

## 論文内容の要旨

博士論文題目 ヘキサフルオロイソプロピル基を有する置換基を利用した  
新規殺ダニ剤ピフルブミドの創出

氏 名 古谷 敬

(論文内容の要旨)

第一章では、緒言として農薬は安定した農作物の生産に不可欠な存在であることや、農薬探索においてフッ素の利用が進んでいるが、利用される置換基の多くがフッ素やフルオロメチル基等に限定的であることから、今回、大幅に脂溶性を増大でき、また簡便に合成できるヘキサフルオロイソプロピル基を有する置換基を利用した農薬探索研究をおこなうことを述べた。

第二章では、ミトコンドリア複合体Ⅱを阻害することにより殺菌活性を示すカルボキサミド系化合物の4'位にヘキサフルオロイソプロピル基およびその誘導体を導入する展開をおこない、ヘキサフルオロイソプロピル体が殺ダニ活性を示すことを見出した。カルボキサミド系化合物との構造類似性から、本活性はミトコンドリア複合体Ⅱの阻害によりもたらされたものではないかと推察した。

第三章では、既存のカルボキサミド系殺菌剤の酸部位を参考にした合成展開により、フラメトピルの酸部位を有した化合物が高活性を示すことを見出し、その後の環の置換基精査により、より高活性な1,3,5-トリメチルピラゾール体を見出したことを述べた。

第四章では、既存のカルボキサミド系殺菌剤のアニリノ部位を参考にした合成展開により、フルトラニルと同様の分岐構造を有した3'-イソブチル体が高活性を示すことを見出した。

第五章では、既存の殺ダニ剤の構造を参考にアミド基の修飾をおこない、低級アルキルカルボニル誘導体がナミハダミ及びミカンハダニにも高い効果を示すことを見出した。さらに、ヘキサフルオロイソプロピル基類縁体の展開により、耐雨性に優れたピフルブミドを見出すことに成功した。ハダニ由来のミト

コンドリア複合体Ⅱに対してピフルブミドの脱イソブチリル体が低濃度で阻害活性を示したことから、本剤はプロペステイサイドと考えられることを述べた。

第六章では、本剤が既存剤に抵抗性を示すハダニに対し高い効果を示し、圃場試験においても既存剤と同等以上の効果を示したことを述べた。また本剤の殺虫スペクトルはハダニ特異的で、有用昆虫や非標的昆虫にも影響が小さく、各種の安全性試験においても特に問題となる影響はみられなかったことを述べた。

第七章では、本研究の成果について総括した。ヘキサフルオロイソプロピル基を有する置換基は大幅に脂溶性を付与できるだけでなく、2つのトリフルオロメチル基に隣接する炭素部位の置換基変換により微細な物性調節も可能である。本研究においては殺菌活性を示すことが古くから知られているカルボキサミド骨格にこれらの置換基を導入することにより、新規な殺ダニ活性を見出すことに成功し、その後の展開においても、本置換基の改変により耐雨性を改善し、ピフルブミドの創出に成功した。また、ヘキサフルオロイソプロピル基およびその類縁体が様々な探索ステージにおいて利用可能な有用性の高い置換基であることが実証された。今後、本置換基を利用した探索研究が、農薬分野にとどまらず、医薬や動物薬分野への利用拡大が期待される展望を述べた。

氏名	古谷 敬
----	------

(論文審査結果の要旨)

本論文では、ヘキサフルオロイソプロピル基およびその類縁体を利用した探索合成による新規農薬創出を目的とし、以下の結果を得ている。

1. ミトコンドリア複合体Ⅱを阻害することにより殺菌活性を示すことが古くから知られているカルボキサミド系化合物の 4' 位にヘキサフルオロイソプロピル基およびその誘導体を導入する展開をおこない、本展開においてヘキサフルオロイソプロピル体が殺ダニ活性を示すことを見出した。
2. カルボキサミド系化合物との構造類似性から、本活性はハダニのミトコンドリア複合体Ⅱの阻害によるものではないかとの仮説のもと、既存のカルボキサミド系殺菌剤の化学構造を参考とした最適化をおこない、酸部に 1,3,5-トリメチルピラゾール骨格を有し、アミド部位の側鎖として 3' 位にイソブチル基を有する高活性化化合物を見出した。
3. 既存の殺ダニ剤の構造を参考にアミド基の修飾をおこない、アミド基に低級アルキルカルボニルを導入した化合物がナミハダミ及びミカンハダニに高い効果を示すことを見出した。さらに、ヘキサフルオロイソプロピル基類縁体の展開により、耐雨性に優れたピフルブミドの創出に成功した。ピフルブミドはハダニ由来のミトコンドリア複合体Ⅱに対して高濃度でも阻害を示さないが、ピフルブミドの脱アシル体は低濃度で阻害活性を示したことから、プロペスティサイド化により殺ダニ活性向上がもたらされたことを明らかにした。
4. 本剤が既存剤に抵抗性を示すハダニに対し高い効果を示し、圃場試験においても既存剤と同等以上の効果を見出した。またピフルブミドの殺虫スペクトルはハダニ特異的であり、有用昆虫や非標的昆虫にも影響が小さく、各種の安全性試験においても特に問題となる影響はみられなかったが、これらの特長は本剤の作用点レベルの選択性に起因するものと考えられた。

以上のように本論文では、ヘキサフルオロイソプロピル基およびその類縁体を利用する展開から新規殺ダニ剤ピフルブミドを創製した。本置換基は探索初期から後期までのさまざまな探索ステージにおいて利用可能であり、また、医薬や動物薬分野への利用も期待できることから、広く探索創薬分野で大きく貢献すると考えられる。これは創薬化学的、学術的研究として高く評価でき、物質科学への発展に貢献しているものと考えられる。よって、審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めた。