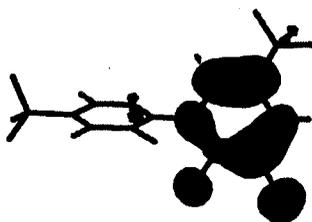
4) [1(2H),2'-ピリジン]-2-オン誘導体の殺虫活性

合成した化合物は一次試験にてチャバネゴキブリ及びイエバエに供試され、R₃ = Cl, Br, CN 及び R_{3'} = Cl, F, CF₃ の化合物が高い殺虫活性を示した。次にこれら害虫に対する低濃度試験、さらにはクロゴキブリやクロヤマアリなどの評価を行った。その結果、化合物 3 (R₃ = R_{3'} = Cl) 及び化合物 21 (R₃ = CN, R_{3'} = Cl) が最も高い活性を示した。



4) 分子軌道計算を用いた構造活性相関の検討

類縁体の活性情報より、ピリジン環の 3' 位 及び 5' 位、ピリドン環の 3 位 及び 5 位の 4 つの置換基は活性発現に必要であることが判明した。さらにピリジン環 5' 位、ピリドン環 5 位の 2 つのトリフルオロメチル基が活性発現に不可欠であった。申請者は活性に対して比較的許容性がみられたピリジン環 3' 位、ピリドン環 3 位の 2 つ置換基の活性に対する役割を分子軌道法 (AM1) を用いて検討した。その結果、ピリジン環の置換基 R_{3'} は 2 つの環の最適な二面角 (51.5~96.1°) に影響を与え、ピリドン環の置換基 R₃ は、ピリドン環の 2 位カルボニル酸素とともに、その置換基 R₃ 上に HOMO の電子密度が局在化することが活性発現に必要であることを明らかにした。これらのことは、カルボニル基及び置換基 R₃ 周辺の電子状態が活性発現に重要な役割をしている可能性を強く示唆する。



3

5) 結論

申請者は、新農薬の探索研究の途上、偶然にも化合物 3 が殺虫活性を有することを見

いだし、3 及びその関連化合物の合成を展開した。これらのスクリーニング過程において興味深い化学反応性や置換基許容度の小さい構造活性相関を分子軌道法を用いることにより考察した。さらに本系統化合物が、ゴキブリ、ハエ、アリといった害虫に市販剤と同等以上の効力を有することを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 村 井 章 夫
副 査 教 授 辻 孝
副 査 教 授 宮 下 正 昭
副 査 教 授 田 原 哲 士 (大学院農学研究科)

学 位 論 文 題 名

Synthesis, Chemical Reactivity, and Biological Activity of [1(2*H*),2'-Bipyridin]-2-one Derivatives

{[1(2*H*),2'-ビピリジン]-2-オン誘導体の合成、
化学的反応性及び生物活性}

近年、世界の人口増加に伴う食糧不足が懸念され、これを解決する手段としての新規有効農薬の開発が望まれている。本論文は、著者が複素環化学、フッ素化学を駆使した高性能な農薬の探索を行っていた過程で、副生物としてわずか7%で単離された[1(2*H*)-3,3'-ジクロロ-5,5'-ビス(トリフルオロメチル)-2'-ビピリジン]-2-オンが強い殺虫活性を示すことを発見し、これを基として新規な殺虫活性物質の研究展開へと広がった多岐にわたる有益な成果をまとめたものであり、著者の日頃の研究生活における綿密な観察力の成果と云える。この化合物をリードとし、活性を向上させるべく、200種類を超える種々の関連ピリジル-ピリドン系誘導体を合成し、それらの殺虫活性を詳細に検討している。すなわち、一次試験においてチャバネゴキブリおよびイエバエにおいて供試し、ピリドン環部分における3位置換基がCl, BrまたはCN基、また、ピリジン環部分における3位置換基がCl, FまたはCF₃基を有する化合物において高い殺虫活性を有することを認めた。次にこれら害虫に対する低濃度試験、またクロゴキブリやクロヤマアリなどの評価も実施した。その結果、上述のリード化合物と共に、合成品である[1(2*H*)-3-シアノ-3'-クロロ-5,5'-ビス(トリフルオロメチル)-2'-ビピリジン]-2-オンが最も高い活性を示すことを見出ししている。さらに反応経過の独自かつ精緻な考察によって、当初、副生化合物に過ぎなかった最高活性化合物の一つである上記リード化合物を、反応の詳細な考察によって検討した結果、市販の安価な出発原料から1工程、かつ高収率(82%)で一挙に合成する方法を確立している。また上記の合成研究の過程における芳香族求核置換反応において、KCNおよびKFがそれぞれ反応点の異なる位置での塩素原子を選択的に攻撃することを見出し、この反応性の差異を分子軌道法を用いたHSAB原理によって明快に説明することに成功している。さらに構造活性相関を分子軌道計算によって検討し、ピリジン環部分の3位置換基が二つの環の最適な二面角に影響を与え、ピリドン環部分の2位のカルボニル基および3位の置換基のHOMOの電子密度の局在化が殺虫活性の重要なサイトになっていることを明かにしている。

これを要するに、著者は、当初、単に合成反応副生物に過ぎなかったピリジル-ピリドン系化合物の特異な構造と高殺虫活性に着目し、この化合物を中心とする興味深い効率合成、化学反応性ならびに生物活性の検討といった幅広い分野において分子軌道計算を取り入れた独自の研究を展開・確立し、今後の新規農薬の開発に論理的に考察する道筋を拓いている。これらの業績は天然物化学および有機合成化学の分野に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。