

—総説—

5員ヘテロ環を母核とする除草剤の創製に関する研究

工藤法明

要約：生理活性を持つ既知化合物の部分構造を、生物学的等価体に置き換えて新規な化合物を創製する試みは古くから行われてきており、ドラッグデザインの上で有効な手段の1つである。そのため、もし新規な生物学的等価体の例を見出すことができれば、今までに誰も行ったことのない独自の骨格を持つ薬理活性化合物を合成できる可能性がある。そこで、『環状化合物の環内炭素-塩素骨格と炭素-アルキルチオ骨格は生物学的等価体であり、また環内に組み込まれた窒素原子と炭素-塩素骨格や炭素-フッ素骨格も生物学的等価体である』という新しい仮説を立て、5員ヘテロ環を母核とする新規除草剤の合成を行い除草活性を調べた。

索引用語：除草剤、生物学的等価体、4-イソオキサゾリン-3-オン、4-オキサゾリン-2-オン、ピラゾール、イミダゾール

Studies on the Synthesis of Herbicides Having Five Membered Heterocycles as the Core Skeleton

Noriaki KUDO

Abstract: Bioisosteric transformation of known bioactive compounds is one of the most efficient methods in drug design. If a new example of a bioisostere is found, it is possible to synthesize new bioactive compounds, which have never been synthesized before, having a novel skeleton. The author set up the new bioisosteric hypothesis that a ring carbon-chlorine atom is bioisosteric to a carbon-alkylthio group and that a ring nitrogen atom is bioisosteric to a carbon-chlorine atom or a carbon-fluorine atom. To confirm this hypothesis, novel compounds were designed and synthesized, and their herbicidal activities were investigated.

Keyphrases: herbicide, biological isostere, 4-isoxazolin-3-one, 4-oxazolin-2-one, pyrazol, imidazol

緒言

1919年にLangmuir¹⁾によって等価性(isosterism)の概念が導入されてから、多くの研究者によって、公知化合物の部分構造を等価性に基づいて変換し、新規な生理活性化合物を創製する試みが行われてきた。当初の等価性の定義とは、「電子の数とその配置が同じであれば、2つの分子は等価であるとする」というものであった。その後、Erlenmeyerは、「最外殻の電子配置が同様な原子、イオンまたは分子を等価体とする」という定義を提唱した^{2,3)}。さらに、等価性の概念を以下のように拡張した。

① 周期表の同族原子を互いに等価体とみなす。

② 擬似原子を互いに等価体とみなす。

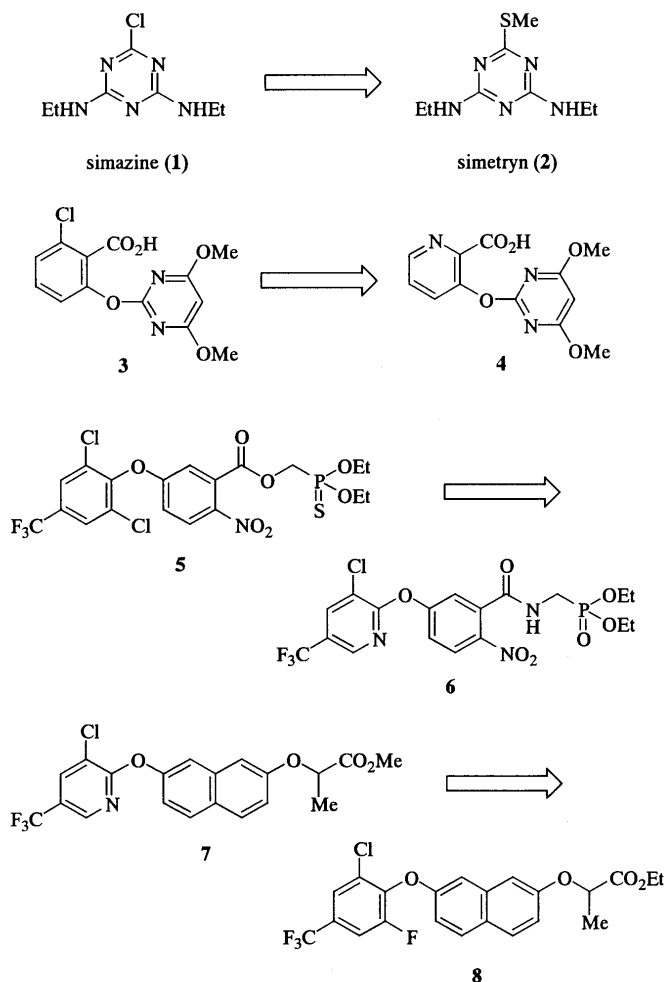
③ 環同等体を互いに等価体とみなす。

これらの定義を用いた化合物の構造変換は、古典的等価体(classical isosteres)^{4,5)}として現在でも広く用いられている。

その後、Friedmanは等価体の概念をより広いものに適用し、たとえ物理化学的性質が類似していなくても、生物化学的な性質が類似している化合物群に対して、生物学的等価体(bioisostere)⁶⁾と呼ぶことを提案した⁷⁾。さらに幅広い定義としてThornberは、広く同様な生理活性を示し化学的及び物理的な類似性を有する原子団や分子をbioisostereと呼ぶことを提案した⁸⁾。この生物学的等価体

という概念はすぐに多くの研究者によって受け入れられ、研究されるようになった。

そして、既に bioisostere として知られている等価置換を用いて、既存の薬理活性化合物の部分構造を変換し新規な活性を持つ化合物を合成する試みは、新規な薬理活性化合物をデザインする上で非常に有効な手段であり、古くから行われている。そのため、もし新規な bioisostere の例を見つけることができれば、今までに誰も行ったことのない独自の骨格を持つ薬理活性化合物を合成できる可能性がある。そこで、筆者は bioisostere としては認識されていないが、異なる骨格の化合物同士で同じような作用を持つ化合物群を調査してみた。すると以下のような興味深い知見が得られた。



トリアジン系除草剤の simazine (1)⁹⁾は、トウモロコシに対して選択性を持つものの、イネに対する薬害が強く水田場面では用いることができない。一方で、simazine (1)の塩素原子をメチルチオ基に変換した simetryn (2)¹⁰⁾は、移植水稻に対する選択性が大幅に改善され、水田場面で幅広く用いられている。これら2つの化合物の除草活性においては、塩素原子とメチルチオ基は bioisostere であるといえる。クミアイ化学とイハラケミカルは共同で、ピリミジ

ニルサリチル酸系除草剤 (3)の特許を出願しているが¹¹⁾、その後、炭素-塩素部分を窒素原子に変換したピリジン系化合物 (4)も、同様に除草活性を持つとして特許出願している¹²⁾。これら2つの化合物においては、ベンゼン環に組み込まれた炭素-塩素部分と窒素原子つまりクロロベンゼンとピリジンが bioisostere となっている。同じような変換例は、他にも多く知られている。バイエルは、ジフェニルエーテル系除草剤として2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル基を持つ化合物 (5)を特許出願しているが¹³⁾、一方で帝人は3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジル基を持つ化合物 (6)も同様な除草活性を持つ化合物として特許出願している¹⁴⁾。同様に、アリーールオキシシフェノキシプロピオン酸系除草剤として、住友化学は3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジル基を持つ化合物 (7)を水田除草活性化合物として特許出願している¹⁵⁾が、その後バイエルは、2-クロロ-6-フルオロ-4-トリフルオロメチルフェニル基を持つ化合物 (8)を小麦に選択性のある除草剤として特許出願している¹⁶⁾。これらの化合物においては、窒素原子とベンゼン環に組み込まれた炭素-フッ素部分、つまりピリジンとフルオロベンゼンが bioisostere となっている。これらの事実をまとめてみると、『環状化合物の環内炭素-塩素骨格 (B)と炭素-アルキルチオ骨格 (A)は bioisostere であり、また、環状化合物の環内窒素原子 (C)と炭素-塩素骨格 (B)や炭素-フッ素骨格 (D)も bioisostere である』という新しい仮説を導くことができる。

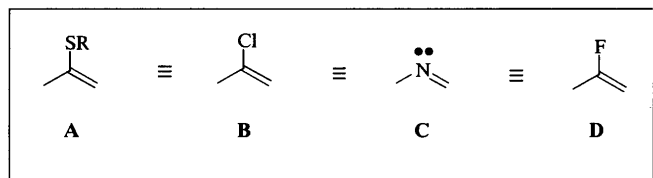


Fig. 1

この仮説にもとづく構造変換は、

- ① 今までに行われていない展開であることが多く、新規な骨格を持つ化合物を創製できる。
- ② 広い意味では同一の薬効となるかもしれないが、作用特性で特徴を出せる可能性がある。

というメリットがある。その反面、

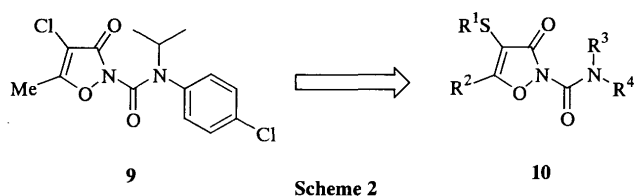
- ① 骨格を変換してしまうと、元になった化合物の合成法があまり参考にならず合成に手間取る。
- ② 水溶解度や LogP などの物理化学的性質を大きく変換してしまう可能性があり、そのため目的とする活性が得られない可能性も考えられる。

というデメリットも考えられる。特に炭素-塩素骨格と窒素原子とを変換する場合には、その可能性(危険性)が高い。そこで、この bioisosterism に基づく新しい仮説の一般性を探る目的で、5員ヘテロ環を母核とする既存の除草剤

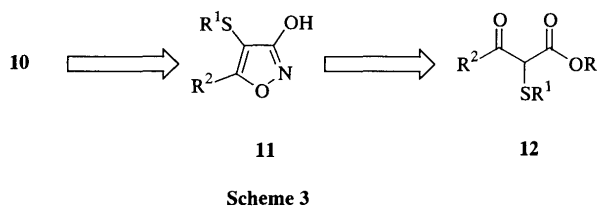
にこの仮説を適応して骨格変換を行い、新規な化合物を合成し、その除草活性を調べる研究を行った。以下、その結果について述べる。

1. 4-アルキルチオ-2-カルバモイル-4-イソオキサゾリン-3-オン誘導体の合成と除草活性

筆者が所属する研究所で合成された 2-カルバモイル-4-クロロ-4-イソオキサゾリン-3-オン誘導体 (9) ¹⁷⁾ は、水田場面において問題雑草であるタイヌビエ (*Echinochloa oryzicola* Vasing) に対して強い除草活性を示すものの、移植水稲に対して薬害を生じるという問題があった。緒言でも述べたように、強い除草活性を持つものの移植水稲に対しては薬害が強く水田場面では用いることができない simazine (1) ⁹⁾ の塩素原子をメチルチオ基に置き換えた化合物である simetryn (2) ¹⁰⁾ では、除草活性が上昇し、移植水稲に対する安全性も向上している。この事実は、ヘテロ環に結合した塩素原子の代わりに、アルキルチオ基を導入することにより、除草活性が上昇し稲に対する薬害が軽減する可能性を示唆している。そこで、緒言で提案した生物学的等価体の仮説を適用し、化合物 9 のイソオキサゾリン環 4 位の塩素原子をアルキルチオ基に変換することで、除草活性の向上と、移植水稲に対する薬害の軽減を目指した。

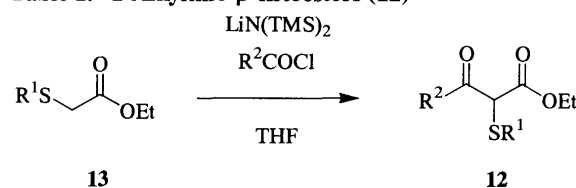


逆合成の見地から考えると、4-アルキルチオ-2-カルバモイル-4-イソオキサゾリン-3-オン (10) は 4-アルキルチオ-3-ヒドロキシイソオキサゾール (11) の窒素原子上での選択的なカルバモイル化によって合成することができる。11 は、2-アルキルチオ-β-ケトエステル (12) とヒドロキシルアミンとの regio-selective な縮合反応を行うことで合成することができる。



検討の結果、2-アルキルチオ酢酸エステル類 (13) を LiN(TMS)₂¹⁸⁾ で脱プロトン化し、引き続き、アシルクロリドを作用させることで、目的とする 2-アルキルチオ-β-ケトエステル (12) が良好な収率で得られることが判明した。この方法を用いて様々な 2-アルキルチオ-β-ケトエステル (12) を合成することができた。その結果を Table 1 に示

Table 1. 2-Alkylthio-β-ketoesters (12)

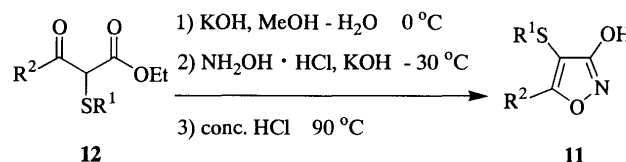


12	R ¹	R ²	Yield (%)
a	Et	Me	70.3
b	Et	Et	96.3
c	Et	Pr	65.3
d	Pr	Me	68.6
e	MeOCH ₂ CH ₂	Me	57.2
f	HC≡CCH ₂	Me	31.2

した。

β-ケトエステル類と NH₂OH とから 3-ヒドロキシイソオキサゾールを選択的に合成する確実な方法の一つとして、β-ケトエステル類のケトン部分をケタール化し、引き続き NH₂OH で反応させ、さらに酸で処理する方法が知られている¹⁹⁾。しかし、この方法で 4-アルキルチオ-3-ヒドロキシイソオキサゾールを合成しようとしても、最初の段階である 2-置換-β-ケトエステル類のアセタール化がスムーズに進行しなかった²⁰⁾。アセタール化を行う代わりに、2-アルキルチオ-β-ケトエステルを一旦 KOH で処理した後に、NH₂OH を -10℃ で作用させ、濃塩酸を加えた後すばやく 80℃ に加熱することにより、目的とする 4-アルキルチオ-3-ヒドロキシイソオキサゾールがよい収率で得られることが、著者の所属する研究所において既に見出されている²⁰⁾。この方法を適用することで、様々な 4-アルキルチオ-3-ヒドロキシイソオキサゾール類 (11) を合成することができた。その結果を、Table 2 にまとめた。

Table 2. 4-Alkylthio-3-hydroxyisoxazoles (11)

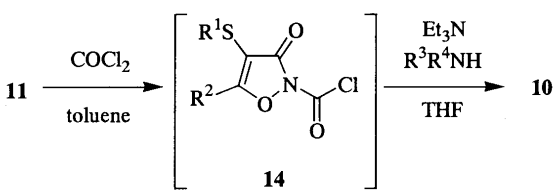


11	R ¹	R ²	Yield (%)
a	Et	Me	32.3
b	Et	Et	57.6
c	Et	Pr	72.0
d	Pr	Me	51.3
e	MeOCH ₂ CH ₂	Me	41.6
f	HC≡CCH ₂	Me	32.6

3-ヒドロキシイソオキサゾール (11) は、ケト-エノール互変異性をとりうるのでアシル化剤と反応させた場合、目的とする N-アシル体のほかに O-アシル体も得られる可

能性がある。そのため目的の化合物を効率よく得るためには、窒素原子上で選択的にアシル化を行う必要がある。そこで、一段階でカルバモイル化ではなく、一旦窒素原子上に選択的にクロロカルボニル化し、引き続きアミンと反応させることを考えた。いくつかの反応を試したところ、塩基を用いずに3-ヒドロキシイソオキサゾールとホスゲンと反応させることで、選択的に2-クロロカルボニル-4-イソオキサゾリン-3-オン (14) を調製できることがわかった。ついで溶媒と過剰のホスゲンを減圧下で留去した後、残渣をテトラヒドロフラン (THF) に溶解させ、アニリン誘導体とトリエチルアミン (Et₃N) の混合物を加え室温にて攪拌したところ、目的化合物である2-カルバモイル-4-イソオキサゾリン-3-オン (10) が良好な収率で得られた。IRスペクトルにおいて、カルボニル基に由来する吸収が2つ観測されることから生成物の分子内に2個のカルボニル基が存在することが示唆され、これらの結果から生成物は酸素原子上にカルバモイル化された化合物ではなく、窒素原子上にカルバモイル化された化合物であると決定した。その結果を、Table 3に示した。また、相対的な除草活性を一番右のカラムに示した。4-イソオキサゾリン-3-オン骨格の4位に塩素原子の代わりにアルキルチオ基を導入しても除草活性は保持された。予想通り、これら一連の化合物ではアルキルチオ基は塩素原子のbioisostereとして作用しているようであった。中でもイソオキサゾリン環の4位にエチルチオ基を持つ化合物すなわち、9の塩素原子をエチルチオ基に変換した化合物 (10b) が最も高い除草活性を示した。

Table 3. 4-Alkylthio-2-carbamoyl-4-isoxazolin-3-ones (10)

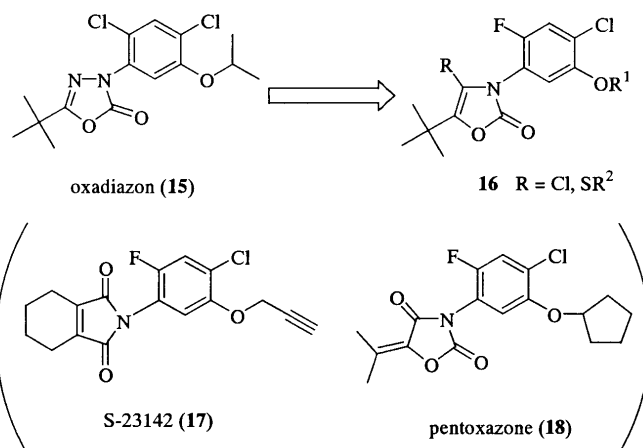


10	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)	Activity
a	Et	Me	Et	65.9	++++
b	Et	Me	iso-Pr	58.6	+++++
c	Et	Et	iso-Pr	60.1	+++
d	Pr	Me	iso-Pr	63.9	+++
e	MeOCH ₂ CH ₂	Me	iso-Pr	52.3	++
f	HC≡CCH ₂	Me	iso-Pr	57.2	+++

R⁴ = 4-ClC₆H₄

2. 4-置換-3-アリアル-4-オキサゾリン-2-オン誘導体の合成と除草活性

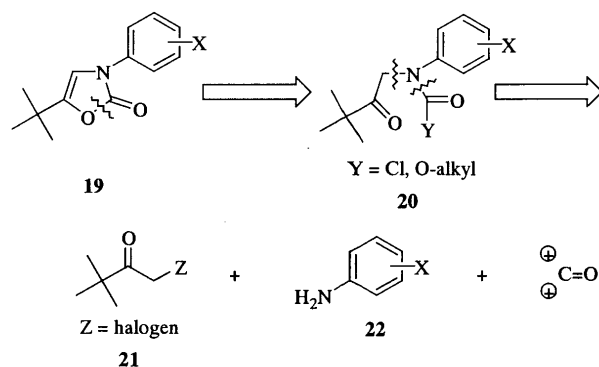
次に、水田除草剤として広く使用されている oxadiazon



Scheme 4

(15)²¹⁾の1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン骨格に緒言で述べた bioisostere の仮説を適用し、オキサジアゾリン骨格4位の窒素原子を炭素-塩素原子や、炭素-アルキルチオ基に変換した4-オキサゾリン-2-オン化合物の合成を計画した。また、oxadiazonと同じ作用機作を持つ除草剤としてS-23142 (17)²²⁾やpentoxazone (KPP-314, 18)²³⁾が知られているが、これらの化合物は全てベンゼン環の2,4位にハロゲン原子、5位にアルコキシ基が結合している。そのため、同様な置換基を持つ化合物を合成目標に定めた。4-オキサゾリン-2-オン化合物は、1905年にMaselliが合成法をはじめて報告²⁴⁾して以来、幅広い分野で研究されている²⁵⁾。最近では、シクロオキシゲナーゼ-2 (cox-2)の選択的阻害剤²⁶⁾や、プロテインキナーゼC阻害剤²⁷⁾の部分骨格として使用している例が報告されている。その合成法も多岐にわたり、McCombieらは、α-アミノケトン類とクロロギ酸エチルからの合成法を²⁸⁾、Stoffelらは、プロパルギルアルコールとイソシアン酸フェニルから合成する方法を報告している²⁹⁾。しかし、今回の目的化合物である5位にtert-ブチル基を持つ化合物は既存の方法では合成できないことが判明した。そこでその骨格を合成するためには、新規な合成反応を開拓する必要があった。

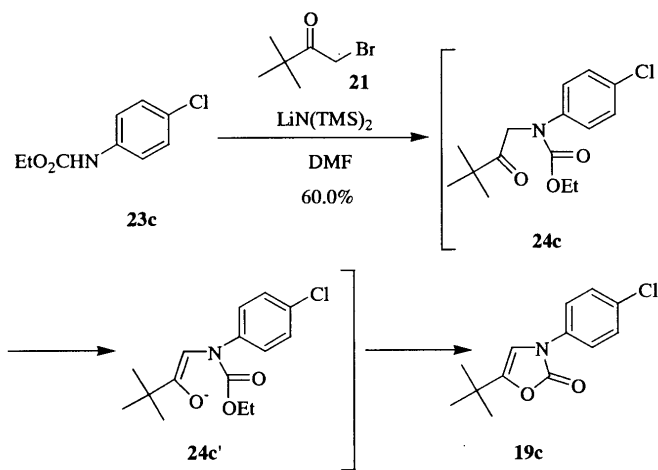
まず、目的化合物の基本骨格である3-アリアル-5-tert-ブチル-4-オキサゾリン-2-オン骨格の合成を計画した。逆



Scheme 5

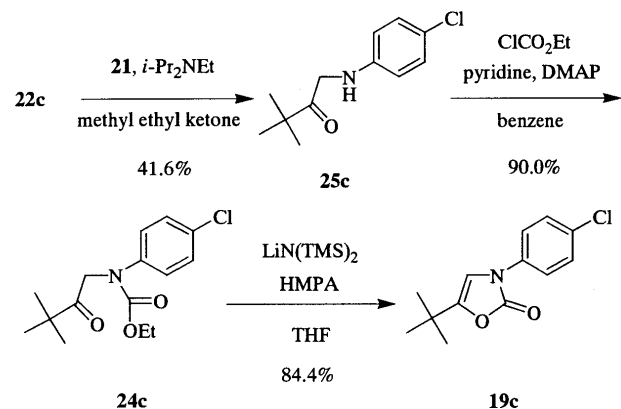
合成の見地から考えると、Scheme 5に示したようにハロピナコロン (21) と置換アニリン (22)、カルボニルジカチオン等価体が合成に必要なビルディングブロックであると考えられる。

種々の反応条件を検討した結果、カルボニルジカチオン等価体としてクロロギ酸エチルを、塩基としてLiN(TMS)₂を2.2当量用いることで一段階で収率よく4-オキサゾリン-2-オン化合物を合成する新規な反応を見出すことができた。



Scheme 6

具体的な例をあげて説明すると、まず、4-クロロアニリンとクロロギ酸エチルから合成したエチル *N*-(4-クロロフェニル)カルバマート (23c) と1-ブromo-3,3-ジメチル-2-ブタノン (21) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液に、室温にて2.2当量のLiN(TMS)₂のTHF溶液を加え15分攪拌したところ、目的の5-*tert*-ブチル-3-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリン-2-オン (19c) が収率60.0%で得られた (Scheme 6)。この反応は、カルバマート体 (23c) と1当量のLiN(TMS)₂で発生した窒素アニオンが、21と反応し中間体24cを与え、24cがもう1当量のLiN(TMS)₂でエノラート (24c') になり、24c'の酸素アニオンが分子内でエトキシカルボニル基を攻撃して4-オキサゾリン-2-オン (19c) を与えるものと考えられる。この反応においては、塩基としてLiN(TMS)₂は、2当量が必須であり、1当量し



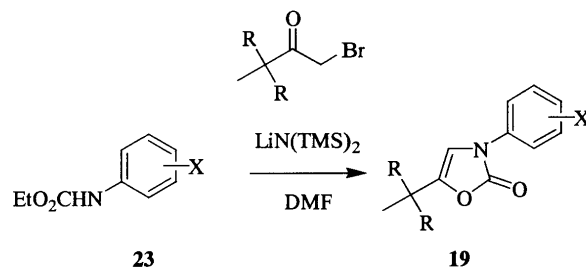
Scheme 7

か用いなかったときには原料であるカルバマート体 (23c) と生成物 (19c) しか得られず、反応混合物から中間体と思われる24cは検出できなかった。反応メカニズムを明らかにするために、Scheme 7に示したように、想定される中間体 (24c) を別途合成した。

アニリン (22c) を*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン存在下、プロモピナコロン (21) と反応させ、アミノケトン (25c) を収率 41.6%で得た。これをクロロギ酸エチルと反応させ、24cを安定な結晶として収率90.0%で得ることができた。24cを1.6当量のLiN(TMS)₂と反応させると、目的とする環化反応がスムーズに進行し、収率84.4%で4-オキサゾリン-2-オン体 (19c) が得られた。この結果は、Scheme 6の推定メカニズムを支持するものである。中間体である24cは、環化の反応条件においては非常に高い反応性を示し、そのため単離できないものと考えられる。

今回の検討の結果を Table 4 にまとめた。様々な置換基を持つ *N*-アリアルカルバマート (23) と 1-ブromo-3,3-ジメチル-2-ブタノン (21) もしくは 1-ブromo-3-エチル-3-メチル-2-ペンタノン (26) を2.2当量のLiN(TMS)₂で処理することで、対応する 4-オキサゾリン-2-オン (19) を満足する収率で得ることができた。

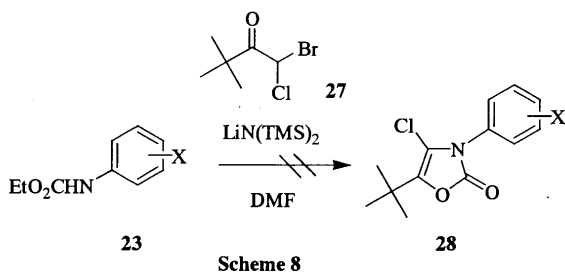
Table 4. 3-Aryl-4-oxazolin-2-ones (19)



19	R	X	Yield (%)
a	Me	4-F	85.6
b	Me	4-Cl-2-F	80.0
c	Me	4-Cl	60.0
d	Me	2,4-Cl ₂	97.1
e	Me	4-OMe	89.7
f	Me	3-CF ₃	77.5
g	Et	4-Cl-2-F	62.7

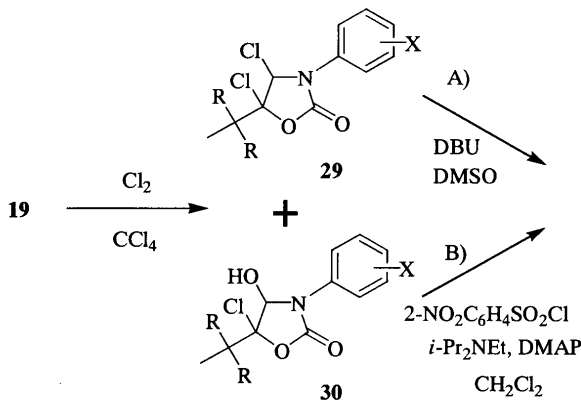
このように基本骨格となる 5 位に *tert*-ブチル基を持つオキサゾリン化合物の新規合成法を見出す事ができたので、さらに目的とする 4 位に塩素原子を持つオキサゾリン化合物の合成を計画した。まず基本骨格となる 4-クロロ-4-オキサゾリン-2-オンの合成法の確立を目指した。前述の環化反応を利用するなら、プロモピナコロン部分に始めから塩素原子を導入しておいた 1-ブromo-1-クロロ-3,3-ジメチル-2-ブタノン (27) と *N*-アリアルカルバマート (23) を用いれば、目的とする 4-クロロ-4-オキサゾリン-2-オン (28) が一段階で得られることが期待される。しかし、27

とカルバマート (23) を DMF 中、 $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ を用いて反応させたが、目的の 28 は全く得られなかった。



そこで、先ほど得られた 4 位に置換基を持たない 4-オキサゾリン-2-オン (19) からの塩素化を検討した。すなわち、19 を四塩化炭素 (CCl_4) 中、塩素ガスでジクロロ化しジクロロ体 (29) と、中間体であるエピクロロニウム体が加水分解されて生成したクロロヒドリン体 (30) を得た。ジクロロ体をジメチルスルホキシド (DMSO) 中で 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン (DBU) を用いて脱塩化水素化することにより、目的の 4-クロロ-4-オキサゾリン-2-オン (28) を良好な収率で得ることができた。

Table 5. 3-Aryl-4-chloro-4-oxazolin-2-one Derivatives (28)

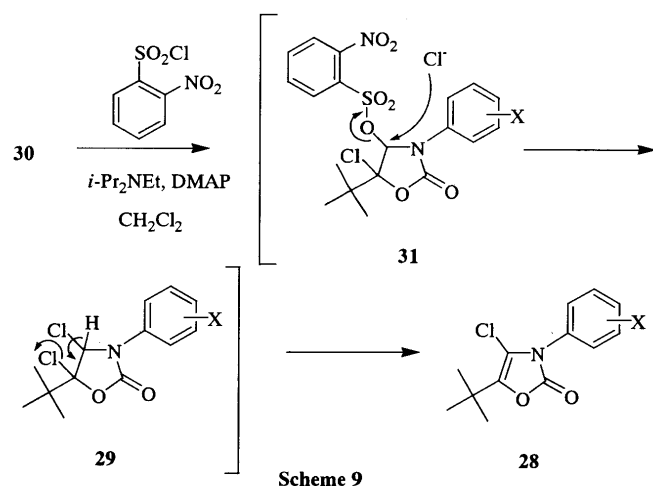


29, 30, 28	X	R	Yield (%)		
			29	30	28 (method ^a)
a	4-F	Me	62.0	48.6	(B)
b	4-Cl-2-F	Me	46.4		86.0 (A)
c	4-Cl	Me	60.0	11.0	48.3 (B)
d	2,4-Cl ₂	Me	36.2	7.7	87.4 (A)
e	4-OMe	Me	38.9	22.9	66.3 (A)
f	3-CF ₃	Me	52.8	25.8	48.8 (B)
g	4-Cl-2-F	Et	quant.		87.4 (A)

^a method A: DBU in DMSO;

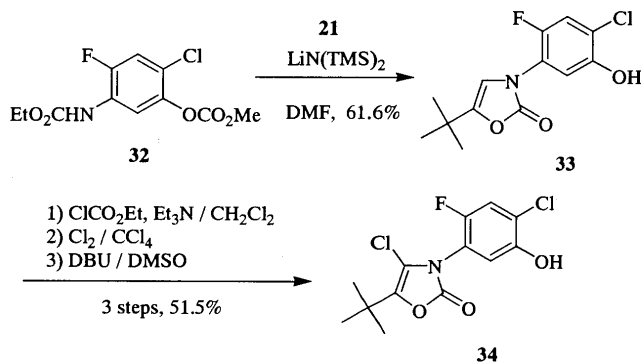
method B: 2- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DMAP in CH_2Cl_2

また、クロロヒドリン体 (30) を 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリドと塩基で処理しても、目的とする 4-クロロ-4-オキサゾリン-2-オン誘導体 (28) を得ることができた。この反応は、まず 30 と 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリドでスルホナート (31) が生成し、引き続きこれが系内で発生した塩化物イオンで置換され、さらに脱塩化水



素化して進行するものと考えられる (Scheme 9)。

基本骨格部分の合成法が確立できたので、この反応を用いて S-23142 (17)²²⁾ や pentoxazone (KPP-314, 18)²³⁾ のような 2,4-ジハロゲノ-5-アルコキシフェニル基を持つ化合物の合成を計画した。その際に、フェノール体 (34) が合成できれば種々の置換基を有する誘導体を合成する上で、有用な中間体になると考えられる。そのため、次に「どの様にして 34 もしくはそのフェノール基を保護した化合物を合成するか」ということを検討した。その結果、カルボナート基を保護基として用いることで収率よくフェノール体 (34) を合成することができた。

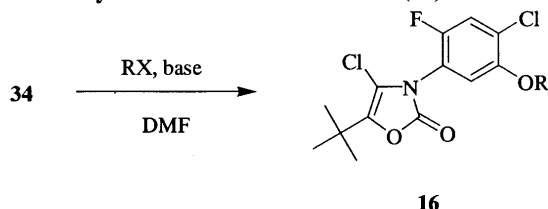


公知の方法^{23,30-32)}により合成した 32 を 1-プロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノン (21) と $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ で処理するとカルボナート体ではなく脱保護された化合物 (33) が得られた。化合物 33 は、カルバマート基から脱離したエトキシドイオンがカルボナート基を攻撃し、脱保護されたものと思われる。化合物 33 を再びカルボナートで保護し、 CCl_4 中塩素ガスで塩素化し、ジクロロ体を得た後、DBU で脱塩化水素化し、34 を 3 ステップの収率 51.5% で得た。

34 を様々なハロゲン化アルキルやアルキルトシラートでアルキル化し 2,4-ジハロゲノ-5-アルコキシフェニル誘導体 (16) を得た。すべてのハロゲン化アルキルやアルキルトシラートは、収率よく反応した。その結果を Table 6 に示した。ここに示した誘導体は比較的高い除草活性を持つ

ことがわかった。この様に、仮説に基づき、もともとなった oxadiazon (15) の 1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン骨格 4 位の窒素原子を炭素-塩素原子に置き換えても除草活性が保持されることが判明した。その中でもプロパルギル基を持つ化合物 (16e) は非常に強い除草活性を持つことがわかった。

Table 6. 3-Aryl-4-chloro-4-oxazolin-2-ones (16)

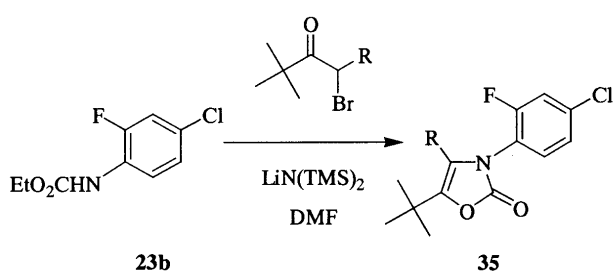


RX	Base	Conditions	16	Yield (%)	Activity
MeI	NaH	r.t. 2h	a	65.7	++
EtI	NaH	r.t. 6h	b	62.4	+++
iso-PrI	NaH	r.t. 3h	c	57.1	+++
cyclo-C ₅ H ₉ Cl	K ₂ CO ₃	110°C 1.5h	d	94.6	++
HC≡CCH ₂ Br	NaH	r.t. 3h	e	80.9	+++++
MeOCH ₂ Br	NaH	r.t. 3h	f	73.0	+++
3-THF ^a tosylate	NaH	100°C 3h	g	36.9	+++++

^a 3-tetrahydrofuran-2-yl

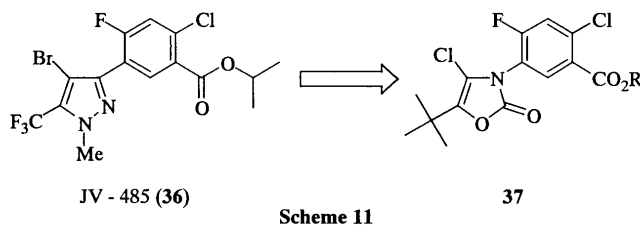
さらに、緒言で述べた bioisostere の仮説「環内に組み込まれた炭素-塩素原子と炭素-アルキルチオ基は等価である」を適用した構造変換を計画した。すなわち、4-オキサゾリン-2-オン骨格の4位にアルキルチオ基を導入した4-アルキルチオ-4-オキサゾリン-2-オン誘導体の合成を計画した。そこで、アルキルチオ基を持つプロモピナコロンを用いてカルバマートとの環化反応を前述の方法と同様に行なった。その結果を、Table 7にまとめた。室温では環化反応が遅く、反応混合物を加熱することにより収率が改善された。しかし、このように合成したアルキルチオ化された化合物はまったく除草活性を示さなかった。これらの化合物の場合には、窒素原子と炭素-アルキルチオ基は等価体として作用していないようであった。

Table 7. 4-Substituted 3-aryl-4-oxazolin-2-ones (35)

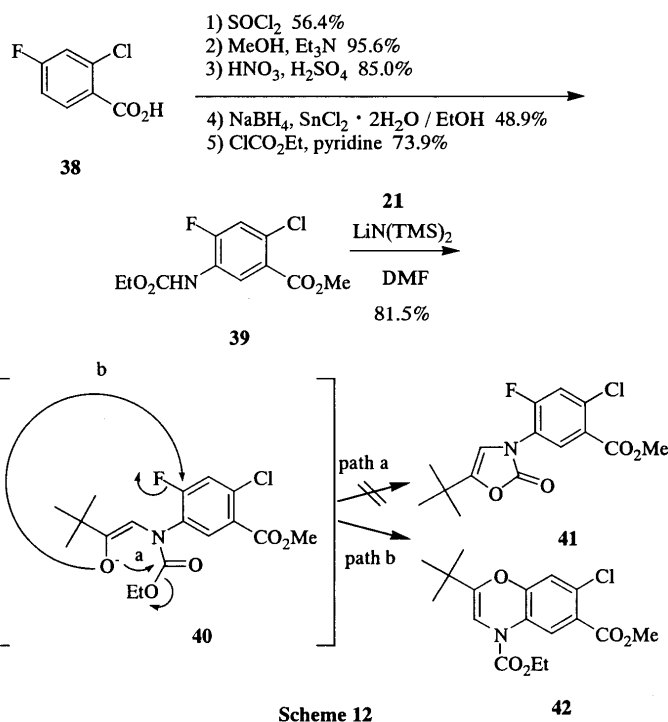


R	Conditions	35	Yield (%)	Activity
MeS	60°C 2h	a	42.9	-
EtS	r.t. 2h	b	28.1	-
PrS	90°C 1h	c	50.4	-
Me	90°C 1h	d	26.7	+++

前節で述べた S-23142 (17) や pentoxazone (KPP-314, 18) と同様な作用を示すと思われる化合物として、モンサントとバイエルが共同で開発しているベンゼン環にエステル基を持つ麦用除草剤 JV-485 (36)³³⁾がある。そこで筆者もアリール基の5位にエステル基を有する 4-オキサゾリン-2-オン化合物 (37) の合成を目指し検討を行なった。



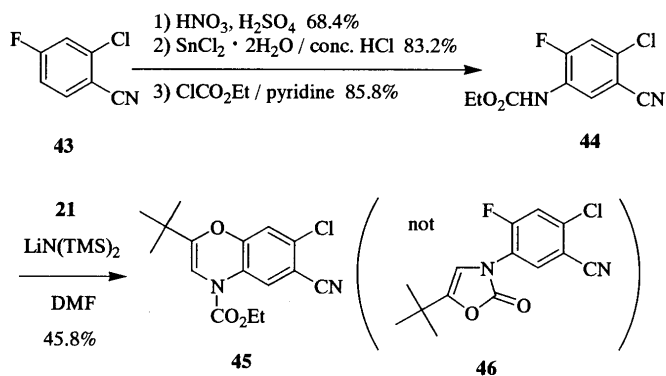
4-オキサゾリン-2-オン環形成反応の原料となるカルバマート (39) は、Scheme 12 に示すように 38 から 5 工程で合成した。まず、2-クロロ-4-フルオロ安息香酸 (38) をエステル化の後ニトロ化し、SnCl₄・2H₂O と NaBH₄ で還元し³⁴⁾、クロロギ酸エチルで処理してカルバマート体 (39) を得ることができた。前述の 3-アリール-5-tert-ブチル-4-オキサゾリン-2-オンの合成法とまったく同じ反応条件にて、39 と 1-プロモ-3,3-ジメチル-2-ブタノン (21) を DMF 中、室温にて LiN(TMS)₂ で処理したところ、目的の 4-オキサゾリン-2-オン (41) は全く得られず、新規化合物である 4H-1,4-ベンゾオキサジン (42) が収率 81.5% で得られた。この反応は、まずカルバマート (39) が 1 当量の LiN(TMS)₂ で脱プロトン化されプロミド (21) と反応し、さらにもう 1 当量の LiN(TMS)₂ で脱プロトン化されエノラート (40) を与える。このエノラート (40) の酸素原子がカルバマート基のカルボニル炭素原子に攻撃 (path a) すれば、目的とする 4-オキサゾリン-2-オン (41) が得ら



Scheme 12

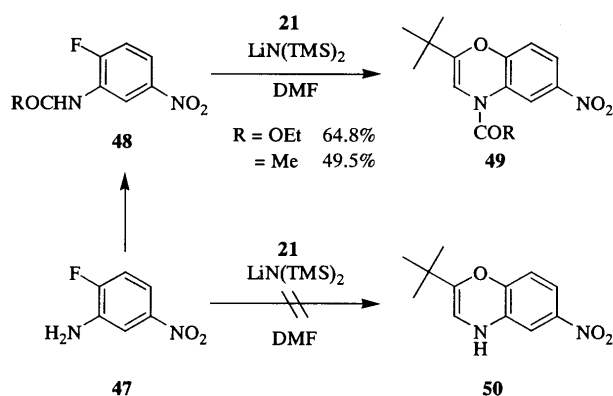
れてくるはずであるが、実際にはフッ素原子やパラ位に結合したエステル基の影響で活性化されたベンゼン環の2位に分子内芳香族求核置換反応³⁵⁾が進行し (path b)、4*H*-1,4-ベンゾオキサジン (42) が得られたと考えられる。

メトキシカルボニル基を持つ化合物 (39) で目的とするオキサゾリン環への環化反応が進行しなかったため、エステル基の代わりに加水分解でエステル基へと変換可能なシアノ基が置換した *N*-アリールカルバマート体 (44) を用いて、同じような反応を Scheme 13 に示すように行ったが、目的とする4-オキサゾリン-2-オン (46) は得られず、4*H*-1,4-ベンゾオキサジン (45) が収率 45.8% で得られた。



Scheme 13

この環化反応の一般性と適応性を検討する目的で、2-フルオロ-5-ニトロアニリン (47) から合成したアミドを用いて同様の反応を行った (Scheme 14)。 *N*-アリールカルバマート (48: R = OEt)³⁶⁾ を 21 と LiN(TMS)₂ で反応させると、49 が収率 64.8% で得られた。アセトアニド (48: R = Me)³⁷⁾ も同様に反応し、収率 49.5% で 49 が得られた。さらに、無置換の 4*H*-1,4-ベンゾオキサジン (50) が得られることを期待してアニリン (47) と 21 を LiN(TMS)₂ で反応させたが、反応は進行しなかった。

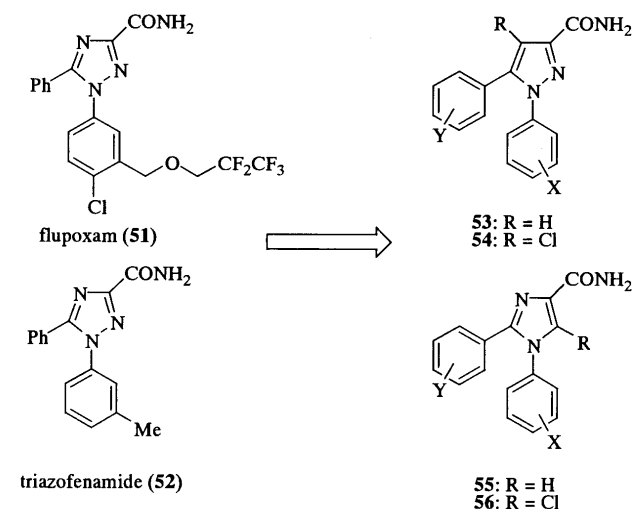


Scheme 14

4*H*-1,4-ベンゾオキサジン化合物を合成する方法として現在までにいくつかの報告例^{38,39)}があるが、今回見出した新規な合成法は従来法に比べて簡便であり、しかも容易に合成できる *N*-アリールカルバマートを出発原料に用いることができるという特徴がある。

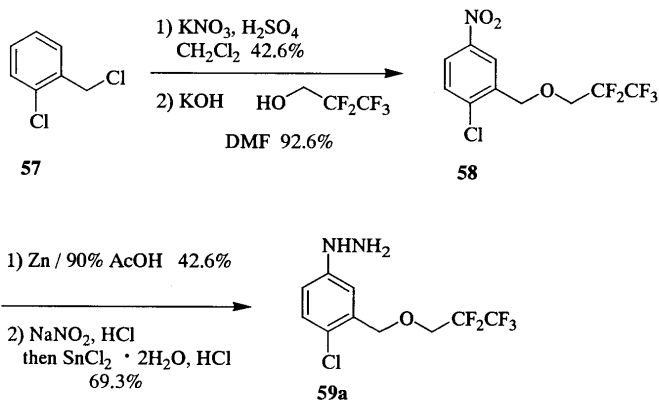
3. 1,5-ジアリールピラゾール誘導体及び 1,2-ジアリールイミダゾール誘導体の合成と除草活性

ピラゾールやイミダゾール、トリアゾールなどのアゾール類は医薬、農業の分野において大変興味を引く骨格である⁴⁰⁾。その中でもアゾール骨格の1位にアリール基が置換した化合物は特に深く研究されており、数多くの化合物が開発、商品化されている。そのトリアゾール化合物とし



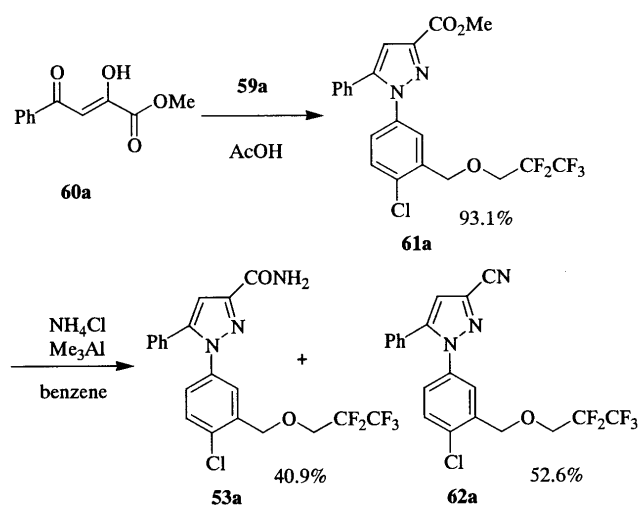
Scheme 15

て、呉羽化学工業は3位にカルボン酸アミド基を持つ化合物 51 (flupoxam)⁴¹⁾ を小麦用除草剤として開発し商品化している。また、52 (triazofenamide)⁴²⁾ も除草剤として有用であると報告している。そこで、この flupoxam や triazofenamide に対し緒言で述べた bioisostere の仮説「環内に組み込まれた窒素原子と炭素-塩素原子は等価である」を適用した構造変換を計画した。すなわち、トリアゾール環4位の窒素原子を炭素-塩素原子に置き換えた4-クロロピラゾール-3-カルボン酸アミド (54) や、トリアゾール環2位の窒素原子を炭素-塩素原子に置き換えた5-クロロイミダゾール-4-カルボン酸アミド (56) にも同様な除草活性があるのではないかと考えて、54 及び 56、さらに、単にトリアゾール環をピラゾール環やイミダゾール



Scheme 16

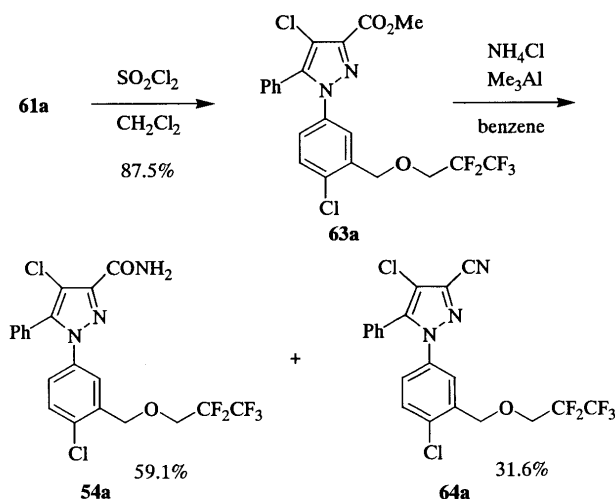
環に置き換えた化合物 (53, 55) の合成を計画した。



Scheme 17

まず、flupoxam のトリアゾール環 4 位の窒素原子を、炭素-塩素原子に置き換えたピラゾールアナログの合成を計画した。1,5-ジアリールピラゾールは、アセトフェン誘導体とシュウ酸ジメチルから合成されるアロイルピルビン酸エステルとアリールヒドラジンとの位置選択的な縮合反応で合成できると考えた。始めに、flupoxam と同じ置換基を持つアリールヒドラジン **59a** を Scheme 16 に示すルートで合成した。2-クロロベンジルクロリド (**57**) を KNO_3 と硫酸で処理しニトロ体を得た。2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロピル基の導入は、ニトロ体を対応するアルコールと KOH で反応させることで行った。90%酢酸中亜鉛末を用いて、ベンジルエーテル部分を切断することなく化合物 **58** のニトロ基の還元を行うことができた。続いてアミノ基をヒドラジン基に変換するため、アニリンをジアゾ化し $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ で処理することにより⁴³⁾、ヒドラジン誘導体 (**59a**) をよい収率で得ることができた。このヒドラジン誘導体 (**59a**) と、ベンゾイルピルビン酸メチル (**60a**) を縮合させて、目的とする 1,5-ジアリール

ピラゾール **61a** を収率 93.1% で得ることができた。さらに化合物 **61a** を Weinreb らの方法⁴⁴⁾ を参考にして、ベンゼン中で NH_4Cl と Me_3Al から調製した試薬と反応させることでエステル体からアミド体へと変換し、目的とする flupoxam のピラゾールアナログ **53a** を合成することができた。このとき、反応温度が高かったり反応時間が長いと **53a** と共に、アミド体からさらに脱水反応が進行したシアノ体 (**62a**) が得られた⁴⁵⁾。



Scheme 18

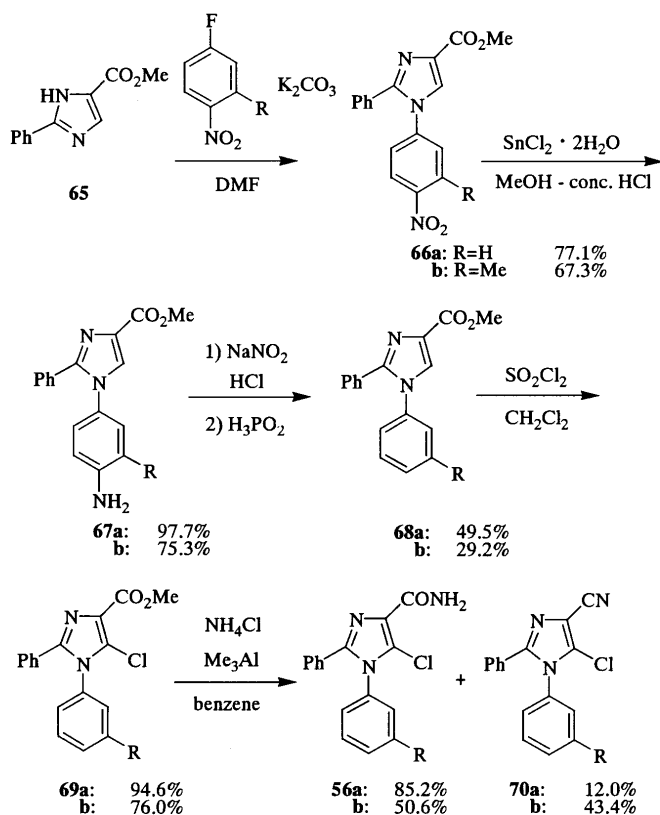
また、**61a** を SO_2Cl_2 でクロロ化し **63a** とした後に、ベンゼン中で Weinreb 試薬と反応させ、目的とする flupoxam の窒素原子の一つを炭素-塩素原子に置き換えたピラゾールアナログ (**54a**) を合成することができた。

しかし flupoxam の場合には、緒言で述べた仮説「環内の窒素原子と炭素-塩素原子は biosostere である」を当てはめたピラゾールアナログ (**54a**) や **53a** は、全く除草活性を示さなかった。ところが、同時に合成した無置換のジフェニル化合物の中で、4-クロロピラゾール-3-カルボン酸エステル誘導体 (**63b**) には、比較的強い除草活性が見られた。そのため、次にこの除草活性を向上させるため 4-

Table 8. Pyrazole Derivatives 61, 63, 54, and 64

54-64	Ar ¹	Ar ²	Yield (%)				Activity
			61	63	54	64	
b	Ph	Ph	85.1	93.6	63.1		+++
c	3-MeC ₆ H ₄	Ph	82.1	90.4	66.6		++
d	2,5-F ₂ C ₆ H ₃	Ph	98.6	91.4	53.8	11.4	++++
e	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	86.8	99.6	41.6		-
f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	94.1	90.3	61.0	26.1	-
g	Ph	4-FC ₆ H ₄	82.4	97.8	59.5	22.6	++++
h	2,5-F ₂ C ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄	quant.	79.1	72.2	8.0	++++

クロロピラゾールエステル及びアミド誘導体をいくつか合成し、置換基の最適化を行なった。アセトフェノン誘導体から合成したアロイルピルビン酸エステル誘導体 (60) とアリールヒドラジン誘導体 (またはその塩酸塩) (59) から、先程と同じ反応を用いることで、様々なピラゾール誘導体を合成することができ、その結果を Table 8 にまとめた。ベンゼン環上にメトキシ基 (63e) やニトロ基 (63f) を導入すると除草活性は消失し、フッ素原子 (63d, g) を導入すると除草活性は向上した。ピラゾール環 1 位に 2,5-ジフルオロフェニル基を、ピラゾール環 5 位に 4-フルオロフェニル基を導入した化合物 (63h) がもっとも強い除草活性を示すことがわかった。



Scheme 19

次に、triazofenamide のトリアゾール環 2 位の窒素原子を、炭素-塩素原子に置き換えたイミダゾールアナログにも除草作用を期待し、Scheme 19 に示すイミダゾール環 1 位にフェニル基や *m*-トリル基を持つ化合物の合成を行った。イミダゾールカルボン酸エステル (65) ⁴⁶⁾ を K_2CO_3 存在下、4-フルオロニトロベンゼンや 5-フルオロ-2-ニトロトルエンで処理することにより、イミダゾール環の 1 位にベンゼン環を導入することができた。化合物 66 のニトロ基を $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ で還元し ⁴⁷⁾ アニリン (67) を得た後、 NaNO_2 でジアゾ化し、引き続き次亜リン酸で処理することにより ⁴⁸⁾ 68 を得た。これを SO_2Cl_2 でクロロ化し、さらに Weinreb 試薬で処理することにより、目的とする triazofenamide のイミダゾールアナログ (56) と対応する

シアノ体 (70) を得た。筆者の期待とは裏腹に、イミダゾールカルボン酸エステル (69a, b) 及び、アミド誘導体 (56a, b) は、満足な除草活性を示さなかった。

総括

以上まとめると、緒言で述べた bioisostere に関する仮説『環状化合物の環内炭素-塩素骨格と炭素-アルキルチオ骨格は bioisostere であり、また、環状化合物の環内窒素原子と炭素-塩素骨格や炭素-フッ素骨格も bioisostere である』を用いて、5員ヘテロ環を母核とする既存の除草剤の部分骨格を変換して、新規な除草活性化合物を合成することができた。本研究において得られた知見は、農薬のみならず生理活性物質全般にも適用できる可能性があり、新規な生理活性化合物を創製する際に有効な手段の一つになりうると思われる。

謝辞

本総説提出の機会をお与えいただき、有益なる御助言と温かい御指導御鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学 片岡貞教授に心より厚く御礼申し上げます。

また、本研究は、三共株式会社農業科学研究所有機化学研究グループ GL 佐藤一雄博士の終始変わらぬ御懇篤なる御指導の下に行われたものであり、ここに深く感謝の意を表します。

本研究を行うにあたり、共同研究者として多大なご協力を賜りました谷口美沙氏、古田 理博士、米田隆実修士に深謝致します。

本研究において、除草活性の評価をしていただきました三共株式会社アグロ事業部登録開発グループ GL 本間豊邦氏、同社農業科学研究所生物研究グループ 遠藤 猛氏、門谷淳二氏に感謝致します。

また、本研究の基礎となる有機化学の基本、及びその面白さを教えていただきました岐阜女子大学学長 堀幹夫博士、岐阜薬科大学製薬研究室助教授 清水 洋博士に心より感謝致します。

終りに臨み、本研究に深いご理解と御鞭撻を賜りました三共株式会社農業科学研究所所長 水貝宗治博士、前所長 城島輝臣博士に心から厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) Langmuir I., *J. Am. Chem. Soc.*, **41**, 1543-1559 (1919).
- 2) Erlenmeyer H., Leo M., *Helv. Chim. Acta.*, **15**, 1171-1186 (1932).
- 3) Erlenmeyer H., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **30**, 792-805 (1948).

- 4) "Medicinal Chemistry", 3rd Ed., ed. by Burger A., Wiley, New York, 1970, pp. 64-80.
- 5) "Essentials of Molecular Pharmacology: Background for Drug Design", ed. by Korolkovas A., Wiley, New York, 1970, p.54.
- 6) For reviews, see: Lipinski C. A., *Annu. Rep. Med. Chem.*, **21**, 283-291 (1986); Burger A., *Prog. Drug Res.*, **37**, 287-371 (1991); Koyanagi T., Haga T., "ACS Symposium series 584: Synthesis and Chemistry of Agrochemicals IV", ed. by Baker D. R., Fenyés J. G., Basarab G. S., American Chemical Society, Washington, D. C., 1995, pp.15-24; Patani G. A., LaVoie E. J., *Chem. Rev.*, **96**, 3147-3176 (1996).
- 7) Friedman, H. L., "Symposium on Chemical-Biological Correlation", National Research Council Publication, Washington, D. C., (1951).
- 8) Thornber C. W., *Chem. Soc. Rev.*, **8**, 563-580 (1979).
- 9) Pearman W. M., Banks C. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3726-3728 (1948).
- 10) Gysin H., *Weeds*, **8**, 541-555 (1960).
- 11) 和田信英, 斉藤芳宏, 草野章次, 宮沢武重, 高橋智, 豊川泰文, 梶原郁夫, 特開昭63-115870 [*Chem. Abstr.*, **108**, 167496b (1988)].
- 12) 重松昌宏, 大井英男, 草野章次, 宮沢武重, 豊川泰文, 高橋智, 梶原郁夫, 特開昭64-84 [*Chem. Abstr.*, **108**, 167509h (1988)].
- 13) ハインツ・フェルスター, テオドール・プフィスター, ハンス-ヨアヒム・ザンテル, ロベルト・アール・シュミット, クラウス・リュルセン, ロバート・ハイリ・ストラング, 特開昭63-48290 [*Chem. Abstr.*, **108**, 186997g (1988)].
- 14) 東静男, 平松俊行, 中川公二, 市川弥太郎, 特開昭62-185092 [*Chem. Abstr.*, **107**, 198659r (1987)].
- 15) 新井健二, 浜田達裕, 吉田亮, 平田直則, 特開昭62-10041 [*Chem. Abstr.*, **107**, 236243k (1987)].
- 16) ミヒヤエル・ハウク, ローラント・アンドレー, ハンス-ヨアヒム・ザンテル, ロベルト・アール・シュミット, ハリイ・ストラング, 特開平1-113334 [*Chem. Abstr.*, **111**, 114885h (1989)].
- 17) 富田和男, 村上忠, 本間豊邦, 山崎義雄, 特開昭59-62636 [*Chem. Abstr.*, **82**, 1110r (1975)].
- 18) LiN(TMS)₂ was purchased from Aldrich Chemical Co., Inc.
- 19) a) Goth H., Gagneux A. R., Eugster C. H., Schmid H., *Helv. Chim. Acta.*, **50**, 137-142 (1967); b) Jacquier R., Petrus C., Petrus F., Verducci J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 1978-1985.
- 20) Sato K., Sugai S., Tomita K., *Agric. Biol. Chem.*, **50**, 1831-1837 (1986).
- 21) "The Pesticide Manual eleventh edition", ed. by Tomlin C. D. S., The British Crop Protection Council, Surrey, 1997, pp.905-907.
- 22) 永野栄喜, 橋本俊一, 吉田亮, 松本啓志, 鴨下克三, 特開昭58-38256 [*Chem. Abstr.*, **98**, 71924p(1983)].
- 23) 平井憲次, 洲上高正, 村田敦子, 廣瀬弘明, 横多正浩, 長戸松陰, 特開昭62-167713 [*Chem. Abstr.*, **107**, 198300s (1987)].
- 24) Maselli C., *Gazz. Chim. Ital.*, **35** (II), 86-94 (1905).
- 25) a) Filler R., "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 4, ed. by Katritzky A. R., Academic Press, New York, 1965, pp.103-106; b) Filler R., Rao Y. S., "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. 21, ed. by Katritzky A. R., Boulton A. J., Academic Press, New York, 1977, pp.202-204; c) Rao Y. S., Filler R., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol. 45, ed. by Weissberger A., Taylor E. C., Interscience, New York, 1986, pp.660-683; d) Boyd G. V., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Vol. 6, ed. by Katritzky A. R., Rees, C. W., Pergamon Press, Oxford, 1984, pp.223-224; e) Hartner Jr., F. W., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", Vol. 3, ed. by Katritzky A. R., Rees C. W., Scriven E. F. V., Pergamon Press, Oxford, 1996, pp.306-307.
- 26) Carles P. D., Ferran P. N., Dolores F. F., WO9734882 [*Chem. Abstr.*, **127**, 307375f (1997)].
- 27) ウイントン・デニス・ジョーンズ, リチャード・シラス・デイジ, ジョージ・フィリップ・クラクストン, シャイアン・チャン・チェン, フィリップ・ジェームス・ロビンソン, 特開平2-164878 [*Chem. Abstr.*, **113**, 6321d (1990)].
- 28) a) McCombie H., Parkes J. W., *J. Chem. Soc.*, **1912**, 1991-1998; b) Pain D. L., Slack R., *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2529-2531.
- 29) a) Stoffel P. J., Dixon W. D., *J. Org. Chem.*, **29**, 978-979 (1964); b) Sisido K., Hukuoka K., Tuda M., Nozaki H., *J. Org. Chem.*, **27**, 2663-2665 (1962); c) Cum G., Uccella N., Aversa M. C., Gattuso M., *Atti Soc. Peloritana Sci. Fis., Mat. Natur.*, **14**, 425-437 (1968) [*Chem. Abstr.*, **74**, 3235u (1971)].
- 30) 永野栄喜, 橋本俊一, 吉田亮, 松本啓志, 鴨下克三, 特開平2-28139 [*Chem. Abstr.*, **98**, 71924p (1983)].
- 31) 永野栄喜, 橋本俊一, 吉田亮, 松本啓志, 鴨下克三, 特開平2-42042 [*Chem. Abstr.*, **98**, 71924p (1983)].
- 32) 平井憲次, 山下光男, 立野智子, 江尻恵美子, 原沢喜久子, 恩地裕一, 鶴飼貞行, 長戸松陰, 特開平4-164067 [*Chem. Abstr.*, **117**, 7794e (1992)].
- 33) Prosch S. D., Ciha A. J., Grogna R., Hamper B. C., Feucht D., Dreist M., *Proc. Brit. Crop Prot. Conf. Weeds*, **1**, 45-50 (1997).
- 34) Satoh T., Mitsuo N., Nishiki M., Inoue Y., Ooi Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1443-1445 (1981).
- 35) For reviews, see: Bernasconi C. F., "MTP Int. Rev. Sci., Organic Chemistry Series One", Vol. 3, ed. by Zollinger H., Butterworths, London, 1973; Zoltewicz J. A., *Top.*

- Curr. Chem.*, **59**, 33-64 (1975); Miller J., "Aromatic Nucleophilic Substitution", Elsevier, Amsterdam, 1968.
- 36) 河村保夫, 佐藤純, 福田憲造, 伊藤馨, 北浩, 特開平5-4959 [*Chem. Abstr.*, **117**, 191497j (1992)].
- 37) Lawrence A. R., Ferguson L. N., *J. Org. Chem.*, **25**, 1220-1224 (1960).
- 38) McKillop A., Sayer T. S. B., *J. Org. Chem.*, **41**, 1079-1080 (1976).
- 39) Guillaumet G., Loubinoux B., Coudert G., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2287-2288.
- 40) Elguero J., "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II", Vol. 3, ed. by Shinkai I., Pergamon Press, Oxford, 1996, pp. 1-75.
- 41) 志田隆文, 荒堀英雄, 渡辺武雄, 久保田芳和, 一ノ瀬功, 神田洋一, 山崎詞朗, 新川博恵, 特開昭63-313779 [*Chem. Abstr.*, **110**, 95247n (1989)].
- 42) 青木勝道, 神田洋一, 佐竹慶吾, 新川博恵, 特開昭57-193406 [*Chem. Abstr.*, **99**, 1821z (1983)].
- 43) Baumgarten H. E., Creger P. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4634-4638 (1960).
- 44) Levin J. I., Turos E., Weinreb S. M., *Synth. Commun.*, **12**, 989-993 (1982).
- 45) Weinreb *et al.* also reported a direct conversion of esters to nitriles by refluxing in xylene using the reagent prepared from trimethylaluminum and ammonia, see: Wood J. L., Khatri N. A., Weinreb S. M., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4907-4910.
- 46) Heindel N. D., Chun M. C., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1439-1440.
- 47) Ferry C. W., Buck J. S., Baltzly R., *Org. Synth.*, **22**, 31-34 (1942); Katritzky A. R., Rachwal S., *J. Heterocyclic Chem.*, **31**, 775-779 (1994).
- 48) Kornblum N., *Org. Synth.*, coll. Vol. 3, 295-299.

* 本総説は岐阜薬科大学博士論文(乙第249号)の内容を中心にまとめたものである。