

博士論文

新規殺虫剤ベンズピリモキサンの開発に関する研究

Study on development of a novel insecticide,

benzpyrimoxan

2023年3月

奈良先端科学技術大学院大学

先端科学技術研究科

物質創成科学領域

佐藤英孝

(光反応分子科学研究室)

## 目次

略語集	・・・	3
第一章 緒言		
1-1 農作物の増産と生産性向上	・・・	5
1-2 農薬	・・・	5
1-3 新規農薬に求められる性能	・・・	6
1-4 新規農薬開発のプロセス	・・・	8
1-5 複素環を有する農薬	・・・	9
1-6 ピリミジン環を有する殺虫剤の公開特許	・・・	12
1-7 本研究の目的	・・・	14
1-8 参考文献	・・・	16
第二章 リード化合物の創出		
2-1 序論 シード化合物の創出	・・・	18
2-2 殺虫活性発現に関する考察	・・・	20
2-3 リード化合物の創出	・・・	22
2-4 合成法	・・・	24
2-5 小括	・・・	27
2-6 実験の部	・・・	27
2-7 参考文献	・・・	39
第三章 リンカーの導入検討		
3-1 序論 リード化合物の散布効果持続性	・・・	41
3-2 散布効果持続性向上のための合成戦略	・・・	41
3-3 リンカーの導入	・・・	42
3-4 合成法	・・・	46
3-5 小括	・・・	48
3-6 実験の部	・・・	49
3-7 参考文献	・・・	55
第四章 フェニル基置換基の検討		
4-1 序論	・・・	57
4-2 フェニル基置換基の効果 (1置換)	・・・	57
4-3 フェニル基置換基の効果 (置換位置及び多置換)	・・・	58
4-4 小括	・・・	59
4-5 実験の部	・・・	59

第五章	ピリミジン環 5 位の検討及び全体最適化	
5-1	序論	・・・ 63
5-2	ピリミジン置換基 Y の効果	・・・ 63
5-3	アセタール誘導体の最適化	・・・ 65
5-4	構造活性相関に関する考察	・・・ 66
5-5	合成法	・・・ 67
5-6	小括	・・・ 70
5-7	実験の部	・・・ 70
5-8	参考文献	・・・ 81
第六章	ベンズピリモキサンの作用特性および安全性	
6-1	序論	・・・ 82
6-2	トビイロウンカ野外個体群に対する殺虫活性	・・・ 82
6-3	殺虫スペクトル	・・・ 82
6-4	トビイロウンカに対するステージ別の殺虫活性	・・・ 83
6-5	天敵・有用昆虫に対する影響	・・・ 83
6-6	作用機構	・・・ 84
6-7	哺乳類、鳥類、魚類及び生活環境動植物に対する影響	・・・ 84
6-8	環境に対する影響	・・・ 85
6-9	小括	・・・ 86
6-10	参考文献	・・・ 86
第七章	結論	・・・ 88
	謝辞	・・・ 91
	研究業績リスト	・・・ 92

## 略語集

### Chemistry

Ac	acetyl
AIBN	2,2'-Azobis(isobutyronitrile)
Bn	benzyl
Bu	butyl
<i>c-</i>	<i>cyclo-</i>
ClogP	calculated partition coefficient
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DME	dimethoxyethane
DMEAD	bis(2-methoxyethyl) azodicarboxylate
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DPPA	diphenylphosphoryl Azide
Et	ethyl
Hex	hexane
<i>i-</i>	<i>iso-</i>
logP	partition coefficient
<i>n-</i>	<i>normal-</i>
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
MTBE	methyl tert-butyl ether
Ph	phenyl
Pr	propyl
<i>s-</i>	<i>secondary-</i>
<i>t-</i>	<i>tert-</i>
TEA	triethylamine
Tf	trifluoromethylsulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
Ts	tosyl

**Biology**

EC <sub>50</sub>	50% effective concentration
ErC <sub>50</sub>	50% inhibition growth rate concentration
IPM	integrated pest management
LC <sub>50</sub>	50% lethal concentration
LC <sub>90</sub>	90% lethal concentration
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose
NOAEL	no observed adverse effect level

**Analysis**

NMR	nuclear magnetic resonance
UV	ultra violet

**Formulation**

EC	emulsifiable concentration
WP	wettable powder

## 第一章 緒言

### 1-1 農作物の増産と生産性向上

国際連合食糧農業機関の「世界の食料安全保障と栄養の現状」<sup>1</sup>によると、世界の飢餓人口は2014年から穏やかな増加傾向が続いており、2020年には7,8億人程度と推計されている。また、SDGs目標2では2030年までに飢餓を撲滅することを掲げているが<sup>2</sup>、2030年になっても依然6億6000万人が飢餓に直面しているとの予想もあることから、食料安全保障の基盤となる栄養改善や健康な食生活を実現するため農作物の増産が社会的に喫緊の課題となっている。

農作物増産の手段としては耕地面積の拡大と単位面積当たりの生産性向上の2つの方法が挙げられる。耕地面積についてはこの20年間で拡大が加速しているものの森林減少を招くという側面もあり、更なる拡大はSDGs目標15に掲げる陸の豊かさを守ることに矛盾があり環境保全の観点から適切な方法とは言えない。また、耕地面積の拡大よりも人口増加の方が速いため一人当たりの農地面積は減少しているというのが実情である<sup>3</sup>。よって、農作物増産には、限られた既存の耕作地で如何に効率的に生産するか、即ち単位面積当たりの生産性を向上させる必要がある。1960年代以降、緑の革命など農業の生産性向上に関する様々な取り組みが行われてきており、特に農薬による病害虫・雑草防除は農作物の増産と安定供給において重要な役割を果たしてきた。

### 1-2 農薬

農薬は農薬取締法において、「農作物（樹木及び農林産物を含む。）を害する菌、線虫、だに、昆虫、ねずみ、草その他の動植物又はウイルス（以下「病害虫」と総称する。）の防除に用いられる殺菌剤、殺虫剤、除草剤その他の薬剤（その薬剤を原料又は材料として使用した資材で当該防除に用いられるもののうち政令で定めるものを含む。）及び農作物等の生理機能の増進又は抑制に用いられる成長促進剤、発芽抑制剤その他の薬剤」と定義されている<sup>4</sup>。また、薬剤ではないが害虫を摂食する昆虫や土壌病原菌と拮抗する微生物や雑草を枯殺する植物病原菌なども生物農薬として扱われている。

農作物生産においては、利用したい特定の作物を人為的な環境で単一栽培するため、病害虫や雑草が発生しやすく、一定の収量と品質を維持・確保することは容易ではない。その中で病害虫や雑草を防除するのに有効な手段として利用されているのが農薬である。また、農薬は除草や摘花・摘果など農作業の負担を減らす目的でも利用されている。農薬は他の方法と比べて安定した効果を発揮し使い方も簡便なことから、長年防除手段の主力となっており農作物を生産するうえで必要不可欠な生産資材といわれている<sup>5,6</sup>。

農薬を使用しない場合の損失は、水稻で 20～30%の減収、大豆で 30%以上の減収、病虫害の被害を受けやすいと言われる果樹のリンゴでは 100%近くの減収となるとの報告もあり<sup>7</sup>、これらの結果からも農薬は安定的な農作物生産を支える最も重要な資材の一つであると言える。

### 1-3 新規農薬に求められる性能

これまで多くの農薬が開発され農作物生産に大きな貢献を果たしてきたが、病虫害・雑草の薬剤耐性リスクの低減、人畜・環境に対してより影響の小さい農薬が求められている。また、抵抗性管理のために多様な作用機構を有する農薬のラインナップが必要であり、一方で差し迫った課題として抵抗性個体群に有効な新規な作用機構を有する農薬が必要という事情から、現在でも盛んに新規農薬の研究・開発が続けられている。

新規農薬には、既存の農薬と交差抵抗性を示さないこと、単位面積当たりの使用量が少ないこと、標的以外の生物に対する影響が小さいこと、人畜に対する毒性が低いこと、環境負荷が小さいこと、経済的であることなど種々の性能が求められている<sup>8</sup>。

薬剤抵抗性について殺虫剤を例にとると、国際団体 Crop Life International の下部組織である Insecticide Resistance Action Committee (IRAC, 殺虫剤抵抗性対策委員会) では、殺虫剤抵抗性を「農薬使用基準に準じて使用しても、期待される防除効果を発揮できない現象が繰返し観察される、害虫個体群における感受性の遺伝的変化」と定義している。ある種の害虫への殺虫剤の過剰な使用や不適切な使用を通じて、抵抗性を持った害虫が淘汰され個体群の遺伝子頻度が変化することで抵抗性がもたらされる。また、抵抗性によって殺虫剤の効果が低下するだけでなく構造が類似した剤にも効果の低下が引き起こされることがあり、これは交差抵抗性と呼ばれている。構造が類似した剤は害虫の特定の標的部位を共有しており同じ作用機構となることが多く、標的部位の変化による抵抗性が発達すれば、共通の作用機構を持つ構造が類似した全ての農薬に交差抵抗性を与えるという高いリスクを有する。殺虫剤の抵抗性対策としては、殺虫剤への抵抗性の発達を抑止あるいは遅延させることが必要となるため、特定の作用機構を有する殺虫剤の偏った使用を避けること、即ち異なる作用機構の殺虫剤のローテーションや体系使用が持続可能で効果的な対策と考えられている<sup>9</sup>。このような抵抗性対策は既存農薬の効果を維持するための重要な要素となり得るが、まだ十分とは言えず、既存の農薬と交差抵抗性を示さない新規作用機構を有する新規農薬の創出が常に求められている。

単位面積当たりの使用量が少ない高性能な農薬の要求度は高く、使用量の低減については予てより検討されている。1940～1970年代までは1つの農薬が1ha当たり数百g程度使用されていたものの、1970年代には100～数十gとなり、現在では数gの農薬も生み出されている。農薬は生理活性機能を有しながら環境中に直接放出する化学物質であるため、環境負荷の面からも使用量低減に対する研究は現在でも重要なテ

一マの一つとなっている。さらに、我が国が掲げる『みどりの食糧システム戦略』<sup>10</sup>では、2050年までに化学農薬使用量をリスク換算で50%低減することを目指すこととされていることから、少量で高い効果を示す農薬に関する研究は今後益々重要になるだろうと考えられる。

標的以外の生物に対する影響が小さいこととは、防除対象生物に対してのみ選択的に効果が発揮されるということである。選択性が生じるメカニズムは、主に薬剤が対象とする作用点の有無や親和性の違い、生物種による代謝能の違いが挙げられる。そのため、昆虫・植物・微生物と哺乳動物のように体の構造や生理機能が大きく異なる異種生物間では、選択性の付与は比較的实现しやすい。一方、害虫と天敵や訪花昆虫、蚕などの有用昆虫、作物と雑草といった同種の生物種間での選択性の実現は容易ではないが、新規農薬に望まれる性能としてこれらの選択性が求められている<sup>11</sup>。

初期の農薬はパラコートやパラチオン等、効果に問題は無いものの哺乳類への毒性が高いものが多くあったが、世界各国にて登録要件が厳格化されており、今日では選択性を確保し得る有効成分のみが農薬として登録されている<sup>8</sup>。即ち、農薬として登録を取得するためには、消費者への安全性評価として作物残留によるヒトの健康への影響を検証する必要があり、急性経口毒性試験、1年間反復経口投与毒性試験、発がん性試験や催奇形性試験等、様々な試験を実施しなければならない。更に、家畜への影響も評価する必要がある。また、農薬使用者の安全性については、使用方法によって異なる暴露量も考慮した評価が導入されている<sup>11</sup>。

農薬は環境中に直接放出する化学物質であるため、環境へのリスク評価も必要であり、環境への影響をより小さくすることが求められている。このリスク評価の項目は多岐にわたり、農耕地土壌や河川等の水域の他に、コイ、ミジンコ、ユスリカ、水草等の水産動植物、鳥類、野生ハナバチ類等の陸域の生活環境動植物もリスク評価の対象となる<sup>6</sup>。過去に広く使用されていたDDTや有機塩素系化合物は、安定で分解されにくく環境中での長期残留性等に関する懸念の為、日本を含め多くの国で使用が禁止・制限された<sup>11</sup>。現在では、土壌残留試験での化合物の半減期が一定期間を超えるものについては農薬登録が取得できなくなっており、新規農薬は適当な期間効果を維持しその後速やかに分解されるものとなっている。

農作物は安価に生産されることが求められているため、農業生産資材の一つである農薬も安価で経済的であることが要求されている。

近年では、人の健康へのリスクと環境への負荷を軽減するための概念として、化学農薬に過度に依存しない総合的病害虫・雑草管理 (integrated pest management, IPM) への転換が国際的に提唱されている。農林水産省の総合的病害虫・雑草管理の実践指針によると、「総合的病害虫・雑草管理とは、利用可能なすべての防除技術を経済性を考慮しつつ慎重に検討し、病害虫・雑草の発生増加を抑えるための適切な手段を総合的に講じるものであり、これを通じ、人の健康に対するリスクと環境への負荷を軽減、あるいは最小の水準にとどめるものである。また、農業を取り巻く生態系の攪乱を可能な限り抑制することにより、生態系が有する病害虫及び雑草抑制機能を可能な限り



活用し、安全で消費者に信頼される農作物の安定生産に資するものである。」と定義されている<sup>12</sup>。IPMの実践に当たっては①抵抗性品種の導入や土着天敵等の生態系が有する機能を可能な限り活用することにより、病虫害・雑草の発生しにくい環境を整えること、②防除の要否及びそのタイミングを可能な限り適切に判断すること、③防除が必要と判断された場合には病虫害・雑草を適切な手段により防除すること、が基本となっており、経済性も考慮しつつ人の健康に対するリスクと環境への負荷を軽減することができるものと考えられる。IPMで用いられる防除方法には、害虫を捕食するカブリダニなどの捕食性天敵等による生物的防除も含まれているため、生物的防除の効果を打ち消すような天敵昆虫に影響のある化学農薬はIPM体系下での使用は限定的になってしまう。そのため、新規農薬には天敵にも高い安全性を持ちIPMに適合可能な性能を有することも重要視されている。

以上のように、新規農薬には、既存の農薬と交差抵抗性を示さず単位面積当たりの使用量が少ないことに加え、人畜のみならず非標的生物や環境に対してもより安全であることが求められる。これらの要求性能は社会環境の変化による影響も受けながら年々増加している。

#### 1-4 新規農薬開発のプロセス

新規農薬開発のうち開発候補化合物を選抜するまでの探索フェーズは、リードとなるリード化合物を探し出す探索ステージ、リード化合物の構造を最適化し効果や安全性などの面で優れた開発候補化合物へと導くリード最適化ステージに大別される。

探索ステージでは、まず、リード化合物となり得る生理活性物質を探索することから始まる。これまでに検討されてきたリード化合物の発見手段としては、天然の生理活性物質の誘導化、既存の農薬やその類縁体の化学構造と生理活性の関係を基にしたアプローチ、ランダムスクリーニングからの選抜、作用点情報に基づいた合理的分子設計、などが挙げられる<sup>13</sup>。

リード最適化ステージでは、リード化合物の化学構造をもとに合成した多数の誘導体の効果と安全性の評価を行い、誘導体の構造と生物活性・安全性の相関を解析しながら分子設計と評価を繰り返すことにより開発候補化合物が選抜される (Fig. 1-1)。

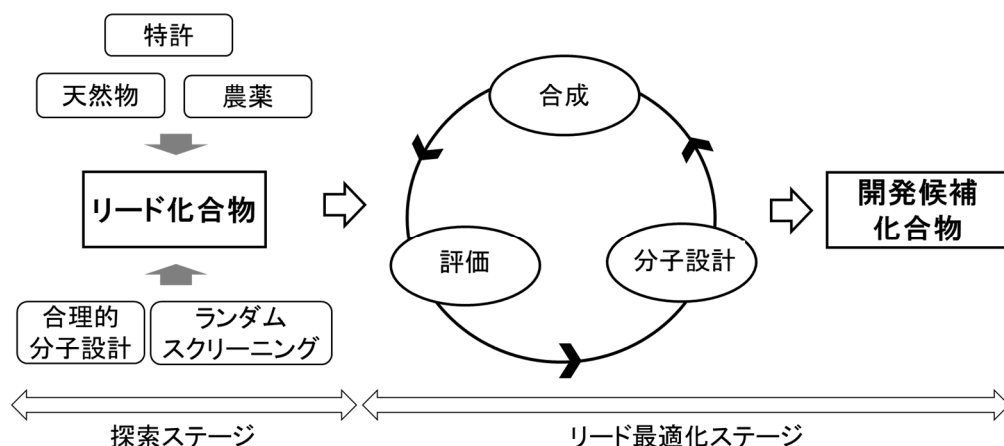


Fig.1-1. 開発候補化合物を選抜するまでの探索フェーズにおけるプロセス

### 1-5 複素環を有する農薬

複素環化合物は生体分子との種々の相互作用によって多様な薬理作用を発現し、その性質から自然界において生体の維持という複雑な機構を保つ上で極めて重要な役割を担っている。それゆえ、多数の天然物や生体分子、医薬品などに見られる構造である。特に、ピリジンやピリミジン類は最も重要な複素環の一つであり、天然アルカロイドや抗生物質の骨格を構成しており医薬品などとして多く利用されてきた<sup>14</sup>(Fig. 1-2)。

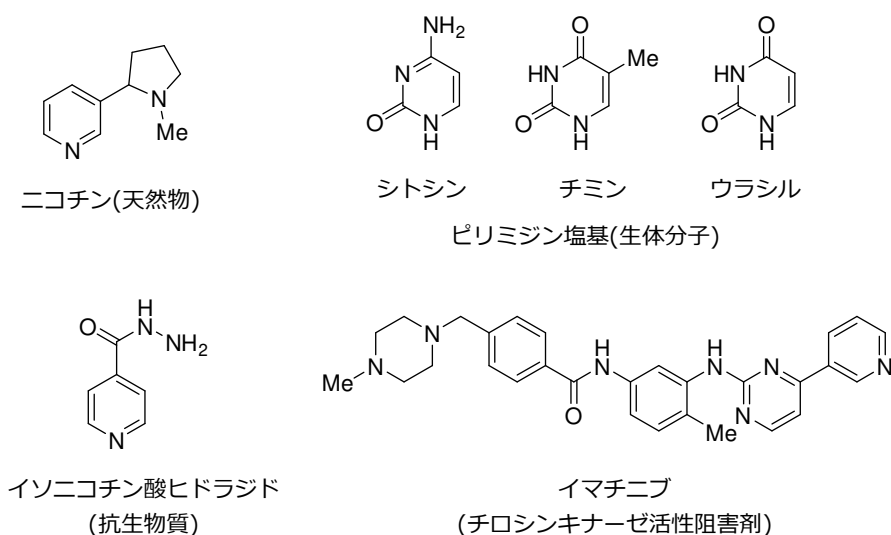


Fig.1-2. 含複素環天然物、生体分子、医薬品の例

農薬の分野においても複素環は重要であり、特に近年上市されている農薬は、殺虫剤、殺菌剤、除草剤問わず、ほぼ全てと言ってよいほどの高い確率で複素環が含まれている<sup>15</sup>。含複素環農薬の特徴としては複素環を有していない既存剤よりも高性能な

事が挙げられ、農薬の使用量の削減や省力化などに貢献している (Fig. 1-3)。

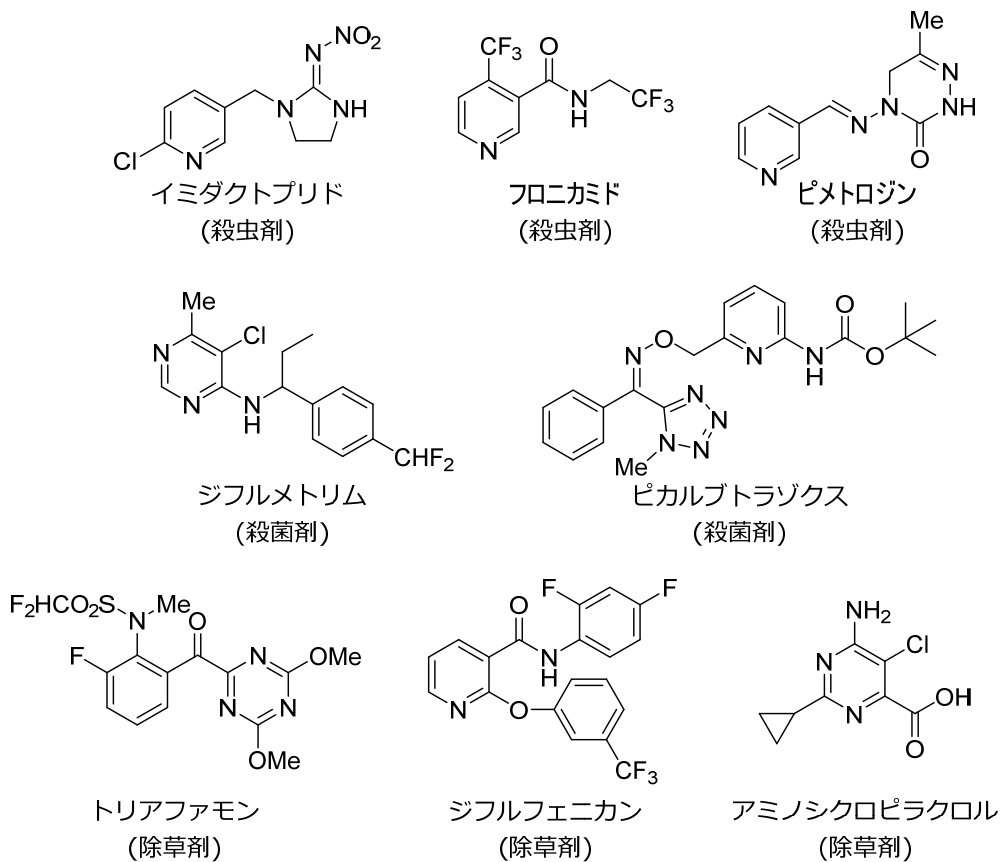


Fig.1-3. 含複素環農薬の例

ベンゼン環からピリジン環への変換により、性能が向上した例や毒性が軽減した例が報告されているので以下に紹介する。

フルアジホップブチルは広葉作物栽培畑の一年生及び多年生のイネ科雑草の防除に使用されている除草剤である。本化合物の構造活性相関研究では、ピリジン環とベンゼン環の比較がなされており、生体内での薬剤の輸送にピリジン環が寄与していることが示唆されている (Fig. 1-4) <sup>16</sup>。

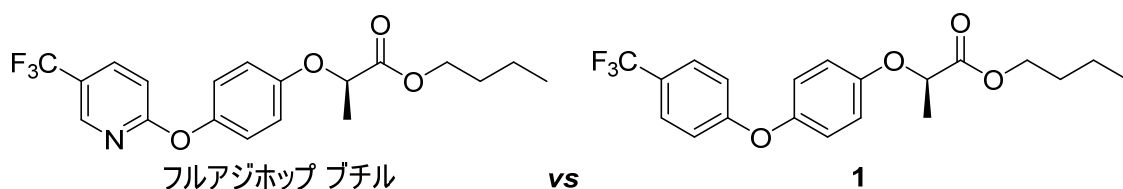


Fig.1-4. フルアジホップブチルと対応するフェニル体との比較

脱共役剤は電子伝達酵素と ATP 合成酵素とのプロトンを介した共役反応を切断する薬剤であり、ミトコンドリア内膜の脂質層でプロトン輸送体として働くために適度な酸性度が求められる。フルアジナムは化合物 **2** の置換フェニル基をピリジン環に変換することで至適な酸性度を実現している<sup>17</sup>。脱共役剤は全ての生物に共通の ATP 生産メカニズムを阻害することから、哺乳類への毒性も高いと思われていたが、フルアジナムの毒性は低いことが分かっている。フルアジナムは電子求引基の効果でグルタチオン抱合を受けやすく、抱合されたのちは分子全体の疎水性が減少しミトコンドリア内膜へ移行できずその活性を失うものと考えられている (Fig. 1-5)。

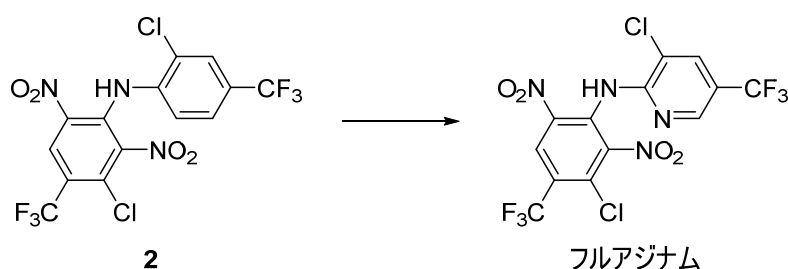


Fig.1-5. ピリジン環導入によるフルアジナムの創出

ピリダリルはチョウ目、アザミウマ目の害虫に高い防除効果を示す殺虫剤である。探索ステージでの検討において、ファーストリード **3** の末端ベンゼン環への置換基導入は殺虫活性向上に寄与することが分かったが、その中の高活性化合物である化合物 **4** でも十分な活性ではなかった。またベンゼン環ではその他の部位の変換が困難であった。そこで、ベンゼン環をピリジン環に変換したところ、殺虫活性の保持されたセカンドリード **5** が見出された。ピリジン環への変換は合成的にも有利に働き、その構造は最終物であるピリダリルにも維持されている<sup>18</sup> (Fig. 1-6)。

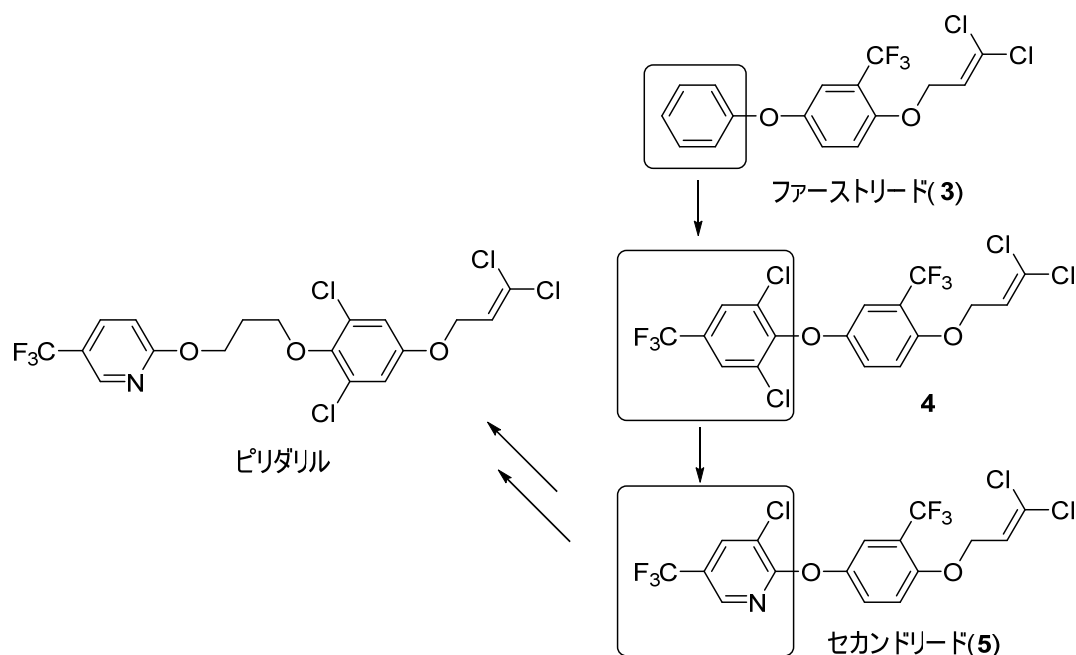


Fig.1-6. ピリダリルの探索経緯

以上の通り、複素環を有する農薬に関しては殺虫剤、殺菌剤、除草剤それぞれで非常に多くの成功例がある。これらの含複素環農薬の作用機構は一様でなく多岐に亘っていることから、複素環は農薬にとって重要な構造として今後も利用されていくものと考えられる。特にピリジン又はピリミジン誘導体に関しては、多くの生理活性物質が知られており合成法の研究も進んでいることから、新規農薬開発の探索ステージ及びリード最適化ステージ両面において重要な役割を担うことが期待されている。

#### 1-6 ピリミジン環を有する殺虫剤の公開特許

農薬として上市には至っていないものの、ピリミジン環を有する化合物の特許は多数公開されており、以下に幾つかの例を紹介する。

1993年に公開されたヘキスト社の殺虫・殺菌剤特許には、一般式 **6** で表される化合物がうどんこ病、赤さび病、ナミハダニ、マメアブラムシ、ナガカメムシ等に対して活性を示すことが記載され、化合物 **7**、**8** 等の構造が開示されている<sup>19</sup>。本系統はヘキスト社以外にも広く合成展開され、 $R^2$ 、 $R^3$  への置換基導入が活性発現に重要であり、ピリミジン環4位の置換基はフェネチルオキシ基のほか、フェネチルアミノ基等でも高い活性を示すことが知られている (Fig. 1-7)。

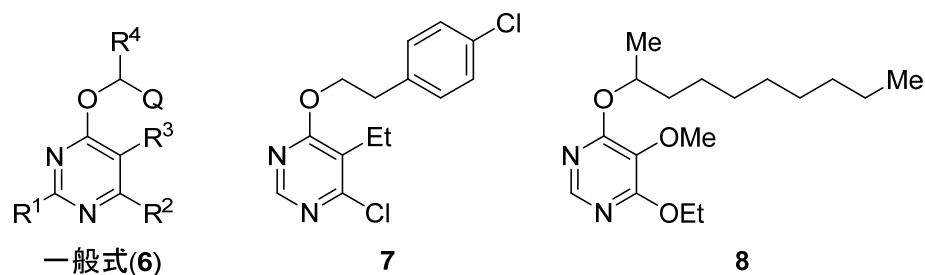


Fig.1-7. WO1993/06091 の一般式と化合物例

BASF 社の殺虫剤特許には、一般式 **9** で表される化合物がマメアブラムシ、コウチュウ目、ナミハダニ等に対して活性を示すことが記載され、化合物 **10**、**11** 等の構造が開示されている<sup>20</sup>。本系統の構造的特徴は、ピリミジン環の 4 位にフェニル基、2 位または 6 位にフェニルオキシ基を有している点である (Fig. 1-8)。

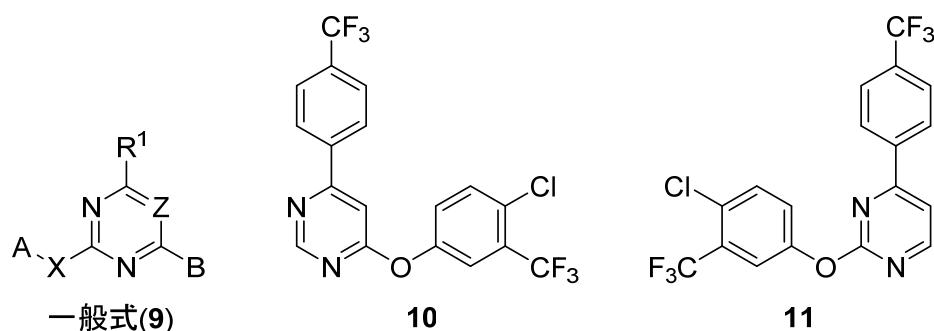


Fig.1-8. US2002/045634 の一般式と化合物例

住友化学株式会社の殺虫剤特許には、一般式 **12** で表される化合物がワタアブラムシ、ミカンキイロアザミウマ、シルバーリーフコナジラミ、トビイロウンカに活性を示すことが記載され、化合物 **13**、**14** 等の構造が開示されている<sup>21</sup>。本系統の構造的特徴は、ピリミジン環の 4 位にアルキニルオキシ基、6 位にフェノキシ基やアミノ基等多様な置換基が許容される点である (Fig. 1-9)。

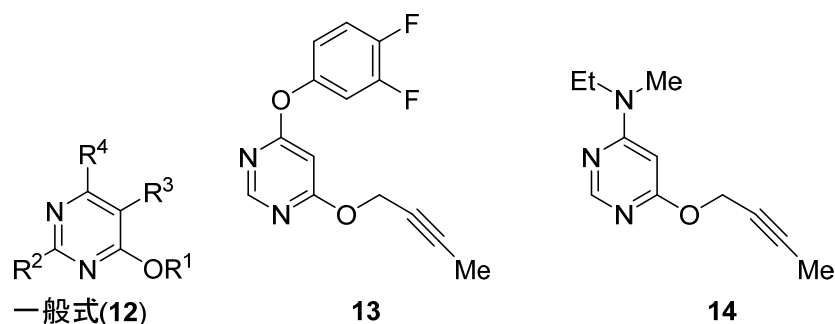


Fig.1-9. WO2002/ 024663 の一般式と化合物例

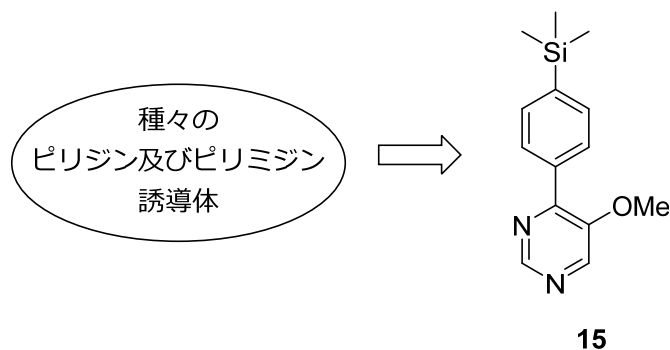
ピリミジン環を有する化合物の特許を以上に示したが、これらはその殺虫スペクト

ルと置換基傾向に大きな違いがあり異なる作用機構を有することが示唆される。このようなシンプルな構造であるにも関わらず多様な生物活性を示すことから、ピリミジン誘導体には新たなリード化合物がまだ眠っている可能性があると考えられる。また、いずれの特許化合物もピリミジン環の 2,4 位置換体または 4,6 位置換体であり、ピリミジン環 1 位窒素原子の両隣の炭素原子に置換基が導入されている。このことから、ピリミジン環 2,6 位無置換体の合成展開によるリード化合物発見が期待される。

## 1-7 本研究の目的

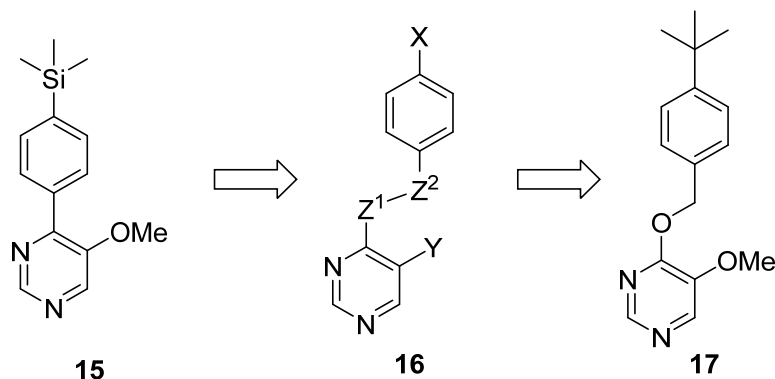
これまで多くの農薬が開発され農作物生産に大きな貢献を果たしてきたが、農薬に求められる性能が年々増加していることから、現在でも盛んに新規農薬の研究・開発が続けられている。また、複素環を有する農薬は非常に多く、含複素環農薬の探索研究も盛んにおこなわれているが、多様な生物活性を示すピリミジン誘導体に展開の余地が残されている。そこで、本研究はピリミジン環を有する新規農薬探索を目的とする。

第二章では、種々のピリジン及びピリミジン誘導体の変換を行い、見出された化合物 **15** が水稻栽培における重要害虫であるトビイロウンカの幼虫に対し高い殺虫活性を示したことについて述べる (Scheme 1-1)。



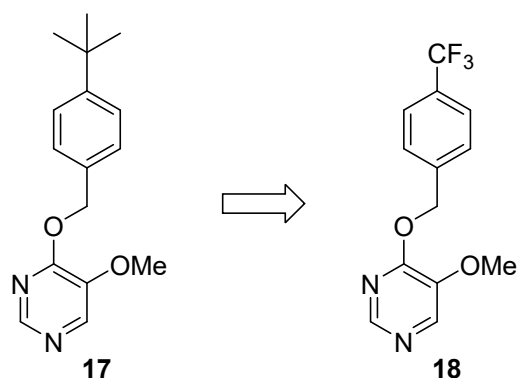
Scheme 1-1. リード化合物 **15** の創出

第三章では、第二章で見出されたリード化合物 **15** の散布効果持続性に課題が認められた事とその原因が化合物の安定性にあると推察し一般式 **16** による課題解決へ取り組んだこと、及び光安定性が改善されたオキシメチレン基を有する化合物 **17** を見出したことについて述べる (Scheme 1-2)。



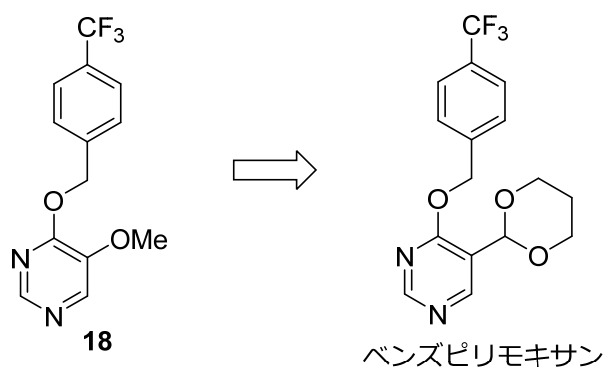
Scheme 1-2. 一般式 **16** による課題解決と化合物 **17** の創出

第四章では、第三章で見出されたオキシメチレン基を有する化合物 **17** のフェニル基の置換基精査をおこなったことについて述べる (Scheme 1-3)。



Scheme 1-3. 化合物 **18** の創出

第五章では、第四章で見出されたトリフルオロメチルベンジルオキシ基を有する化合物 **18** のピリミジン環への環状置換基導入により散布効果の持続性が大きく向上し、ベンズピリモキサンを見出すことに成功したことについて述べる (Scheme 1-4)。



Scheme 1-4. ベンズピリモキサンの創出

第六章では、ベンズピリモキサンの生物性能について紹介する。ベンズピリモキサ



ンは既存剤に対し抵抗性を発達させたウンカ類の個体群にも高い効果を示し、また、有用昆虫や天敵等の非標的生物に対する影響が小さく、哺乳類や自然環境に対する安全性試験においても特に問題となる影響が見られなかったことについて述べる。

第七章では、結論として、ピリミジン環を有する化合物の誘導により実用的な殺虫剤であるベンズピリモキサンを見出せたこと、本作用機構で初めてとなる詳細な構造活性相関の解析研究及び化合物の構造と安定性に関する研究の重要性について述べる。

## 1-8 参考文献

1. The State of Food Security and Nutrition in the World 2021.
2. 外務省 SDGs プラットフォーム.  
<https://www.mofa.go.jp/mofaj/gaiko/oda/sdgs/index.html>
3. 国際農研ホームページ.  
<https://www.jircas.go.jp/ja/program/proc/blog/20220308#:~:text=2019%E5%B9%B4%E3%81%AE%E4%B8%96%E7%95%8C%E3%81%AE,102%20Mha%E5%A2%97%E5%8A%A0%E3%81%97%E3%81%BE%E3%81%97%E3%81%9F%E3%80%82>
4. 農薬取締法第二条第一項.
5. 農薬工業会ホームページ.  
<https://www.jcpa.or.jp/>
6. 農薬概説. 2022, 日本植物防疫協会.
7. 病害虫と雑草による農作物の損失. 2008, 日本植物防疫協会.
8. 松中昭一. 日本における農薬の歴史. 2002, 学会出版センター.
9. IRAC(Insecticide Resistance Action Committee)ホームページ.  
<https://irac-online.org/>
10. みどりの食料システム戦略トップページ (農林水産省) .  
<https://www.maff.go.jp/j/kanbo/kankyo/seisaku/midori/>
11. 宮川恒, 田村廣人, 浅見忠男 編著. 新版 農薬の科学. 2019, 朝倉書店.
12. 総合的病害虫・雑草管理 (IPM) 実践指針 (農林水産省) .  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/syokubo/gaicyu/g\\_ipm/](https://www.maff.go.jp/j/syouan/syokubo/gaicyu/g_ipm/)
13. 実光穰, 河村伸一. 新農薬探索のための複素環化合物の合成法開発研究, 日本農薬学会誌, **33**, 181-189 (2008).
14. 柴崎正勝, 赤池昭紀, 橋田充 監修. 化学構造と薬理作用. 2010, 廣川書店.
15. Stephane Jeanmart, Andrew J. F. Edmunds, Clemens Lamberth, Mertin Pouliot. Synthetic approaches to the 2010 – 2014 new agrochemicals. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **24**, 317-341(2016).
16. Takahiro Haga, Kan-ichi Fujikawa, Nobuyuki Sakashita, Ryuzo Nishiyama. 除草剤フル

- アジホップの開発. *Journal of Pesticide Science*, 12, 311-325(1987).
17. Adam Burriss, Andrew JF Edmunds, Daniel Emery, Roger G Hall, Oliver Jacob and Jurgen Schaetzer. The importance of trifluoromethyl pyridines in crop protection. *Pest Management Science*, 74, 1228(2017).
  18. 坂本典保, 梅田公利. 新規殺虫剤ピリダリルの創製. *ファインケミカル*, 32, 35-44 (2003).
  19. Rainer Preuss, Gerhard Salbeck, Wolfgang Schaper, Peter Braun, Werner Knauf, Burkhard Sachsem Anna Waltersdorfer, Manfred Kern, Peter Lümmer. Substitued 4-alkoxypyrimidines, a process for preparing the same, agents containing the same and their use as pest control agents. PCT 国際特許公報, WO1993/06091 (1993).
  20. William Wood, Linda Fleming, Salvator Cuccia. Use of aryl-substituted pyrimidines as insecticidal and acaricidal agents. 米国特許公報, US2002/0045634 (2002).
  21. Hajime Mizuno, Noriyasu Sakamoto, Yoshiharu Kinoshita. Pyrimidine compounds and their use, PCT 国際特許公報, WO2002/ 024663 (2002).

## 第二章 リード化合物の創出

### 2-1 序論 シード化合物の創出

複素環化合物、特にピリミジン誘導体がシンプルな構造にも関わらず多様な生物活性を示すことに着目し、新規農薬創出の探索研究を開始することとした。農薬におけるピリミジン誘導体の公開特許公報について調査したところ、第一章で述べた通りピリミジン環の 2,4 位置換体又は 4,6 位置換体の報告例が多いことが分かった。このことから、ピリミジン環 2,6 位無置換体、即ちピリミジン環 1 位窒素原子の両隣の炭素原子に置換基が導入されていない 4,5 位置換体にも生物活性が期待できることから合成展開をおこなった (Fig. 2-1)。

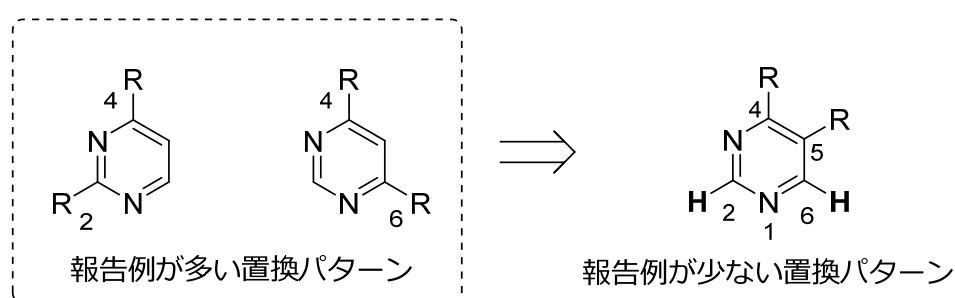


Fig. 2-1. ピリミジン誘導体の置換パターン

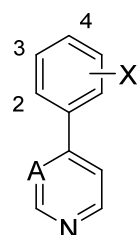
ピリミジン環 4 位へ置換フェニル基を導入した化合物をデザイン・合成生物評価をおこなった結果、トリフルオロメトキシフェニルピリミジン **19a** が水稻害虫であるトビイロウンカの 3 齢幼虫に対して効果を示すことが判明した (Table 2-1)。そこで、周辺化合物 **19b**~**19d** を合成したところ、同様にトビイロウンカに対する殺虫活性が認められ、フェニルピリミジン誘導体が系統立って殺虫活性を示すことが明らかとなった。これらの化合物を処理したトビイロウンカの幼虫は脱皮時に死亡したが、その作用症状はブプロフェジン<sup>1</sup>のような既存の脱皮阻害剤とは異なった。このことから、本化合物群は新規の作用機構を有するウンカ防除剤のシードとなり得ると考えた。

トビイロウンカは日本、中国、インド、東南アジアの水稻栽培における最も重要な害虫の一つで、イネ株元の葉鞘部から養分を吸汁してイネを枯らすという被害をもたらす。被害株は枯れて株元からよじれたように倒れ、被害を受けた水田は坪単位でイネが枯れ深刻な経済的損害を与える<sup>3</sup>。これまで多くのウンカ防除剤が開発・上市されてきたが、既存剤への抵抗性の発達が大きな問題となっており、既存剤に対して感受性が低下したトビイロウンカにも有効な新規作用機構を有する防除剤が常に求められている分野である。

フェニルピリミジン誘導体の構造変換の可能性を探るためピリミジン環の代替として合成したピリジン体 **20a**~**20d** にも概ね同等の殺虫活性が認められた。また、ピリジン体とピリミジン体いずれにおいても、フェニル基の置換基としてはある程度嵩

高い脂溶性基が高活性であった。高活性を示したトリメチルシリル体 **20d** を用いて置換位置の検討をおこなったところ、殺虫活性は3位置換体 **20e** が低下、2位置換体 **20f** が大幅低下という結果となり、置換位置は4位が好ましいことが明らかとなった。一方、無置換体 **20g** にも殺虫活性は認められたが置換体と比べるとその殺虫活性は低いものだった。

Table 2-1. ビアリアル誘導体のトビイロウンカに対する試験結果



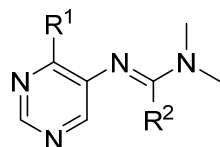
化合物	A	X	トビイロウンカ3齢幼虫
			LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)
<b>19a</b>	N	4-OCF <sub>3</sub>	3-10
<b>19b</b>	N	4-O- <i>i</i> -Pr	0.3-1
<b>19c</b>	N	4- <i>t</i> -Bu	1-3
<b>19d</b>	N	4-TMS	0.1
<b>20a</b>	CH	4-OCF <sub>3</sub>	1-3
<b>20b</b>	CH	4-O- <i>i</i> -Pr	1-3
<b>20c</b>	CH	4- <i>t</i> -Bu	1-3
<b>20d</b>	CH	4-TMS	0.3-1
<b>20e</b>	CH	3-TMS	3-10
<b>20f</b>	CH	2-TMS	>500
<b>20g</b>	CH	H	30-100
ブプロフェジン	-	-	0.3-1

並行してフロニカミド<sup>2</sup>のような4,5位置換タイプについて、種々検討を行っていたところトビイロウンカの幼虫に対して殺虫活性を示すアミジン誘導体 **21a** 及び **21b** を見出した (Table 2-2)。これらの化合物を処理したトビイロウンカの幼虫は脱皮時に死亡し、その作用症状はビアリアル誘導体と同じであった。このことからビアリアル誘導体とアミジン誘導体と同じ作用機構であると仮定し、二つの構造を重ね合わせた化合物 **22a** 及び **22b** をデザイン・合成した。その結果、重ね合わせた化合物についてもトビイロウンカの幼虫に対する殺虫活性が認められ、その作用症状も同じであった。

本化合物群の作用症状は既存剤とは異なることから新規の作用機構を有することが期待され、トビイロウンカ防除剤のシード化合物として有望であると考えた。以上

から、ビアリアル誘導体をシード化合物、トビイロウンカ防除剤を探索のターゲットとして研究を進めることにした。

Table 2-2. アミジン誘導体のトビイロウンカに対する試験結果



化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	トビイロウンカ3齢幼虫 LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)
<b>21a</b>	CF <sub>3</sub>	H	30-100
<b>21b</b>	CF <sub>3</sub>	Me	3-10
<b>22a</b>	4-OCF <sub>3</sub> -Ph	H	1-3
<b>22b</b>	4-OCF <sub>3</sub> -Ph	Me	30-100

## 2-2 殺虫活性発現に関する考察

シード化合物 **19a** は既存剤とは異なる新規な作用機構を有すると推察されたため、本格的な探索研究を進める前に殺虫活性発現に必要な部位の調査をすることが重要であると考えた。シード化合物 **19a** と化合物 **22a** に共通する部位はピリミジン環 2,6 位が無置換であることから、1 位窒素原子に着目し化合物 **23**、**24**、及び **25** を合成し化合物 **22a** と殺虫活性を比較したところ、化合物 **23** 及び **24** はトビイロウンカに対する殺虫活性を示さず、また窒素原子を含まない化合物 **25** も殺虫活性を示さなかった。この結果から、殺虫活性発現には 1 位窒素原子が必須であり、且つ、両隣に置換基がなく空間が必要であることが重要であると考えられた (Fig. 2-2)。

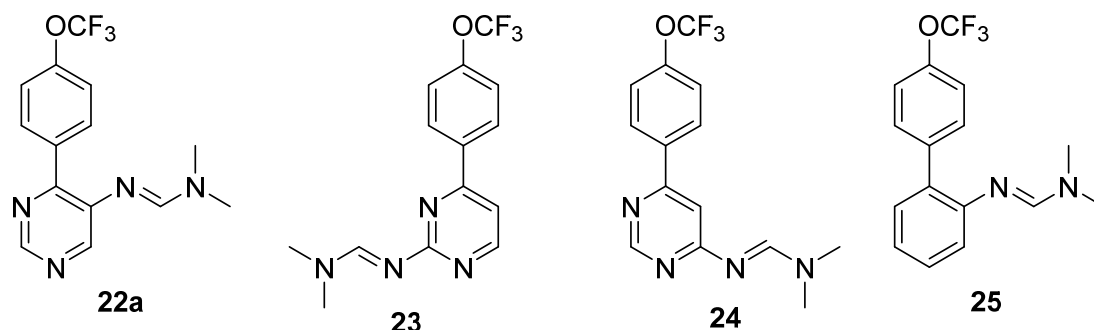


Fig. 2-2 殺虫活性発現部位の調査

昆虫の脱皮・変態が正常に進行するためには、脱皮ホルモン (エクジステロイド)

濃度が上昇し、最高濃度に達した後は速やかに濃度を下げて作用系の活性を落とさなくてはならないことが知られている<sup>4</sup>。本化合物群はトビイロウンカの幼虫に対して脱皮阻害作用を示すことから、脱皮ホルモンの生合成経路で重要な役割を持つ何れかの酸化酵素シトクロム P450 による反応を阻害し、脱皮ホルモンの生成もしくは分解に関与している可能性が考えられた。農薬分野におけるシトクロム P450 阻害剤としては、ラノステロールの C14 位の脱メチル化反応を阻害するアゾール系殺菌剤が知られている。その阻害機構は、アゾール系殺菌剤の複素環内窒素原子が C14 位の脱メチル化反応の酵素の活性中心であるポルフィリン環のヘム鉄原子と配位結合するために酸素原子がヘム鉄と配位できなくなり、14 位のメチル基が酸化されなくなると推定されている。そのため、阻害中心として作用する環内窒素原子を含む複素環と疎水的相互作用する置換基との多様な組み合わせが可能であり、多くの誘導体が開発されている (Fig.2-3, 4)<sup>5,6</sup>。本化合物群の場合も作用症状と活性発現にピリミジン環 1 位窒素原子が必須であることから、シトクロム P450 を阻害している可能性が考えられた。そのため、ピリミジン環 1 位窒素原子を活性中心と仮定し、疎水性領域及び水素結合又はイオン結合領域に適合する置換基を探索していくこととした。

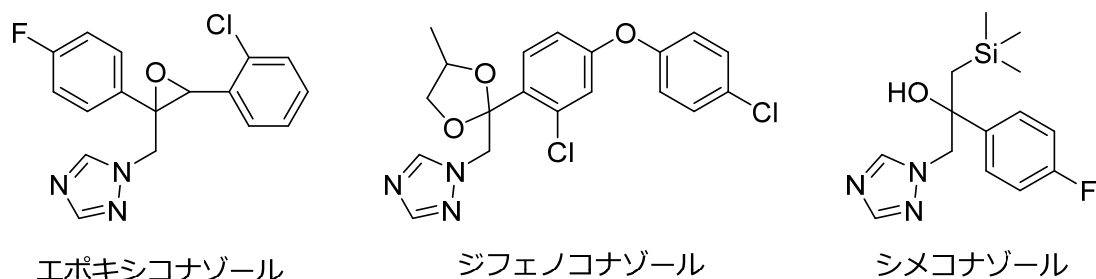


Fig. 2-3 アゾール系殺菌剤の例

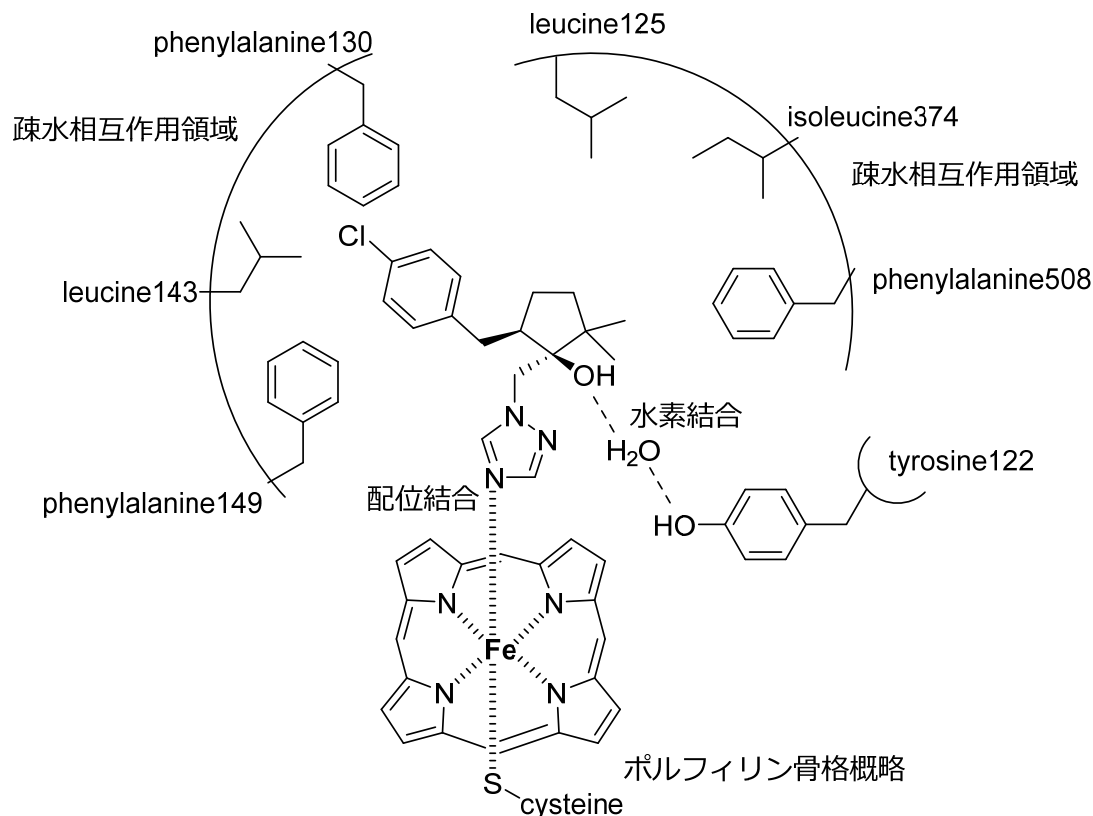


Fig. 2-4 灰色かび病菌 CYP51 とメトコナゾールの相互作用<sup>6</sup>

### 2-3 リード化合物の創出

殺虫活性を向上させるべくフェニルピリミジン骨格に構造を固定し周辺展開を実施した (Table 2-3)。以後の検討においては、多くの農薬の分子量が 150~500 程度であることから分子量 600 以下の化合物をデザインした。また、農薬の登録申請<sup>7</sup>において、化合物の *n*-オクタノール/水分配係数 (logP) が 3.5 以上である場合には生物濃縮性の試験成績の提出が求められる。さらに、土壌残留試験において有効成分等の推定半減期が 100 日を超える場合には後作物残留試験成績の提出が求められる。脂溶性の大きな化合物には上述の試験が追加で必要となり評価期間や開発費用が増大する恐れがあるため、脂溶性を極端に大きくする化合物デザインは行わないこととした。

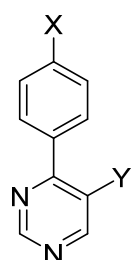
ピリミジン環置換基 Y は水素原子とアミジニル基という全く異なる構造でも殺虫活性を示したことから許容が広いことが予想された。水素原子の等価体で電子求引基でもあるフッ素原子を導入した化合物 **26a** は無置換体 **19a** 対比で殺虫活性が低下した。電子供与性基であるメチル基、メチルチオ基、メトキシ基を導入した化合物 **26b** ~ **26d** は高い殺虫活性を示し、特にメトキシ体 **26d** がシード化合物 **19a** に優る殺虫活性を示した。

続いて、Y をメトキシ基に固定し、フェニル基置換基 X を検討した。無置換体 **27a** 及びフッ素体 **27b** は殺虫活性が低下した。トリフルオロメチル体 **27c** 及びターシャリ

ーブチル体 **27d** は、トリフルオロメトキシ体 **26d** と同等以上の殺虫活性を示した。X は嵩高い脂溶性基が高活性であり、これはビアリアル誘導体と同様の傾向であった。中でもトリメチルシリル体 **15** は既存剤であるブプロフェジンに優る高い殺虫活性を示した。以上から、化合物 **15** をリード化合物として選抜し高次試験を実施することとした。

一方、ピリジン誘導体の殺虫活性を確認したところ、ターシャリーブチル-メトキシピリジン体 **27d'** も高い殺虫活性を示すことが分かった。ピリジン誘導体はピリミジン誘導体と比べ遜色ない殺虫活性を示したものの、出発原料が入手容易ではないことから経済的ではなく、また、水酸基の導入には濃硫酸/還流条件を必要とするため許容されるフェニル基の置換基が限定されるという不利な点を有していた<sup>8</sup>。新規農薬には経済的であることも求められるため、ピリジン誘導体よりも経済的であると考えられるピリミジン誘導体を中心に化合物をデザインし検討を進めることとした。

Table 2-3. フェニルピリミジン骨格のトビイロウンカに対する試験結果



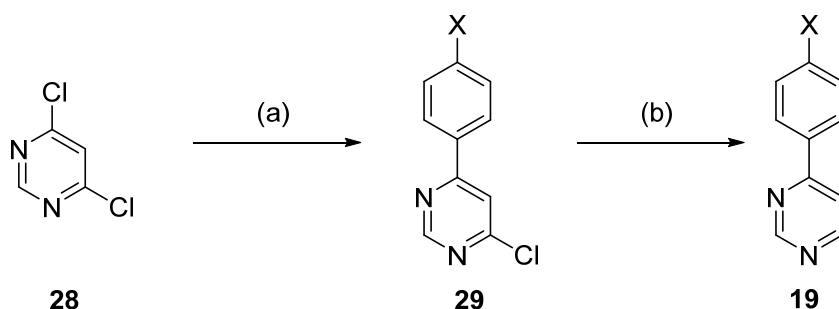
化合物	X	Y	トビイロウンカ3齢幼虫
			LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)
<b>19a</b>	OCF <sub>3</sub>	H	3-10
<b>22a</b>	OCF <sub>3</sub>		1-3
<b>26a</b>	OCF <sub>3</sub>	F	30-100
<b>26b</b>	OCF <sub>3</sub>	Me	3-10
<b>26c</b>	OCF <sub>3</sub>	SMe	0.3-1
<b>26d</b>	OCF <sub>3</sub>	OMe	0.3
<b>27a</b>	H	OMe	30-100
<b>27b</b>	F	OMe	30-100
<b>27c</b>	CF <sub>3</sub>	OMe	0.3-1
<b>27d</b>	<i>t</i> -Bu	OMe	0.1-0.3
<b>15</b>	TMS	OMe	0.03-0.1
<b>27d'</b> *	<i>t</i> -Bu	OMe	0.3
ブプロフェジン	-	-	0.3-1

\*:ピリミジン環をピリジン環に変換した誘導体



## 2-4 合成法

4,6-ジクロロピリミジン(28)とフェニルボロン酸の鈴木・宮浦クロスカップリング反応によりクロロフェニルピリミジン体 30 とした後、水素とパラジウム炭素を用いた還元反応にて塩素原子を除去することにより、化合物 19 を合成した (Scheme 2-1)。



Reagents and conditions: (a)  $\text{XPhB(OH)}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  /  $\text{MeCN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , reflux  
(b)  $\text{H}_2$ ,  $\text{NaOAc}$ , 5% $\text{Pd/C}$  /  $\text{EtOH}$ , r.t.

Scheme 2-1. 化合物 19 の合成法

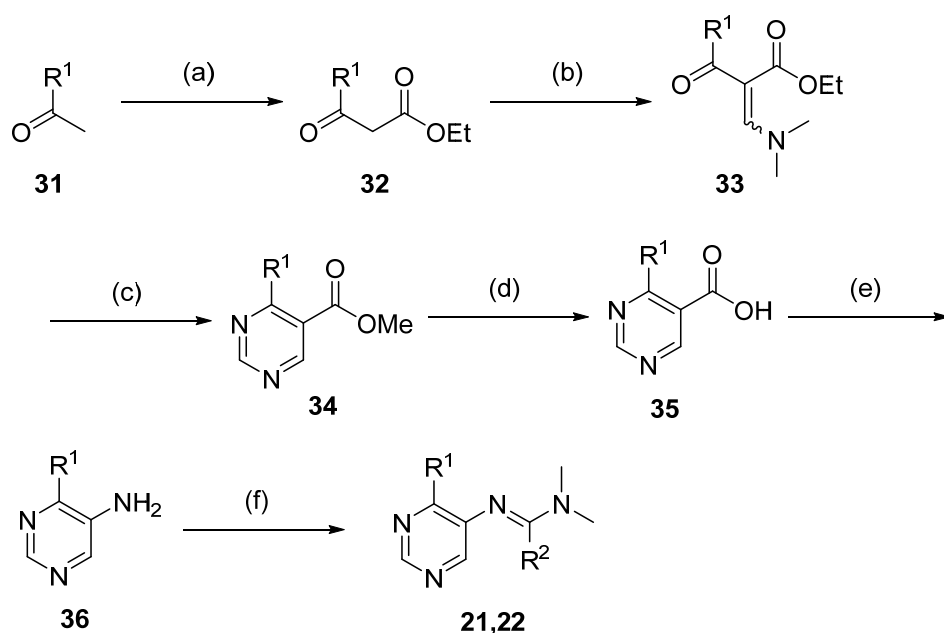
4-ブロモピリジン塩酸塩 30 とフェニルボロン酸の鈴木・宮浦クロスカップリング反応により、化合物 20 を合成した (Scheme 2-2)。



Reagents and conditions: (a)  $\text{XPhB(OH)}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  /  $\text{DME}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , reflux

Scheme 2-2. 化合物 20 の合成法

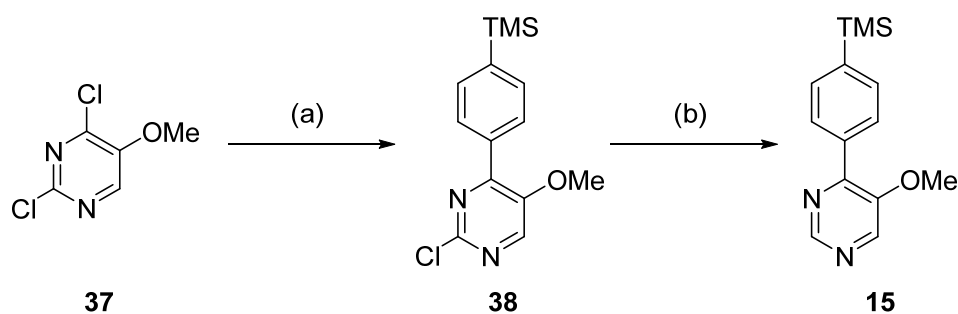
アセチル体 31 を炭酸ジエチルとの反応により 1,3-ケトエステル体 32 を合成し、*N,N*-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタールにより増炭シアミノアクリル酸体 33 とした後、塩基性条件下、ホルムアミジンと環化反応をおこなうことによりエステル体 34 を得た。エステル体 34 を加水分解後、クルチウス転位によりアミノ体 36 とした後、*N,N*-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール又は *N,N*-ジメチルアセトアミド-ジメチルアセタールと反応させることにより、化合物 21 又は 22 を合成した (Scheme 2-3)。



Reagents and conditions: (a)  $\text{CO}(\text{OEt})_2$ ,  $\text{NaH}$  / THF, r.t. (b) *N,N*-dimethylformamide-dimethylacetal, reflux (c) formamidine acetate,  $\text{NaOMe}$  / MeOH, reflux (d)  $\text{LiOH}$  / THF,  $\text{H}_2\text{O}$ , r.t. (e) DPPA, TEA / *t*-BuOH, reflux (f) *N,N*-dimethylformamide-dimethylacetal or *N,N*-dimethylacetamide-dimethylacetal, reflux

Scheme 2-3. 化合物 **21**、**22** の合成法<sup>9</sup>

2,4-ジクロロ-5-メトキシピリミジン(**37**)と 4-トリメチルシリルフェニルボロン酸の鈴木・宮浦クロスカップリング反応によりクロロフェニルピリミジン体**38**とした後、水素とパラジウム炭素を用いた還元反応にて塩素原子を除去することにより、リード化合物**15**を合成した。(Scheme 2-4)

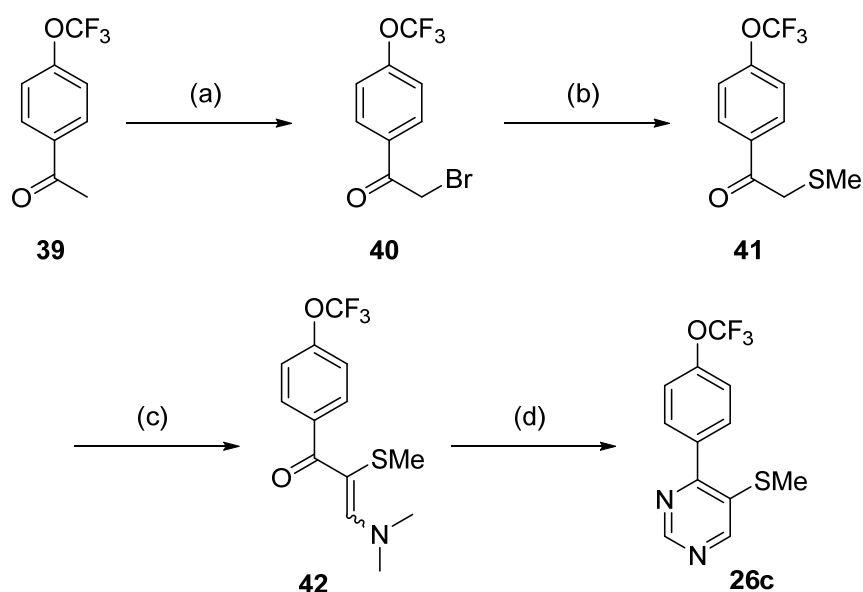


Reagents and conditions: (a)  $\text{TMSPhB}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  / MeCN,  $\text{H}_2\text{O}$ , reflux (b)  $\text{H}_2$ ,  $\text{NaOAc}$ , 5%Pd/C / EtOH, r.t.

Scheme 2-4. リード化合物 **15** の合成法<sup>10</sup>

トリフルオロメトキシアセトフェノン **39** を酢酸存在下、臭素と反応させることによりフェナシルブロミド **40** とした後、ナトリウムチオメトキシドを反応させることにより化合物 **41** とした。化合物 **41** を *N,N*-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセター

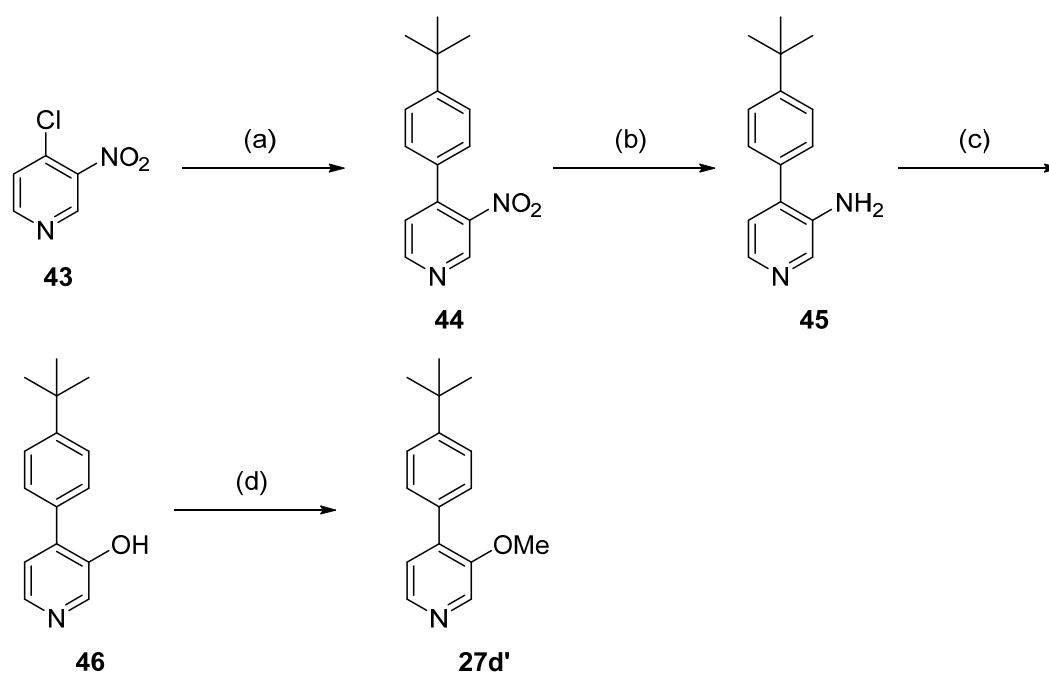
ルにより増炭しアミノアクリル酸体 **42** とした後、塩基性条件下、ホルムアミジンと環化反応をおこなうことによりメチルチオ体 **26c** を合成した (Scheme 2-5)。



Reagents and conditions: (a) Br<sub>2</sub> / AcOH, 70 °C (b) NaSMe in water / *i*-PrOH, r.t.  
 (c) *N,N*-dimethylformamide-dimethylacetal, reflux (d) formamidine acetate, NaOEt / EtOH, reflux

Scheme 2-5. 化合物 **26c** の合成法<sup>10</sup>

4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン(**43**)と4-ターシャリーブチルフェニルボロン酸の鈴木・宮浦クロスカップリング反応によりフェニルピリミジン体 **44** とした後、鉄還元によりアミノ体 **45** に変換した。生じたアミノ基をジアゾニウムイオン経由で水酸基へ変換した後、トリメチルシリルジアゾメタンを用いるメチル化により、化合物 **27d'** を合成した。(Scheme 2-6)



Reagents and conditions: (a) *t*-BuPhB(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / DME, H<sub>2</sub>O, reflux (b) Fe / AcOH, H<sub>2</sub>O, AcOEt, reflux (c) NaNO<sub>2</sub> / H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0 to reflux, (d) TMSCHN<sub>2</sub>, N<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>Et / MeOH, MeCN, r.t.

Scheme 2-6. 化合物 **27d'** の合成法<sup>8</sup>

## 2-5 小括

複素環化合物、特にピリミジン誘導体に焦点を当て新規農薬創出の探索研究を開始し、トビイロウンカの幼虫に対して殺虫活性を示すリード化合物 **19a** を見出した。これらの化合物を処理された幼虫は脱皮時に死亡し、その作用症状は既存の脱皮阻害剤とは異なり新規の作用機構を有すると推察された。トビイロウンカ防除剤を探索のターゲットとして研究を進めることとして、フェニルピリミジン骨格にて検討をおこなった結果、殺虫活性発現には1位窒素原子が必須であり、且つ、両隣に置換基がなく空間が必要であることが重要であると考えられた。殺虫活性向上のためフェニル置換基 **X** 及びピリミジン置換基 **Y** を精査し、リード化合物 **19a** から 100 倍程度殺虫活性が向上したリード化合物 **15** を見出すことに成功した。

## 2-6 実験の部

### Chemistry

市販の試薬は記載のある場合を除いて精製せずそのまま使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは精製装置 Smart-Flash (山善株式会社) を用いて精製した。

<sup>1</sup>H-NMR 及び <sup>13</sup>C-NMR スペクトルは Bruker Avance III 400 MHz NMR spectrometer を用いた。測定に使用した溶媒は文中に記載の溶媒を用いて 23 °C で測定した。

UV スペクトルの測定はダブルビーム紫外可視光光度計 U-3000 (株式会社日立製作所) を用いた。

#### 6-クロロ-4-[4-(ターシャリーブチル)フェニル]ピリミジン(**29c**)

2,6-ジクロロピリミジン(**28**) 1.0 g (6.7 mmol)をアセトニトリル/水の 1/1 の混合液 20 mL に溶解し、4-ターシャリーブチルフェニルボロン酸 1.2 g (6.7 mmol)、炭酸ナトリウム 2.1 g (20 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.77 g (0.67 mmol) を順次加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ MTBE で抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **29c** を 1.4 g (5.7 mmol)得た。

収率：85%

物性：融点 60-61 °C

#### 4-[4-(ターシャリーブチル)フェニル]ピリミジン(**19c**) (CAS No. 1823776-34-6)

6-クロロ-4-[4-(ターシャリーブチル)フェニル]ピリミジン(**29c**) 1.2 g (4.9 mmol)をエタノール 30 mL に溶解し、酢酸ナトリウム 0.80 g (9.7 mmol)、5%パラジウム炭素 0.24 g を順次加え、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過により反応液から固形物を除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **19c** を 0.66 g (3.1 mmol)を得た。

収率：64%

物性：融点 55-57 °C

#### 6-クロロ-4-[4-(イソプロポキシ)フェニル]ピリミジン(**29b**)

4-イソプロポキシフェニルボロン酸を用いて化合物 **29c** と同様の方法で合成した。

収率：66%

物性：融点 58-59 °C

#### 6-クロロ-4-[4-(トリメチルシリル)フェニル]ピリミジン(**29d**)

4-トリメチルシリルフェニルボロン酸を用いて化合物 **29c** と同様の方法で合成した。

収率：80%

物性：融点 50-51 °C

#### 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン(**19a**) (CAS No. 1261664-01-0)

化合物 **19c** と同様の方法で合成した。

収率：21%

物性：融点 56-57 °C

4-[4-(イソプロポキシ)フェニル]ピリミジン(**19b**) (CAS No. 1309329-81-4)

化合物 **19c** と同様の方法で合成した。

収率：43%

物性：融点 79-80 °C

4-[4-(トリメチルシリル)フェニル]ピリミジン(**19d**)

化合物 **19c** と同様の方法で合成した。

収率：32%

物性：屈折率 1.4852(24.5 °C)

4-[4-(トリメチルシリル)フェニル]ピリジン(**20d**) (CAS No. 2479442-83-4)

4-ブロモピリジン塩酸塩(**30**) 0.50 g (2.6 mmol)をジメトキシエタン/水の 2/1 の混合液 15 mL に溶解し、4-(トリメチルシリル)フェニルボロン酸 0.55 g (2.8 mmol)、炭酸ナトリウム 1.1 g (10 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.15 g (0.13 mmol)を順次加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ MTBE で抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **20d** を 0.54 g (2.6 mmol)得た。

収率：100%

物性：融点 39-40 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.66-7.61 (m, 4H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 0.31 (s, 9H).

4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン(**20a**)<sup>11</sup> (CAS No. 191602-61-6)

4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸を用いて化合物 **20d** と同様の方法で合成した。

収率：94%

物性：paste

4-[4-(イソプロポキシ)フェニル]ピリジン(**20b**) (CAS No. 1623748-82-2)

4-イソプロポキシフェニルボロン酸を用いて化合物 **20d** と同様の方法で合成した。

収率：87%

物性：融点 74-75 °C

4-[4-(ターシャリーブチル)フェニル]ピリジン(**20b**) (CAS No. 501074-90-4)

4-ターシャリーブチルフェニルボロン酸を用いて化合物 **20d** と同様の方法で合成し

た。

収率：97%

物性：融点 64-65 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

#### 4-[3-(トリメチルシリル)フェニル]ピリジン(**20e**)

3-トリメチルシリルフェニルボロン酸を用いて化合物 **20d** と同様の方法で合成した。

収率：100%

物性：屈折率 1.4935 (20.8 °C)

#### 4-[2-(トリメチルシリル)フェニル]ピリジン(**20f**)

2-トリメチルシリルフェニルボロン酸を用いて化合物 **20d** と同様の方法で合成した。

収率：40%

物性：融点 44-45 °C

#### 2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-オキソプロピオン酸エチル(**32**)<sup>9</sup>

炭酸ジエチル 13.0 g (110 mmol)を THF 100 mL 溶液に加え氷冷した。当該溶液に NaH 6.2 g (155 mol)を加えた後、室温まで昇温して 10 分間攪拌した。反応液を加熱還流し、そこに 4-トリフルオロメトキシアセトフェノン(**31**) 15.0 g (54.3 mmol)を加え、そのままの温度で 5 時間攪拌した。室温に戻した後、5%塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して化合物 **32** を得た。化合物 **32** はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

#### 2-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]-3-メトキシアクリル酸エチル(**33**)<sup>9</sup>

化合物 **32** 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(19.4 g,163 mmol)の混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を濃縮し化合物 **33** を得た。化合物 **33** はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

#### 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-5-カルボン酸メチル(**34**)<sup>9</sup>

化合物 **33** のメタノール 80 mL 溶液中に氷冷下で NaOMe-28%MeOH 溶液 19.0 g (100 mol)、及びホルムアミジン酢酸塩 14.6 g (100 mmol)を加え、5 時間加熱還流した。室温に戻した後、5%塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、化合物 **34** を 7.4 g (32 mmol)得た。

収率：59%(3 工程)

物性：屈折率 1.5068(27.5 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

$\delta$ : 9.34 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 6.8 Hz, 2H),  
3.82 (s, 3H).

#### 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-5-カルボン酸(**35**)<sup>9</sup>

化合物 **34** 12.4 g (41.5mmol)を THF 60 mL に溶解した。水酸化リチウム 2.09 g (49.8 mmol)水溶液 30 mL を、先の溶液にゆっくり加え 2 時間反応した。有機溶媒を留去後、0 °C に冷却し 6N-HCl を加え結晶を析出させた。ろ過後結晶を乾燥し、化合物 **35** を 11.8 g (41.5 mmol)得た。

収率 : 100%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 9.36 (s, 1H), 9.12(s, 1H), 7.80(d, 2H), 7.50(d, 2H).

#### 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-アミノピリミジン(**36**)<sup>9</sup>

化合物 **35** 3.00 g (10.5 mmol)、トリエチルアミン 1.59 g (15.8 mmol、及び DPPA 3.49 g (12.6 mmol)をターシャリーブタノール 10 mL に加えた後、7 時間加熱還流で攪拌した。冷却後反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **36** を 0.79 g (2.2 mmol)得た。

収率 : 21%

物性 : 融点 95-96 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.74 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H),  
3.92 (brs, 9H).

#### *N,N*-ジメチル-*N'*-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-5-イル]ホルムアミジン(**22a**)<sup>9</sup>

化合物 **36** 136 mg (0.53 mmol)、及び *N,N*-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール 5 mL を 3 時間加熱還流した。反応液を濃縮して、残渣を MTBE で結晶化させることにより、化合物 **22a** を 140 mg (0.48 mmol)得た。

収率 : 90%

物性 : 融点 52-53 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.92 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.49 (s, 1H),  
7.27 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.07-7.94 (m, 3H), 3.07 (brs, 6H).

#### *N,N*-ジメチル-*N'*-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]ホルムアミジン(**21a**)

原料に 4,4,4,-トリフルオロアセト酢酸エチルを用い、化合物 **22a** と同様の方法で合成した。

収率 : 96%



物性：融点 53-54 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.67 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.09 (s, 6H), 1.88 (s, 3H).

*N,N*-ジメチル-*N'*-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル]アセトアミジン(**21b**)

原料に 4,4,4,-トリフルオロアセト酢酸エチルを用い、最終工程で *N,N*-ジメチルアセトアミド-ジメチルアセタールを用いて、化合物 **22a** と同様の方法で合成した。

収率：78%

物性：屈折率 1.5150(16.7 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.90 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

*N,N*-ジメチル-*N'*-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-5-イル]アセトアミジン(**22b**)

最終工程で *N,N*-ジメチルアセトアミド-ジメチルアセタールを用いて、化合物 **22a** と同様の方法で合成した。

収率：77%

物性：屈折率 1.5589(27.4 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.87 (s, 1H), 8.13-8.10 (m, 3H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 6H), 1.75 (s, 3H).

4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2-アミン

4,6-ジクロロピリミジン-2-アミン 1.5 g (9.2 mmol)をアセトニトリル/水の 1/1 の混合液 18 mL に溶解し、4-トリフルオロメトキシフェニル硼酸 0.64 g (3.11 mmol)、炭酸ナトリウム 9.2 g (9.15 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.53 g (0.46 mmol)を順次加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ MTBE で抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2-アミンを 0.86 g (2.5 mmol)得た。

収率：27%

物性：融点 95-96 °C

4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2-アミン

4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2-アミン 0.75 g (2.6 mmol)をメタノール 15 mL に溶解し、トリエチルアミン 0.39 g (3.9 mmol)、5%パラジウム炭素 0.75 g を順次加え、水素雰囲気下 4.5 時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過により反応液から固形物を除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸

水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2-アミンを 0.60 g (2.3 mmol) 得た。

収率：90%

物性：融点 130-131 °C

*N,N*-ジメチル-*N'*-[4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2-イル]ホルムアミジン(**23**)

4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-2-アミン 0.22 g (0.86 mmol) をトルエン 3 mL に溶解させ、*N,N*-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール 0.31 g (2.6 mmol) を加え 3 時間加熱還流した。反応液を濃縮して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **23** を 0.23 mg (0.73 mmol) 得た。

収率：85%

物性：屈折率 1.47574(27.0 °C)

*N,N*-ジメチル-*N'*-[6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン-4-イル]ホルムアミジン(**24**)

原料に 4-クロロピリジン-6 アミンを用いて、化合物 **23** と同様の方法で合成した。

収率：59%

物性：融点 86-87 °C

1-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンゼン

2-クロロニトロベンゼン 1.5 g (7.8 mmol) をジメトキシエタン/水の 2/1 の混合液 45 mL に溶解し、4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸 1.8 g (8.6 mmol)、炭酸ナトリウム 2.5 g (23 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.90 g (0.78 mmol) を順次加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ MTBE で抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンゼンを 2.3 g (7.8 mmol) 得た。

収率：100%

物性：屈折率 1.45666 (27.0 °C)

2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アニリン

1-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ベンゼン 2.1 g (7.4 mmol) を酢酸エチル/酢酸/水の 2/1/1 の混合液 20 mL に溶解させ、電解鉄粉 1.2 g (22 mmol) を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過により反応液から固形物を除き、

ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アニリンを 1.9 g (7.4 mmol)得た。

収率：100%

物性：屈折率 1.47574 (27.0 °C)

*N,N*-ジメチル-*N'*-[2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル]ホルムアミジン (25)

2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アニリン 0.30 g (0.12 mmol)、及び *N,N*-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール 0.40 g (3.5 mmol)を 3 時間加熱還流した。反応液を濃縮して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **25** を 0.33 g (0.92 mmol)得た。

収率：92%

物性：屈折率 1.45666(27.0 °C)

2-クロロ-4-[4-(トリメチルシリル)フェニル]-5-メトキシピリミジン(38)

2,4-ジクロロ-5-メトキシピリミジン(37) 1.0 g (5.6 mmol)をアセトニトリル/水の 3/2 の混合液 50 mL に溶解し、4-トリメチルシリルフェニルボロン酸 1.1 g (5.6 mmol)、炭酸ナトリウム 1.8 g (17 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.65 g (0.56 mmol)を順次加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ MTBE で抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **29** を 1.2 g (4.0 mmol)得た。

収率：71%

物性：融点 76-79 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 1H),

0.28 (s, 9H).

4-[4-(トリメチルシリル)フェニル]-5-メトキシピリミジン(15)<sup>10</sup>

2-クロロ-4-(4-トリメチルシリルフェニル)-5-メトキシピリミジン(38) 0.95 g (3.2 mmol)をエタノール 10 mL に溶解し、酢酸ナトリウム 0.53 g (6.5 mmol)、5%パラジウム炭素 0.20 g を順次加え、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過により反応液から固形物を除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **15** を 0.71 g (2.7 mmol)得た。

収率：85%

物性：屈折率 1.5731(29.0 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.93 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H),  
3.99 (s, 3H), 0.27 (s, 9H).

#### 4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メトキシピリミジン(26d)<sup>10</sup>

原料に 4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸を用いて、化合物 **15** と同様の方法で合成した。

収率：86%

物性：屈折率 1.5306(27.0 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.92 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, J = 12 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 12 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H).

#### 4-フェニル-5-メトキシピリミジン(27a)

原料にフェニルボロン酸を用いて、化合物 **15** と同様の方法で合成した。

収率：30%

物性：屈折率 1.6091(24.5 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.93 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 3H), 3.99 (s, 3H).

#### 4-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシピリミジン(27b)<sup>10</sup>

原料に 4-フルオロフェニルボロン酸を用いて、化合物 **15** と同様の方法で合成した。

収率：61%

物性：融点 56-57 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.91 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).

#### 4-[(4-トリフルオロメチル)フェニル]-5-メトキシピリミジン(27c)<sup>10</sup>

原料に 4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸を用いて、化合物 **15** と同様の方法で合成した。

収率：55%

物性：屈折率 1.5224(24.0 °C)

#### 4-[(4-ターシャリーブチル)フェニル]-5-メトキシピリミジン(27d)<sup>10</sup>

原料に 4-ターシャリーブチルフェニルボロン酸を用いて、化合物 **15** と同様の方法で合成した。

収率：65%

物性：融点 53-54 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 6.7 Hz, 2H),

3.99 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

#### 4-(トリフルオロメトキシ)フェナシルブロミド(**40**)

4-(トリフルオロメトキシ)アセトフェノン 2.5 g (12 mmol)を AcOH 6 mL 溶液に加え、70 °Cに加熱し、Br<sub>2</sub> 2.0 g (13 mol)を滴下して 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより、化合物 **40** を得た。化合物 **40** はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

#### 4-(トリフルオロメトキシ)フェニル メチルチオケトン(**41**)

化合物 **40** をイソプロピルアルコール 10 mL に溶解させ、NaSMe の 15%水溶液 4.3 g (9.2 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去することにより、化合物 **41** を得た。化合物 **41** はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

#### 3-(ジメチルアミノ)-1-[4'-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチルチオ)プロプ-2-エン-1-オン(**42**)

化合物 **41** 及び *N,N*-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール 1.1 g (9.2 mmol)の混合物を 3 時間加熱還流した。反応液を濃縮し化合物 **42** を得た。化合物 **42** はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

#### 5-メチルチオ-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリミジン(**26c**)<sup>10</sup>

化合物 **42** のエタノール 10 mL 溶液中に氷冷下で NaOEt の 20%EtOH 溶液 3.1 g (9.2 mol)、及びホルムアミジン酢酸塩 0.82 g (6.1 mmol)を加え、3 時間加熱還流した。室温に戻した後、5%塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、化合物 **26c** を 0.86 g (2.9 mmol)得た。

収率：49%(4 工程)

物性：屈折率 1.5068(27.5 °C)

#### 4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メチルピリミジン

4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン 1.0 g (6.1 mmol)をアセトニトリル/水の 3/2 の混合液 50 mL に溶解し、4-トリフルオロメトキシフェニルボロン酸 1.0 g (6.1 mmol)、炭酸ナトリウム 2.0 g (18 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.71 g (0.61 mmol)を順次加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ

MTBE で抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メチルピリミジンを 1.1 g (3.7 mmol)得た。

収率：61%

物性：屈折率 1.5341(24.8 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.88 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

#### 4-[4-(トリフロオロメトキシ)フェニル]-5-メチルピリミジン(**26b**)

4-クロロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-5-メチルピリミジン 0.65 g (2.3 mmol)をエタノール 10 mL に溶解し、酢酸ナトリウム 0.37 g (4.5 mmol)、5%パラジウム炭素 0.37 g を順次加え、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過により反応液から固形物を除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **26b** を 0.18 g (0.70 mmol)得た。

収率：31%

物性：屈折率 1.5103(29.0 °C)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 9.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

#### 3-ニトロ-4-(4-ターシャリーブチルフェニル)ピリジン(**44**)<sup>8</sup>

4-クロロ-3-ニトロピリジン(**43**) (4.0 g, 21 mmol)、4-ターシャリーブチルフェニルボロン酸(4 g, 23 mmol)、炭酸ナトリウム(6.6 g, 62 mmol)、及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(1.2 g, 1.0 mmol)を水 10 mL 及びエチレングリコールジメチルエーテル 20 mL の混合溶媒に加え、反応系内をアルゴンガスで置換し、その後 3 時間還流した。室温に戻し、反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **44** を 5.6 g (21 mmol)得た。

収率：100%

物性：屈折率 1.5829(25.0 °C)

#### 3-アミノ-4-(4-ターシャリーブチルフェニル)ピリジン(**45**)<sup>8</sup>

3-ニトロ-4-(4-ターシャリーブチルフェニル)ピリジン(**44**) (5.3g, 21 mmol)と鉄(3.5 g, 62 mmol)を酢酸エチル 30 mL、酢酸 15 mL 及び水 15 mL の混合溶媒に加え、還流下、

1 時間反応した。反応溶液をセライトろ過した後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物 **45** を 4.4g (20 mmol) 得た。

収率：96%

物性：融点 85-86 °C

### 3-ヒドロキシ-4-(4-ターシャリーブチルフェニル)ピリジン(**46**)<sup>8</sup>

3-アミノ-4-(4-ターシャリーブチルフェニル)ピリジン(**45**) (3.0 g, 14 mmol) を濃硫酸 7.6 mL に溶解し、0 °C に冷却した。その溶液に、内温が 5 °C を超えないように、亜硝酸ナトリウム(1.2 g, 16 mmol) の水 14 mL 溶液を滴下し、その後還流下 6 時間攪拌した。反応溶液を炭酸カリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を *n*-ヘキサンで結晶化させることにより、化合物 **46** を 1.8 g (8.0 mmol) 得た。

収率：57%

物性：融点 166-167 °C

### 3-メトキシ-4-(4-ターシャリーブチルフェニル)ピリジン(**27d'**)<sup>8</sup>

3-ヒドロキシ-4-(4-ターシャリーブチルフェニル)ピリジン(**46**) (0.5 g, 2.2 mmol) をメタノール 0.9 mL 及びアセトニトリル 7.9 mL の混合溶媒に溶解した。ジイソプロピルアミン(0.40 g, 3.1 mmol) 及びトリメチルシリルジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(1.6 mL, 3.1 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に酢酸 5 mL を加えた後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **27d'** を 0.18 g (0.75 mmol) 得た。

収率：34%

物性：屈折率 1.4730(25.5 °C)

## Formulation

生物試験に供試する製剤は、以下の重量部で均一に溶解して調製した乳剤を使用した。

試験化合物	10 部
キシレン	70 部
<i>N</i> -メチルピロリドン	10 部
ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル	5 部
アルキルベンゼンスルホン酸カルシウム	5 部

## Biology

トビイロウンカに対する殺虫活性の評価（室内試験）

トビイロウンカ (*Nilaparvata lugens*) は 1983 年に和歌山県にて採集し、日本農薬株式会社総合研究所（大阪府河内長野市）にてイネを餌として  $25 \pm 1$  °C、長日（16 時間明-8 時間暗）、相対湿度 60-70% の条件下で累代飼育した系統を用いた。上記製剤方法に従って評価化合物の 10% 乳剤を調製し、展着剤（マイリノー<sup>®</sup>、0.1 mL/L）を含む水で希釈して所定濃度の試験溶液とした。対照区には展着剤のみを含む水を用いた。イネ実生を試験溶液に 30 秒間浸漬し、風乾させた後に高さ 20 cm のガラス試験管に入れ、トビイロウンカ 3 齢を 10 頭接種して綿栓で蓋をした。ガラス試験管を累代飼育と同条件下で 8 日間保持した後に生存虫を計数し、補正死虫率を下記の式より算出した。

補正死虫率 (%) =  $100 \times (\text{対照区の生存虫数} - \text{処理区の生存虫数}) / (\text{対照区の生存虫数})$

### 2-7 参考文献

1. 菅野英夫, 安井通宏, 池田健一, 原田達夫. テトラヒドロ-1,5,E-チアジアジン-4-オン類及び該化合物を含有する殺虫殺ダニ剤. 公開特許公報 S54-003083(1979).
2. 土岐忠昭, 小柳徹, 岡田宏, 森田雅之, 鍵本千晴. アミド系化合物又はその塩、それらの製造方法及びそれらを含有する有害動物防除剤. 公開特許公報 H06-321903(1994).
3. お米のはなし No.69, 2022, JAICAF.  
[https://www.jaicaf.or.jp/resource/publications/article?tx\\_news\\_pi1%5Baction%5D=detail&tx\\_news\\_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx\\_news\\_pi1%5Bnews%5D=1496&cHash=2a2ec192365b59ae8fd4e22a9abe7ad7](https://www.jaicaf.or.jp/resource/publications/article?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Bnews%5D=1496&cHash=2a2ec192365b59ae8fd4e22a9abe7ad7)
4. 神村学. 脱皮ホルモンに関する最近の話題. 蚕糸・昆虫バイオテック, 77, 111-116(2008).
5. 宮川恒, 田村廣人, 浅見忠男 編著. 新版 農薬の科学. 2019, 朝倉書店.
6. 須藤敬一. 殺菌剤開発におけるゲノム創農薬の可能性. 植物防疫, 57, 351-355(2003).
7. 農薬登録申請 (FAMIC)  
<http://www.acis.famic.go.jp/shinsei/>
8. Hiroto Harayama, Eikou Satoh, Noriaki Yasokawa, Motofumi Nakano, Kayo Inukai, Kosuke Fukatsu. Pyridine derivative, insecticide for agricultural or horticultural uses comprising the same, and a method for using the insecticide. PCT 国際特許公報, WO2010/064711 (2010).



9. 原山博人, 佐藤英孝, 笠原良太, 中野元文, 深津浩介, 犬飼佳代. ピリミジン誘導体及び該誘導体を含有する農園芸用殺虫剤並びにその使用方法. 公開特許公報 2011-251945 (2011).
10. Hiroto Harayama, Eikou Satoh, Noriaki Yasokawa, Motofumi Nakano, Kayo Inukai, Kosuke Fukatsu, Ryota Kasahara. Pyrimidine derivatives, horticultural insecticides comprising said derivatives and method of use thereof. PCT 国際特許公報, WO2010/064688 (2010).
11. Baker Raymond, Harrison Timothy, Swain Christopher John, Williams Brian John. Spiro-piperidine derivatives and their use as tachykinin antagonists. PCT 国際特許公報, WO1997/19084(1997).

### 第三章 リンカーの導入検討

#### 3-1 序論 リード化合物の散布効果持続性

リード化合物 **15** を含む本化合物群はトビイロウンカの幼虫に対して殺虫活性を示すが、脱皮（羽化）しない成虫には活性を示さない。そのため、水田圃場での茎葉散布において本化合物群が高い効果を示すためには、処理後に孵化してくる幼虫にも有効であること、つまり長期に亘って効果が持続することが重要となる。そこで、リード化合物 **15** のトビイロウンカに対する散布効果の持続期間を温室内にて評価した。対照薬剤には脱皮阻害作用を示す既存のウンカ防除剤であるブプロフェジンを用いた。その結果、リード化合物 **15** の効果持続期間はブプロフェジンよりも7日以上短く、本化合物群の探索研究を進めていく上で効果持続性の向上が重要な課題であることが分かった (Fig. 3-1)。

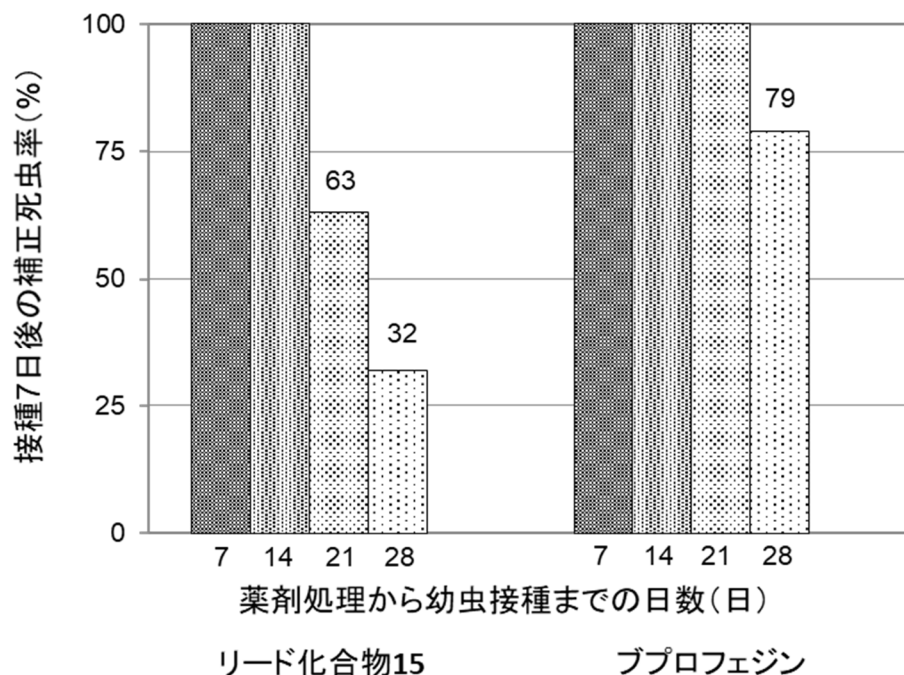


Fig. 3-1. トビイロウンカに対する散布効果持続性（温室内試験）<sup>1</sup>

#### 3-2 散布効果持続性向上のための合成戦略

リード化合物 **15** の殺虫活性はブプロフェジンに 10 倍優っており、基本活性は十分な水準にあると考えられることから、効果が持続しない原因は化合物の安定性にあると推察された。リード化合物 **15** は共役構造を有することと分子量が小さいことから、太陽光による分解および揮発性に懸念が持たれた。そこで、一般式 **16** で示すように、共役構造解消による光安定性改善のためのピリミジン環とベンゼン環の間へのリン

カー $Z^1Z^2$ の導入、分子量増大による光安定性改善のためのフェニル基置換基 X 及びピリミジン置換基 Y の精査、による課題解決の合成戦略を策定した (Fig. 3-2)。

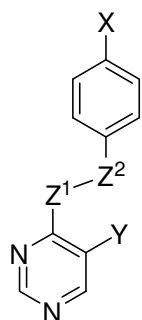


Fig.3-2. 一般式 16

### 3-3 リンカーの導入

290 nm 以上の波長の太陽光が地表に届くことから、290 nm 以上に吸収領域を持つ化合物は一般的に光安定性が低いということが知られている<sup>2</sup>。リード化合物 **15** の UV スペクトルを測定した結果、最大吸収波長が約 300 nm で 330 nm 近辺まで吸収領域があることから本化合物は化学構造的に光の影響を受けやすく、光安定性が低いことが示唆された。(Fig.3-3)。

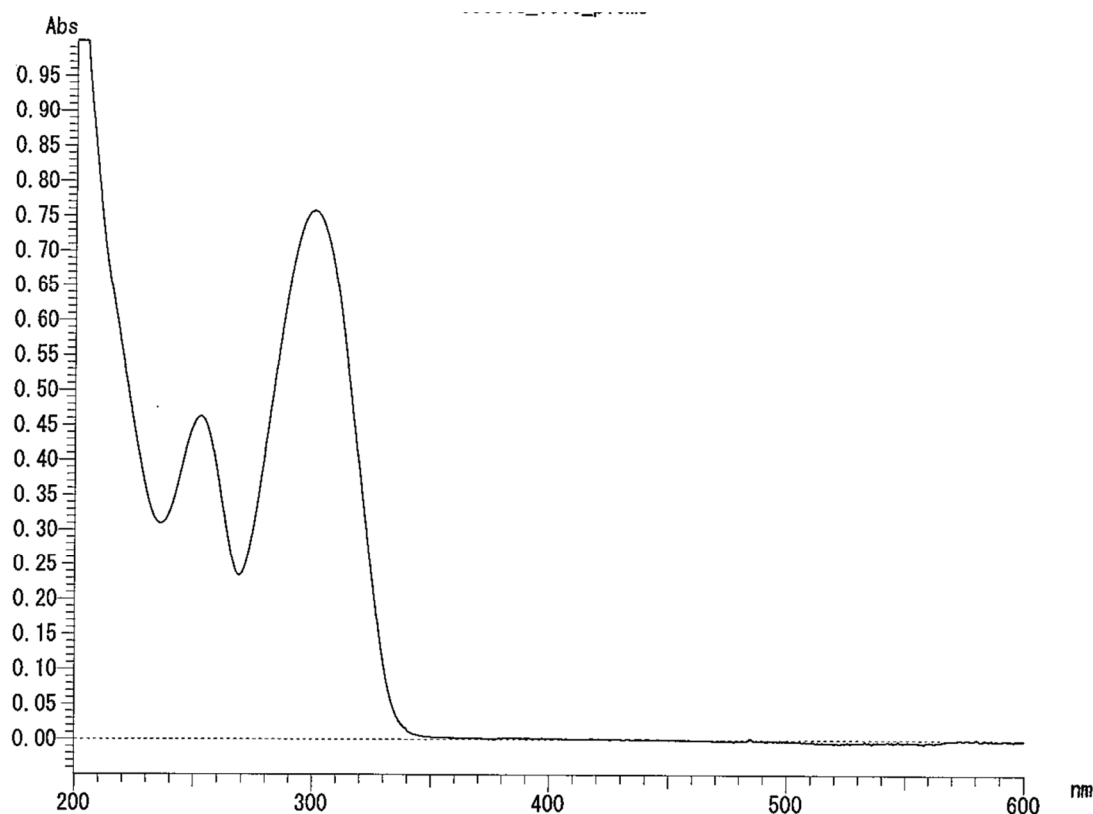


Fig.3-3. リード化合物 **15** の UV スペクトル

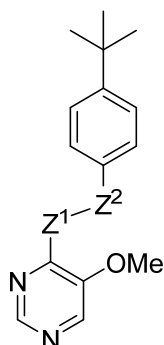
光安定性の低さは共役系が繋がっていること、つまりフェニル環とピリミジン環が直接結合していることに原因があると考えられたため、両環の間へのリンカー導入を検討した。なお、リード化合物のフェニル基置換基はトリメチルシリル基であるが、変換がより容易で殺虫活性も高いターシャリーブチル基を用いて検討をおこなった。

最初にリンカーを酸素原子としたフェノキシ体 **44** を合成・評価したところ、殺虫活性は直結タイプの化合物 **27d** に 3 倍劣った。またリンカーを硫黄原子とした化合物 **48** 及び窒素原子とした化合物 **49** も供試したが化合物 **27d** 対比で殺虫活性が大きく低下した。

次に 2 原子分のリンカーを検討したところ、エチレン体 **50**、チオメチレン体 **51**、アミノメチレン体 **52**、メチレンオキシ体 **53** は化合物 **27d** 対比で何れも殺虫活性が低下したが、オキシメチレン体 **17** のみ同等の殺虫活性を示した。ジメチルオキシメチレン体 **54** やプロピレン体 **55** は殺虫活性が低下した。リンカーの導入は殺虫活性に対して不利な方向に働く傾向があった一方で、オキシメチレン体 **17** のみ活性を維持することが分かった。

続いて、殺虫活性を維持したオキシメチレン体 **17** について散布効果の持続期間を温室内にて評価したところ、その効果持続性は殺虫活性が同等の化合物 **27d** に若干優り、リード化合物 **15** と同等だった (Table 3-1)。

Table 3-1. リンカーを導入した誘導体のトビイロウンカに対する試験結果



化合物	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	トビイロウンカ3齢幼虫 LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)	温室内 散布効果持続性* (100ppm)
15**	—	—	0.03-0.1	C
27d	—	—	0.1-0.3	D
47	O	—	0.3-1	D
48	S	—	>100	—
49	NH	—	30-100	—
50	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1-3	—
17	O	CH <sub>2</sub>	0.1-0.3	C
51	S	CH <sub>2</sub>	30-100	—
52	NH	CH <sub>2</sub>	3-10	—
53	CH <sub>2</sub>	O	30-100	—
54	O	CMe <sub>2</sub>	30-100	—
55	O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	10	—
ブプロフェジン			0.3 - 1	(B)

\*: ブプロフェジン125ppmとの比較 (A: 優る、B: 同等、C: 劣る、D: 大きく劣る)

\*\* : リード化合物 (フェニル基の置換基はトリメチルシリル基)

オキシメチレン体 **17** の UV スペクトルを測定したところ、最大吸収波長は約 260 nm であり 290 nm 以上の吸収領域も確認されなかった (Fig.3-4.)。オキシメチレン体 **17** の吸収波長がリード化合物等の直結体に比べ短波長側にシフトしていることから、オキシメチレン基が光安定性の改善に大きく関与していると考えられる。これらの結果から、光安定性の改善が効果持続性の向上に寄与するということが示唆された。しかしながら、オキシメチレン体 **17** の効果持続期間はブプロフェジンに劣り十分ではなかった。更なる効果持続性向上には、光安定性以外の揮発性低減などの要素も重要であると考えられたためフェニル基置換基の精査をおこなうこととした。

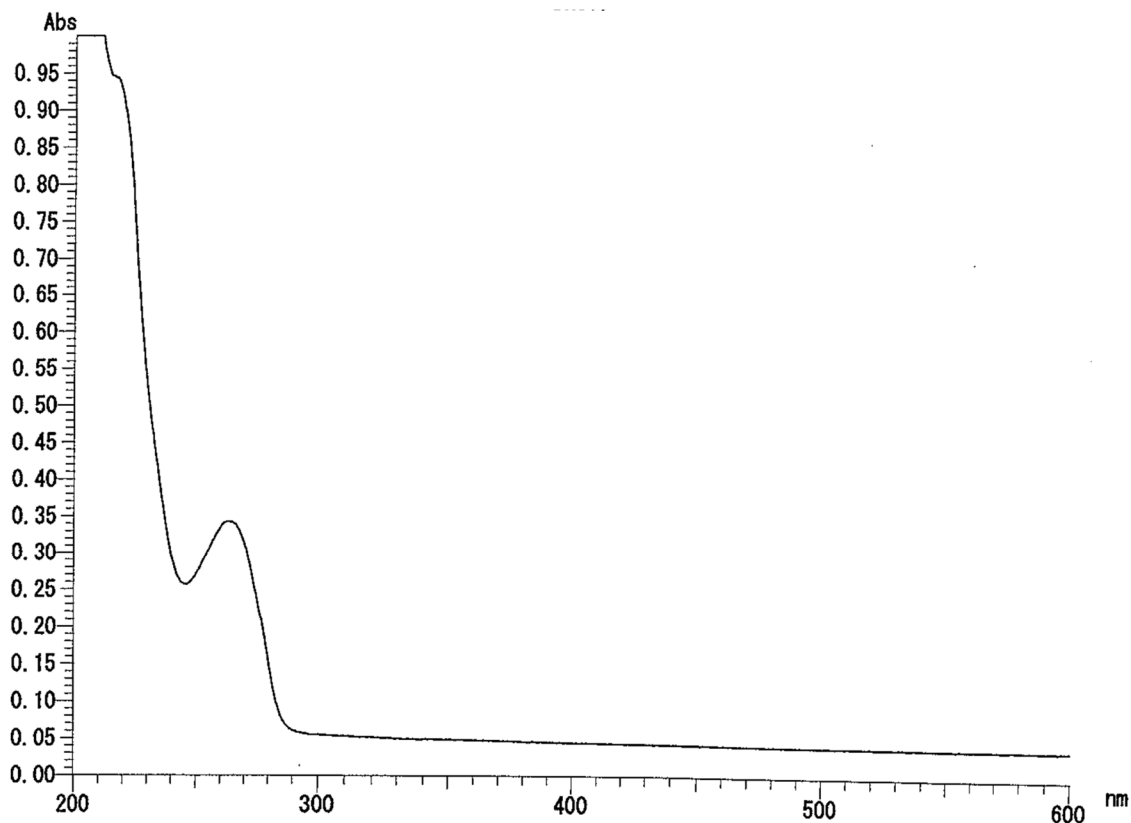
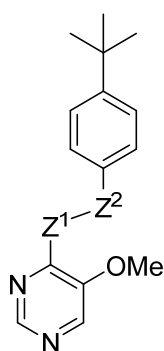


Fig.3-4. オキシメチレン体 **17** の UV スペクトル

各リンカーの殺虫活性への影響を検討するため、化合物 **17**、**27d**、**47**、**50** 及び **52** について構造最適化及び振動状態計算を「B3LYP/6-31G\*」条件で実施し各化合物の mulliken 電荷を比較した。その結果、いずれの化合物もピリミジン 1 位窒素原子の mulliken 電荷は-0.408~-0.392 の範囲にあり、化合物間で大きな違いは認められなかった (Table 3-2)。このことから、リンカーの種類による殺虫活性の違いは、電荷以外の要素、即ち稲体内や虫体内での化合物の安定性等に起因していると推察した。

Table 3-2. ピリミジン環 1 位窒素原子の電荷の比較

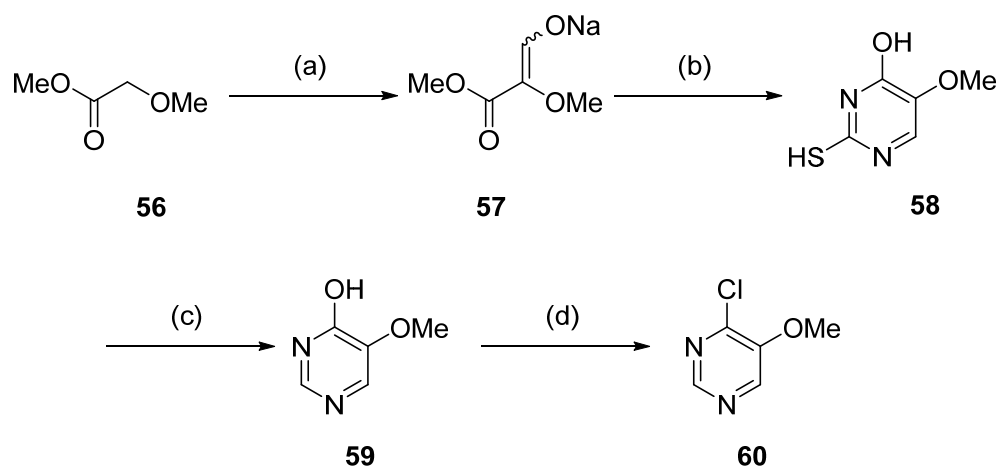


化合物	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	トビイロウンカ3齢幼虫 LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)	ピリミジン環1位窒素原子の mulliken電荷*
<b>27d</b>	—	—	0.1-0.3	-0.394
<b>47</b>	O	—	0.3-1	-0.397
<b>50</b>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	1-3	-0.392
<b>17</b>	O	CH <sub>2</sub>	0.1-0.3	-0.401
<b>52</b>	NH	CH <sub>2</sub>	3-10	-0.408

\*:B3LYP/6-31G\*

### 3-4 合成法

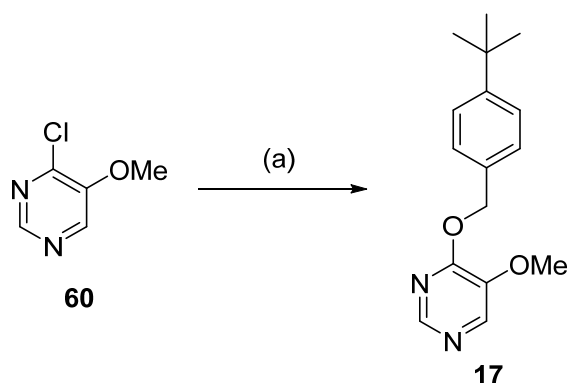
メトキシ酢酸メチル(**56**)をナトリウム存在下、ギ酸エチルと反応させることにより、アクリル酸体 **57** とした後、チオウレアと反応させることにより、4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メルカプトピリミジン(**58**)を得た。化合物 **58** のメルカプト基を Raney-Ni により除去し化合物 **59** とし、ヒドロキシ基をオキシ塩化リンでクロル化することにより、重要中間体である 4-クロロ-5-メトキシピリミジン(**60**)を合成した (Scheme 3-1)。



Reagents and conditions: (a) Na, HCO<sub>2</sub>Et / toluene, r.t. (b) thiourea / EtOH, reflux  
 (c) Raney-Ni / NH<sub>3</sub> aq., H<sub>2</sub>O, reflux (d) POCl<sub>3</sub>, reflux

Scheme 3-1. 4-クロロ-5-メトキシピリミジン **60** の合成法

4-クロロ-5-メトキシピリミジン **60** を塩基性条件下、ターシャリーブチルベンジルアルコールと反応させることにより、ベンジルオキシ誘導体 **17** を合成した (Scheme 3-2)。

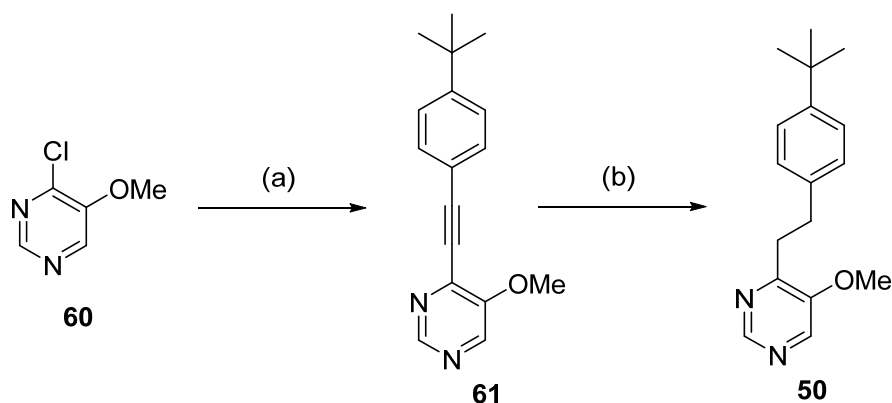


Reagents and conditions: (a) 4-*t*-BuBnOH, NaH / DMF, 0 °C to r.t.

Scheme 3-2. 化合物 **17** の合成法

4-クロロ-5-メトキシピリミジン **60** と 4-ターシャリーブチルフェニルアセチレンとの菌頭カップリング反応によりアセチレン体 **57** とした後、アセチレンを還元することにより、エチレン体 **50** を合成した (Scheme 3-3)。

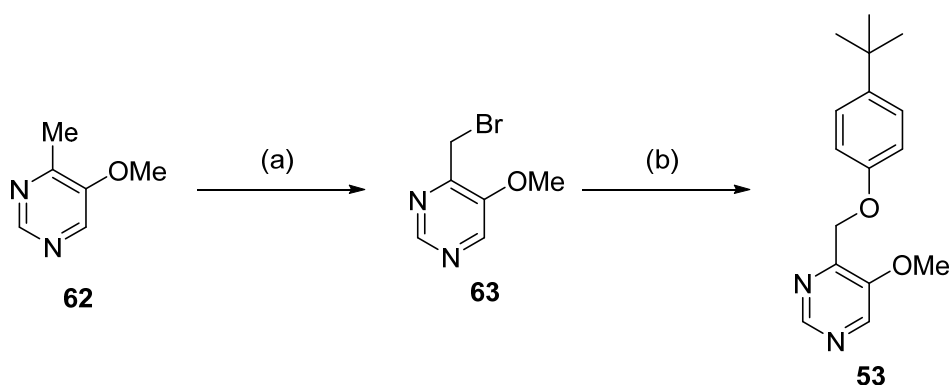




Reagents and conditions: (a) *t*-BuPhacetylene, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI / TEA, r.t.  
 (b) H<sub>2</sub>, 5%Pd/C / EtOH, r.t.

Scheme 3-3. 化合物 **50** の合成法

5-メトキシ-4-メチル-ピリミジン **62** を AIBN/NBS を用いてブロモ体 **63** とした後、ターシャリーフェノールと反応させることにより、メチレンオキシ体 **53** を合成した (Scheme 3-4)。



Reagents and conditions: (a) AIBN, NBS / F-Ph, reflux (b) *t*-BuOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI / DMA, 100 °C

Scheme 3-4. 化合物 **53** の合成法

### 3-5 小括

温室内での散布効果の持続性を評価した結果、既存剤と同等の殺虫活性を示すリード化合物 **15** の効果が対照剤であるブプロフェジン対比で大きく劣ることが判明した。この結果は本化合物群の開発研究を進めていく上で非常に重要な課題となった。リード化合物の殺虫活性は十分な水準にあると考えられることから、効果が持続しない原因は化合物の安定性にあると推察した。リード化合物 **15** は光安定性と揮発性が懸念される構造を有しており、それらを解消すべく合成展開をおこなった。

リード化合物 **15** はフェニル基とピリミジン環が直結した共役構造となっていることから両環の間へのリンカー導入を検討した。その結果、リード化合物等の直結化合物と同等の殺虫活性を示し、且つ、光安定性が改善したオキシメチレン体 **17** を見出すことに成功した。しかしながら、その効果持続期間は市販剤のブプロフェジン対比

で十分ではなく、更なる検討が必要であった。

### 3-6 実験の部

#### Chemistry

##### 4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-メルカプトピリミジン(**58**)<sup>3</sup>

Na 片 6.9 g (0.30 mol)をトルエン 90 mLに加え、当該溶液にメトキシ酢酸メチル 31 g (0.30 mol)とギ酸エチル 22 g (0.30 mol)の混合物を室温にてゆっくり滴下した。反応液を終夜攪拌した後、エタノール 45 mLとチオウレア 23 g (0.30 mol)を順次加え、加熱還流下 5 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ 6N 塩酸で pH 約 5 に調整した。析出した固体をろ取り冷水で洗浄、乾燥させることにより、化合物 **58** を 1.4 g (0.16 mol)得た。

収率：53%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 値(ppm))

δ: 12.3 (brs, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.63 (s, 3H).

##### 4-ヒドロキシ-5-メトキシピリミジン(**59**)<sup>3</sup>

化合物 **58** 13 g (82 mmol)をアンモニア水/水の 1/10 溶液 110 mLに溶解させ、ラネーニッケル 25 gを加え、加熱還流下 2.5 時間攪拌した。反応液を約 50 °Cまで冷却し、セライトろ過により固体を除去した後、ろ液を減圧濃縮により溶媒を除去することにより、化合物 **59** を 10 g (80 mmol)得た。

収率：96%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 値(ppm))

δ: 12.3 (brs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 3.73 (s, 3H).

##### 4-クロロ-5-メトキシピリミジン(**60**)<sup>3</sup>

化合物 **59** 9.7 g (77 mmol)とオキシ塩化リン 35 g (0.23 mol)の混合物を加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水に注ぎ、MTBE で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去することにより、化合物 **60** を 9.5 g (65 mmol)得た。

収率：85%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.05 (s, 3H).

##### 4-[4-ターシャリーブチルフェニルメトキシ]-5-メトキシピリミジン (**17**)<sup>4</sup>

化合物 **60** 0.30 g (2.1 mmol)を DMF 4 mLに溶解させ、4-ターシャリーブチルベンジルアルコール 0.51 g (3.1 mmol)を加え、0 °Cで水素化ナトリウム 0.12 g (3.1 mmol)を加

え、室温で2時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **17** を 0.14 g (0.81 mmol)得た。

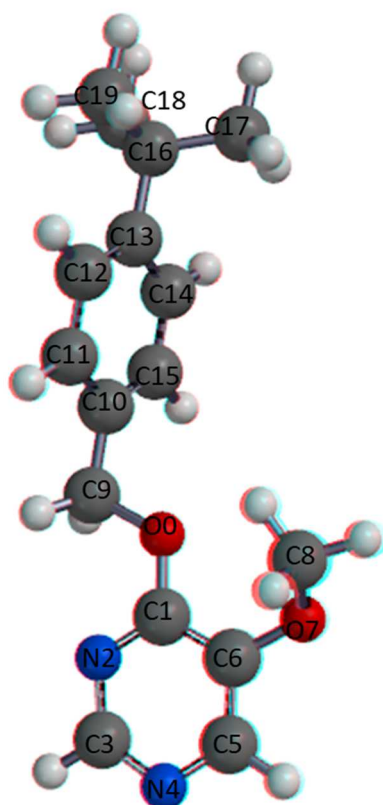
収率：26%

物性：融点 58-59 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.42 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

構造最適化及び振動状態計算結果 (B3LYP/6-31G\*) :



Atom s	Mulliken
O 0	-0.496
C 1	0.552
N 2	-0.489
C 3	0.165
N 4	-0.401
C 5	0.005
C 6	0.299
O 7	-0.52
C 8	-0.223
C 9	-0.125
C 10	0.148
C 11	-0.178
C 12	-0.197
C 13	0.184
C 14	-0.189
C 15	-0.165
C 16	0.014
C 17	-0.439
C 18	-0.439
C 19	-0.458

#### 4-(4-ターシャリーブチルフェノキシ)-5-メトキシピリミジン(**47**)

4-ターシャリーブチルフェノールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

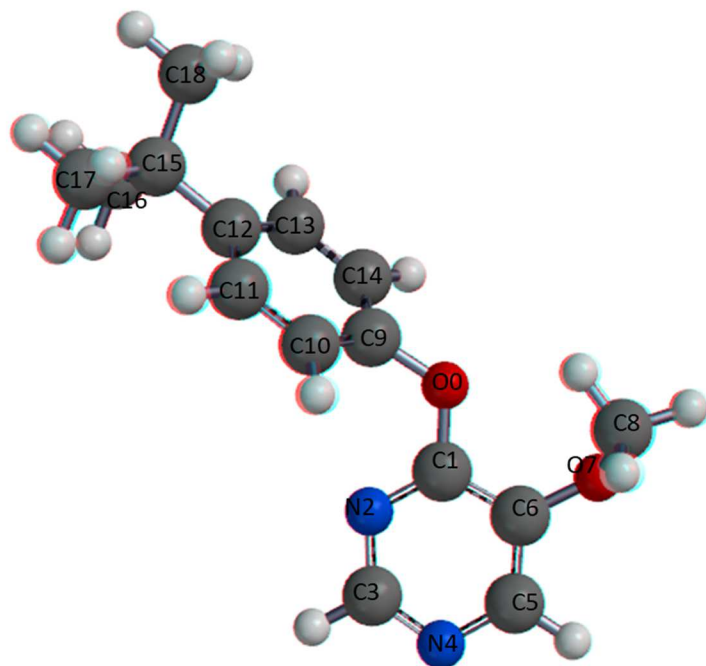
収率：87%

物性：融点 69-70 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

構造最適化及び振動状態計算結果 (B3LYP/6-31G\*) :



Atom	Mulliken
O 0	-0.561
C 1	0.533
N 2	-0.463
C 3	0.163
N 4	-0.397
C 5	0.009
C 6	0.296
O 7	-0.52
C 8	-0.222
C 9	0.352
C 10	-0.131
C 11	-0.213
C 12	0.19
C 13	-0.201
C 14	-0.162
C 15	0.014
C 16	-0.439
C 17	-0.458
C 18	-0.437

#### 4-(4-ターシャリーブチルフェニル)スルファニル-5-メトキシピリミジン(48)

4-ターシャリーブチルチオフェノールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：86%

物性：融点 84-85 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

#### N-(4-ターシャリーブチルフェニル)-5-メトキシピリミジン-4-アミン(49)

4-ターシャリーブチルチオフェノールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：11%

物性：融点 138-139 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.39 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 2H),  
7.20 (brs, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

#### 4-[(4-ターシャリーブチルフェニル)メチルスルファニル]-5-メトキシピリミジン(51)

4-ターシャリーブチルベンジルチオアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：83%

物性：融点 65-66 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.65 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.34-7.33 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.30 (s, 9H).

*N*-[(4-ターシャリーブチルフェニル)メチル]-5-メトキシピリミジン-4-アミン(**52**)

4-ターシャリーブチルベンジルアミンを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率 : 20%

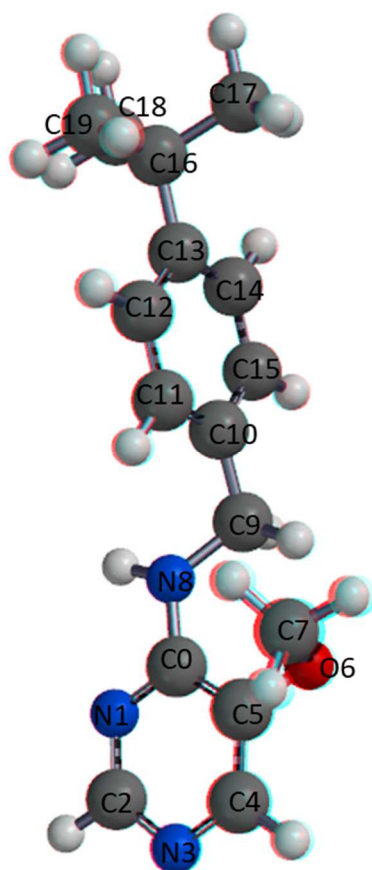
物性 : 融点 104-105 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.31 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

5.51 (brs, 1H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

構造最適化及び振動状態計算結果 (B3LYP/6-31G\*) :



Atom s	Mulliken
C 0	0.492
N 1	-0.489
C 2	0.17
N 3	-0.408
C 4	0.013
C 5	0.299
O 6	-0.534
C 7	-0.218
N 8	-0.634
C 9	-0.216
C 10	0.135
C 11	-0.177
C 12	-0.197
C 13	0.182
C 14	-0.186
C 15	-0.19
C 16	0.016
C 17	-0.439
C 18	-0.438
C 19	-0.457

4-[1-(4-ターシャリーブチルフェニル)-1-メチル-エトキシ]-5-メトキシピリミジン(**54**)

(4-ターシャリーブチルフェニル)-1-メチル-エタノールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率 : 11%

物性 : 融点 64-65 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H),

3.87 (s, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.31 (s, 9H).

#### 4-[2-(4-ターシャリーブチルフェニル)エトキシ]-5-メトキシピリミジン(55)

(4-ターシャリーブチルフェニル)エタノールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：70%

物性：屈折率 1.5439(21.5 °C)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H),  
4.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).

#### 4-ブロモメチル-5-メトキシピリミジン(63)

4-メチル-5-メトキシピリミジン(62) 0.54 g (4.4 mmol)をフルオロベンゼン 6 mL に溶解させ、NBS 0.78 g (4.4 mmol)、AIBN 0.14 g (0.88 mmol)を順次加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより化合物 **63** を得た。化合物 **63** はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

#### 4-[(4-ターシャリーブチルフェノキシ)メチル]-5-メトキシピリミジン(53)

先の工程で得られた化合物 **63** を DMA 4 mL に溶解させ、ターシャリーブチルフェニルアルコール 0.99 g (6.6 mmol)、炭酸カリウム 0.91 g (6.6 mmol)、ヨウ化カリウム 0.73 g (4.4 mmol)を順次加え、100 °Cで 2.5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **53** を 0.043 g (0.18 mmol)得た。

収率：4% (2 工程)

物性：屈折率 1.5558(19.5 °C)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.89 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.29 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 6.7 Hz, 2H),  
5.20 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

#### 4-[(4-ターシャリーブチルフェニル)エチニル]-5-メトキシピリミジン(61)

4-クロロ-5-メトキシピリミジン(60) 1.0 g (6.9 mmol)を TEA 40 mL に溶解させ、4-ターシャリーブチルフェニルアセチレン 0.82 g (8.3 mmol)、ヨウ化銅 0.030 g (0.14 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.24 g (0.35 mmol)を順次加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **61** を 1.2 g (4.5 mmol)得た。

収率：65%

物性：融点 76-77 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.83 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H),  
4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

#### 4-[2-(4-ターシャリーブチルフェニル)エチル]-5-メトキシピリミジン(50)

化合物 **61** 0.53 g (2.0 mmol)をエタノール 60 mL に溶解し、5%パラジウム炭素 0.16 g を加え、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。反応終了後、セライトろ過により反応液から固形物を除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **50** を 0.47 g (1.7 mmol)得た。

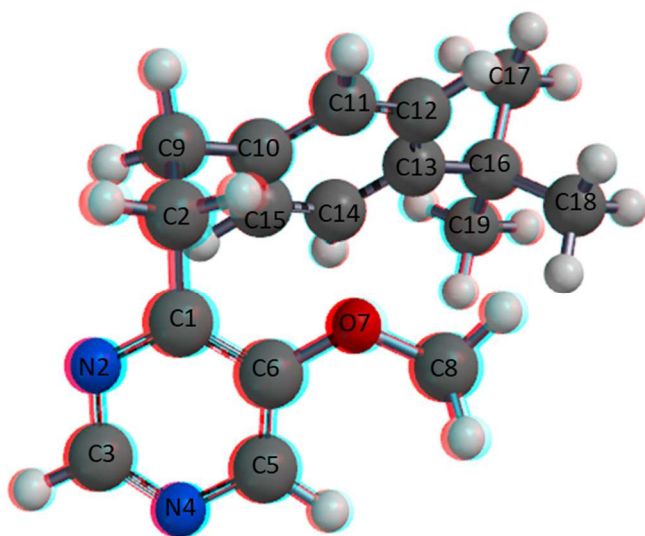
収率 : 87%

物性 : 屈折率 1.5465(22.5 °C)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.78 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H),  
3.87 (s, 3H), 3.12-3.00 (m, 4H), 1.30 (s, 9H).

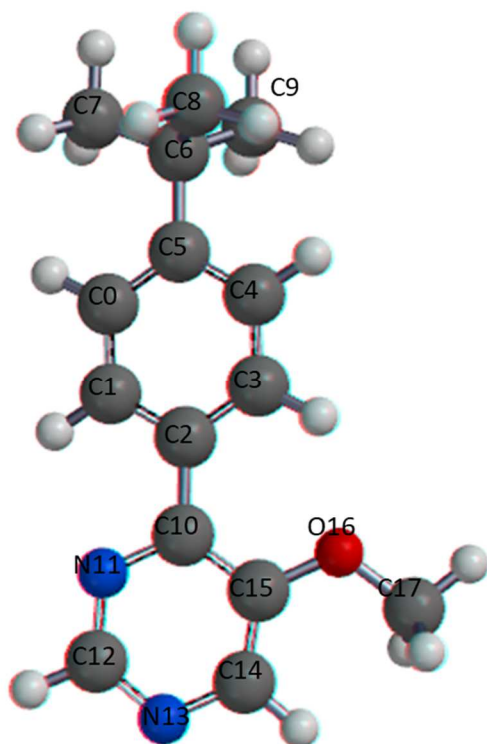
構造最適化及び振動状態計算結果 (B3LYP/6-31G\*) :



Atom s	Mulliken
C 2	-0.311
C 1	0.258
N 2	-0.447
C 3	0.15
N 4	-0.392
C 5	-0.009
C 6	0.354
O 7	-0.51
C 8	-0.221
C 9	-0.359
C 10	0.183
C 11	-0.194
C 12	-0.2
C 13	0.175
C 14	-0.193
C 15	-0.174
C 16	0.018
C 17	-0.438
C 18	-0.439
C 19	-0.456

#### 4-[4-ターシャリーブチル)フェニル]-5-メトキシピリミジン(27d)

構造最適化及び振動状態計算結果 (B3LYP/6-31G\*) :



Atom s	M u lliken
C 0	-0.203
C 1	-0.158
C 2	0.108
C 3	-0.172
C 4	-0.2
C 5	0.191
C 6	0.014
C 7	-0.456
C 8	-0.439
C 9	-0.438
C 10	0.207
N 11	-0.465
C 12	0.158
N 13	-0.394
C 14	-0.016
C 15	0.349
O 16	-0.512
C 17	-0.223

#### Biology

トビイロウンカに対する散布効果持続性の評価 (温室内試験)

トビイロウンカは殺虫活性の評価試験 (2-6) と同じ系統を用いた。評価化合物の10%乳剤を調製し、展着剤 (マイリノー<sup>®</sup>、0.1 mL/L)を含む水で希釈して100 mg a.i./Lの試験溶液とした。対照薬剤にはブプロフェジン 25%WP(アプロード<sup>®</sup>)を使用し、同様に125 mg a.i./Lの試験溶液を調製した。対照区には展着剤のみを含む水を用いた。試験溶液をスプレーガンでポット植のイネ (6-7 葉期) に散布した後、温室内で保持した。所定日にトビイロウンカの3 齢 20 頭を処理イネに接種し、各接種の7日後に生存虫を計数して2-6と同じ方法で補正死虫率を算出した。Table 3-1のA~Dは、ブプロフェジンと比較した場合の評価化合物の効果持続期間を示しており、判定は次の通りである。80%以上の補正死虫率を示した期間が、(A)ブプロフェジンより長い(7日以上)、(B)ブプロフェジンと同等(6日以内)、(C)ブプロフェジンより短い(7~13日)、(D)ブプロフェジンよりもはるかに短い(14日以上)。

#### 3-7 参考文献

1. Eikoh Satoh, Ryota Kasahara, Kosuke Fukatsu, Takao Aoki, Hiroto Harayama, Tetsuya



- Murata, Akiyuki Suwa. Synthesis and biological activity of a novel insecticide, benzpyrimoxan. *Recent Highlights in the Discovery and Optimization of Crop Protection Products*. p.269, Elsevier (2021) .
2. Shinzo Kagabu and Somporn Medej. Stability comparison of imidacloprid and related compounds under simulated sunlight, hydrolysis conditions, and to oxygen. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **59**, 980-985(1995).
  3. J. H. Chesterfield, J. F. W. McOmie, M. S. Tute. Pyrimidines. XI. Synthesis of 5-hydroxypyrimidine and related compounds. *J. Chem. Soc.*, 4590-4596 (1960).
  4. Ryota Kasahara, Hiroto Harayama, Eikou Satoh, Motofumi Nakano, Kosuke Fukatsu, Kayo Inukai. Benzyloxypyrimidine derivative, agricultural/horticultural insecticide comprising derivative and method for using same. PCT 国際特許公報, WO2012/086768 (2012).

## 第四章 フェニル基置換基の検討

### 4-1 序論

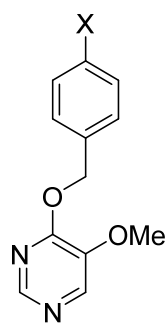
第三章において、オキシメチレン体 **17** は市販剤同等の殺虫活性を示し光安定性が改善したものの散布効果の持続期間は市販剤に劣る結果となったことについて述べた。本章では効果持続性向上のためフェニル基置換基の精査をおこなった。第二章においてフェニルピリミジン誘導体のフェニル基置換基を検討したが、構造活性相関が変化している可能性が考えられたため、オキシメチレン誘導体でも同様の検討をおこなった。

### 4-2 フェニル基置換基の効果 (1 置換)

フェニル基へ置換基 **X** を導入した化合物をデザイン・合成生物評価をおこなった (Table 4-1)。無置換体 **64a** は殺虫活性が低下し、クロロ体 **64b** は中程度の殺虫活性を示した。ターシャリーブチル体 **17** やイソプロピル体 **64d** の殺虫活性はメチル体 **64c** に優り、アルキル基は炭素数 3~4 が適していることが分かった。トリフルオロメチル体 **18** はターシャリーブチル体 **17** と同等の高い殺虫活性を示し、ハロアルコキシ体 **64e** 及び **64f** も中程度~高い殺虫活性を示した。メチルチオ体 **64g** は殺虫活性が低下し、トリフルオロメチルチオ体 **64h** も中程度の殺虫活性に留まった。トリメチルシリル体 **64i** はターシャリーブチル体 **17** と同等の高い殺虫活性を示したがフェニルピリミジン誘導体とは異なり際立った活性ではなかった。分子量増大という観点からフェノキシ体 **64j** を合成したが殺虫活性は大きく低下した。

以上の結果から、大きな置換基傾向はフェニルピリミジン誘導体と同様であり、適度に嵩高い脂溶性基が高活性を示すことが分かった。また、脂溶性の観点からは  $ClogP_{3.5} \sim 4.2$  の範囲に殺虫活性のピークがあると考えられた。しかしながら、置換基 **X** は多様な置換基が許容されるものの散布効果持続性の改善には至らず、本部位の散布効果への寄与は小さいものと推察した。

Table 4-1. フェニル基置換基 X 変換体のトビイロウンカに対する試験結果



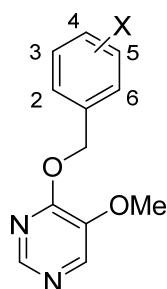
化合物	X	トビイロウンカ3齢幼虫 LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)	ClogP	温室内 散布効果持続性* (100ppm)
<b>17</b>	<i>t</i> -Bu	0.1-0.3	4.20	C
<b>64a</b>	H	30-100	2.93	—
<b>64b</b>	Cl	1-3	3.59	D
<b>64c</b>	Me	30-100	3.37	—
<b>64d</b>	<i>i</i> -Pr	0.1-0.3	3.72	D
<b>18</b>	CF <sub>3</sub>	0.3	3.50	C
<b>64e</b>	OCF <sub>3</sub>	0.3-1	3.50	D
<b>64f</b>	OCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	1-3	3.62	D
<b>64g</b>	SMe	30-100	3.06	—
<b>64h</b>	SCF <sub>3</sub>	1-3	4.26	D
<b>64i</b>	TMS	0.3-1	3.92	D
<b>64j</b>	OPh	>300	4.15	—
ブプロフェジン		0.3 - 1	—	(B)

\*:ブプロフェジン125ppmとの比較 (A:優る、B:同等、C:劣る、D:大きく劣る)

#### 4-3 フェニル基置換基の効果 (置換位置及び多置換)

フェニル基置換基 X の置換位置及び多置換体について検討した (Table 4-2)。4 位置換体 **18** 対比で 3 位置換体 **64k** 及び 2 位置換体 **64l** は殺虫活性が低下した。また、多置換体 **64m** 及び **64n** の殺虫活性は低く多置換体とするメリットがないことが分かった。以上の結果から、フェニル基置換基は 4 位の 1 置換が殺虫活性に対して最適だと考えた。

Table 4-1. フェニル基置換基 X 変換体のトビイロウンカに対する試験結果



化合物	X	トビイロウンカ3齢幼虫 LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)	ClogP	温室内 散布効果持続性* (100ppm)
<b>18</b>	4-CF <sub>3</sub>	0.3	3.50	C
<b>64k</b>	3-CF <sub>3</sub>	1-3	3.50	—
<b>64l</b>	2-CF <sub>3</sub>	30-100	3.50	—
<b>64b</b>	4-Cl	1-3	3.59	D
<b>64m</b>	2,4-Cl <sub>2</sub>	30-100	3.92	—
<b>64n</b>	3,4-Cl <sub>2</sub>	30-100	3.92	—

#### 4-4 小括

更なる効果持続性向上のため、オキシメチレン体 **17** のフェニル基置換基の精査をおこなった。置換基の傾向はフェニルピリミジン誘導体と同様であり、適度に嵩高い脂溶性基が高い殺虫活性を示すことが分かった。また、脂溶性の観点からは ClogP3.5~4.2 の化合物の殺虫活性が高く、4 位の 1 置換体が最適であることが分かった。しかしながら、置換基 X は多様な置換基が許容されるものの散布効果持続性の改善には至らず、本部位の散布効果への寄与は小さいものと推察した。

#### 4-5 実験の部

##### 4-ベンジルオキシ-5-メトキシピリミジン(**64a**)

ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：26%

物性：融点 31-32 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

##### 4-[(4-クロロフェニル)メトキシ]-5-メトキシピリミジン(**64b**)

4-クロロベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：66%

物性：融点 31-32 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.41 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 5.47 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

4-[(4-メチルフェニル)メトキシ]-5-メトキシピリミジン(**64c**)

4-メチルベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：72%

物性：融点 46-47 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H),  
5.47 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

4-[(4-イソプロピルフェニル)メトキシ]-5-メトキシピリミジン(**64d**)

4-イソプロピルベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：95%

物性：屈折率 1.5548(22.0 °C)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.37 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H),  
4.02 (s, 3H), 2.94 (sep., J = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

5-メトキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**18**)

4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：37%

物性：融点 57-58 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

5-メトキシ-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**64e**)

4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：49%

物性：融点 75-76 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H),  
5.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

5-メトキシ-4-[[4-(テトラフルオロエトキシ)フェニル]メトキシ]ピリミジン(64f)

4-(テトラフルオロエトキシ)ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：15%

物性：融点 65-66 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.90 (tt, J = 2.8, 53 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.93 (s, 3H).

5-メトキシ-4-[(4-メチルスルファニル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(64g)

4-(メチルスルファニル)ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：37%

物性：融点 73-74 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.40 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

5-メトキシ-4-[[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(64h)

4-(トリフルオロメチルスルファニル)ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：41%

物性：融点 77-78 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

5-メトキシ-4-[[4-(トリメチルシリル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(64i)

4-(トリメチルシリル)ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：15%

物性：融点 72-73 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 0.25 (s, 9H).

5-メトキシ-4-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]ピリミジン(**64j**)

4-フェノキシベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：39%

物性：屈折率 1.5995(21.5 °C)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.42 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.35-7.31 (m, 2H),

7.13-7.09 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 4H) 5.48 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

5-メトキシ-4-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**64k**)

3-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：68%

物性：融点 63-64 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70-7.54 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

5-メトキシ-4-[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**64l**)

2-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：79%

物性：融点 31-32 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71-7.42 (m, 4H), 5.70 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

4-[(2,4-ジクロロフェニル)メトキシ]-5-メトキシピリミジン(**64m**)

2,4-ジクロロベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：55%

物性：融点 106-107 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46-7.17 (m, 4H), 5.56 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

4-[(3,4-ジクロロフェニル)メトキシ]-5-メトキシピリミジン(**64n**)

3,4-ジクロロベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率：12%

物性：融点 113-114 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H),

5.45 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).

## 第五章 ピリミジン環 5 位の検討及び全体最適化

### 5-1 序論

第四章においてフェニル基の置換基を精査した結果、様々な置換基が殺虫活性に対して有効であることが分かったが、散布効果持続性の向上には至らなかったことについて述べた。本章では殺虫活性向上及び/又は揮発性低減による散布効果の持続性向上を図るためピリミジン環置換基 Y を精査した。

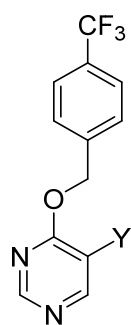
### 5-2 ピリミジン置換基 Y の効果

フェニル基の置換基をトリフルオロメチル基に固定しピリミジン環置換基 Y の変換をおこなった (Table 5-1)。トリフルオロメチル基を選択した理由は、高活性化化合物の中で化合物 **18** の ClogP が最も小さく、置換基 Y との組み合わせにおいて至適な物性に調整しやすいと考えたためである。炭素数 3~4 のノルマルプロポキシ体 **65a** 及びセカンダリーブトキシ体 **65b** は高い殺虫活性を示し、炭素数の多いベンジルオキシ体 **65c**、シクロヘキシルオキシ体 **65d** 及びフェノキシ体 **65e** は中程度の殺虫活性を示し、アルコキシ基は炭素数 3~4 が好ましいことが分かった。チオアルキル体 **66a** 及び **66b** はアルコキシ体に比べ殺虫活性が劣った。アルキル基はノルマルブチル体 **67a** 及びシクロヘキシル体 **67b** が高い殺虫活性を示し鎖状、環状置換基ともに高活性であった。フェニル体 **68** の殺虫活性は環サイズが同じシクロヘキシル体 **67b** に劣った。

続いて高い殺虫活性を示した化合物に対して散布効果持続性試験をおこなった。本化合物群で最高水準の殺虫活性を有するセカンダリーブトキシ体 **65b** でも効果持続性の改善は僅かであり、大きな改善は認められなかった。ノルマルプロポキシ体 **65a** とノルマルブチル体 **67a** を比較すると、殺虫活性は **67a** が優っていたが効果持続性は **65a** が優った。また、ノルマルブチル体 **67a** とシクロヘキシル体 **67b** を比較すると、殺虫活性は **67a** が優っていたが効果持続性は **67b** が優った。さらに、フェニル体 **68** は殺虫活性が約 100 倍劣るにも関わらずノルマルブチル体 **67a** に優る効果持続性を示した。これらの結果から、酸素原子及び環状置換基が効果持続性に有効であると仮定し、アセタール誘導体の検討をおこなった。



Table 5-1. フェニル基置換基 Y 変換体のトビイロウンカに対する試験結果



化合物	Y	トビイロウンカ3齢幼虫 LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)	温室内 散布効果持続性* (100ppm)
<b>18</b>	OMe	0.3	C
<b>65a</b>	<i>On</i> -Pr	0.1-0.3	C
<b>65b</b>	<i>Os</i> -Bu	0.03-0.1	C - B
<b>65c</b>	OBn	3-10	—
<b>65d</b>	<i>Oc</i> -Hex	1-3	—
<b>65e</b>	OPh	1-3	D
<b>66a</b>	SMe	3-10	—
<b>66b</b>	SEt	1-3	—
<b>67a</b>	<i>n</i> -Bu	0.03-0.1	D
<b>67b</b>	<i>c</i> -Hex	0.1-0.3	C
<b>68</b>	Ph	3-10	C
ブプロフェジン		0.3 - 1	(B)

\*:ブプロフェジン125ppmとの比較 (A:優る、B:同等、C:劣る、D:大きく劣る)

5員環アセタール体 **69** の効果持続性は短かったものの、6員環アセタール体 **70** 及び7員環アセタール体 **71** はブプロフェジン対比で同等以上の効果持続性を示した (Table 5-2)。化合物 **70** は環サイズが同じシクロヘキシル体 **67b** に殺虫活性は劣るものの効果持続性が大きく優っており、アセタール構造が効果持続性向上に大きく寄与していると考えられた。続いて、環状置換基であることの必要性を確認するため、ジメチルアセタール体 **72** を合成・評価した。開環することで殺虫活性は向上したものの効果持続性が低下する結果となり、環状のアセタール構造であることが効果持続性に重要であると考えられた。なお、化合物 **70** の蒸気圧は  $1.39 \times 10^{-5}$  Pa(25 °C)であり、ブプロフェジンの蒸気圧  $1.25 \times 10^{-3}$  Pa(25 °C)<sup>2</sup> と比べても小さいことから、化合物の揮発を抑えられたことが効果持続性の改善に寄与していると推察される。

Table 5-2. 環状置換基誘導体のトビイロウンカに対する試験結果

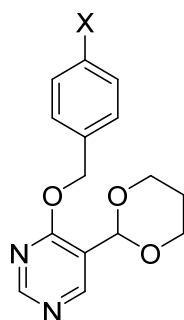
化合物	Y	トビイロウンカ3齢幼虫 LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)	温室内 散布効果持続性* (100ppm)
69		1	D
70		0.3-1	A
71		0.3-1	B
72		0.1-0.3	C - B
ブプロフェジン		0.3 - 1	(B)

\*:ブプロフェジン125ppmとの比較 (A:優る、B:同等、C:劣る、D:大きく劣る)

### 5-3 アセタール誘導体の最適化

市販のウンカ防除剤ブプロフェジンに優る散布効果持続性を示す化合物 **70** を見出したことから、フェニル基置換基との組み合わせについて検討した (Table 5-3)。第四章の検討で高い活性を示した置換基を中心に合成・評価した結果、トリフルオロメトキシ体 **73a** とトリメチルシリル体 **73d** は化合物 **70** と同程度の殺虫活性を示し、脂溶性の大きいトリフルオロメチルチオ体 **73c** 及びターシャリーブチル体 **73c** では殺虫活性が低下した。化合物 **73a** 及び **73d** の散布効果持続性は対応するピリミジン 5 位メトキシ体対比では向上したが化合物 **70** には劣った。以上の検討により、散布効果の最も高い化合物 **70** を開発候補剤ベンズピリモキサンとして選抜した。

Table 5-3. 環状置換基誘導体のトビイロウンカに対する試験結果



化合物	X	トビイロウンカ3齢幼虫 LC <sub>90</sub> (mg a.i./L)	ClogP	温室内 散布効果持続性* (100ppm)
<b>70</b>	CF <sub>3</sub>	0.3-1	3.81	A
<b>73a</b>	OCF <sub>3</sub>	0.3-1	3.64	B
<b>73b</b>	SCF <sub>3</sub>	30-100	4.33	—
<b>73c</b>	<i>t</i> -Bu	30-100	4.28	—
<b>73d</b>	TMS	0.3-1	4.00	C
ブプロフェジン		0.3 - 1		(B)

\*:ブプロフェジン125ppmとの比較 (A:優る、B:同等、C:劣る、D:大きく劣る)

#### 5-4 構造活性相関に関する考察

本化合物群の作用点は明らかとなっていないが、その作用症状と殺虫活性発現にピリミジン環 1 位窒素原子が必須であることからシトクロム P450 を阻害していると仮定して、第二章で述べた灰色かび病菌 CYP51 とメトコナゾールの相互作用を参考に構造活性相関について考察した<sup>1</sup>。ピリミジン環 1 位窒素原子がヘム鉄原子と配位結合しているとする、フェニル基やベンジルオキシ基は疎水性の相互作用をしていると考えられる。置換基 X は多様な置換基が許容されるため、疎水相互作用領域はある程度の大きさの空間を有していると推察される。また、ピリミジン環 5 位置置換基 Y は水素結合領域にあると考えられ、アルコキシ基など水素結合を取り得る置換基が高い殺虫活性を示す傾向にあった。ベンズピリモキサンのジオキサニル基の酸素原子も水素結合を形成していると推察している (Fig. 5-1)。

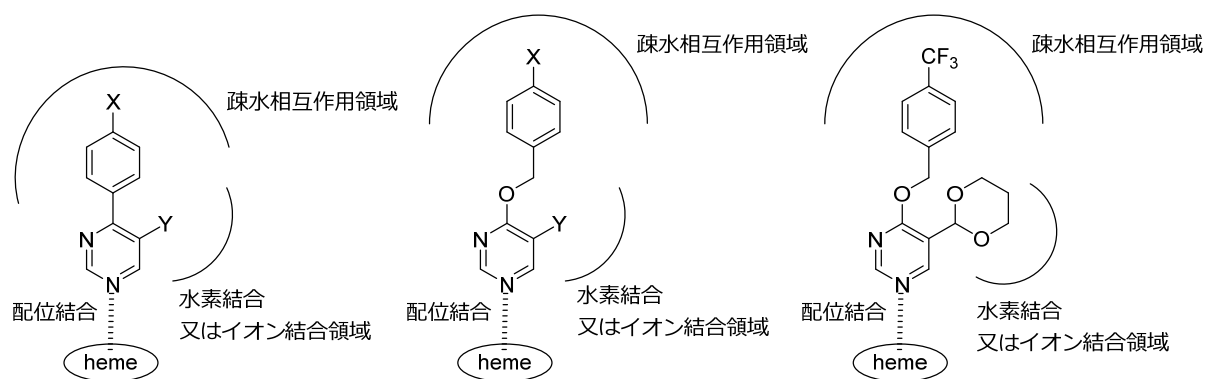
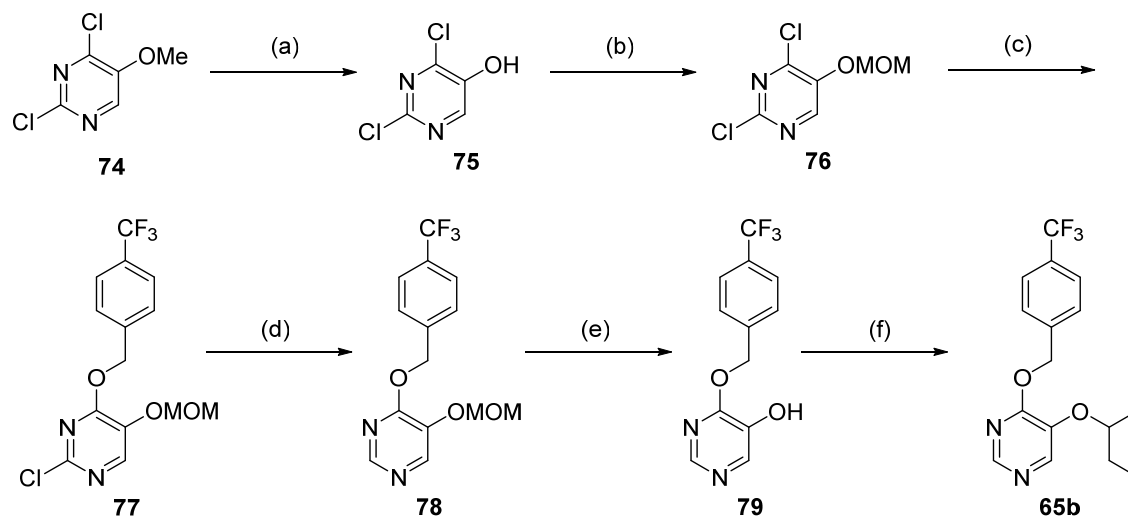


Fig. 5-1 heme と各骨格及びベンズピリモキサンとの推定相互作用

## 5-5 合成法

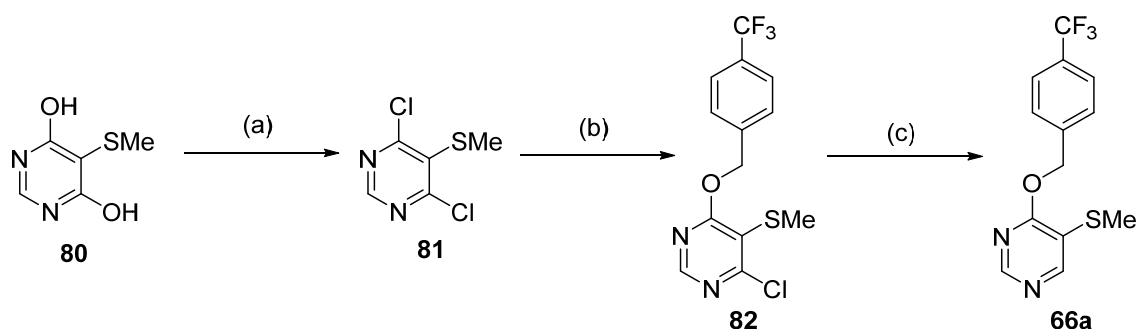
2,4-ジクロロ-5-メトキシピリミジン(**74**)をLiI/collidineの条件により脱メチル化した後、水酸基をMOM基で保護することにより化合物**76**を得た。化合物**76**にトリフルオロメチルベンジルアルコールを導入し化合物**77**とし、塩素原子を除去することによりMOM体**78**とした。酸性条件下でMOM基を脱保護しOH体**79**に誘導した後、光延反応によりセカンダリーブチル基を導入することにより、化合物**65b**を合成した(Scheme 5-1)。



Reagents and conditions: (a) LiI / collidine, 110 °C (b) MOMCl,  $N^i$ PrEt<sub>2</sub>, KI / DME, r.t. (c) 4-CF<sub>3</sub>BnOH, NaH / DMA, 0 °C to r.t. (d) HCO<sub>2</sub>H, TEA, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / DMA, 80 °C (e) 1N HCl / MeOH, reflux (f) *s*-BuOH, DMEAD, PPh<sub>3</sub> / THF, r.t.

### Scheme 5-1. 化合物 **65b** の合成法

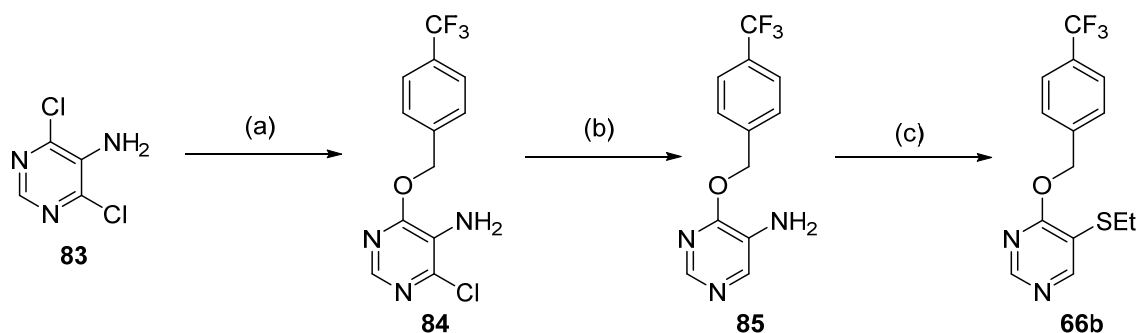
4,6-ジヒドロキシ-5-メチルチオピリミジン(**80**)の水酸基をオキシ塩化リンによりクロロ化した後、トリフルオロメチルベンジルアルコールの導入、続く塩素原子の除去により化合物**66a**を合成した(Scheme 5-2)。



Reagents and conditions: (a)  $\text{POCl}_3$ , DIPEA / toluene, reflux (b) 4- $\text{CF}_3\text{BnOH}$ , NaH / DMA, 0 °C to r.t. (c)  $\text{HCO}_2\text{H}$ , TEA,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  / DMA, 80 °C

#### Scheme 5-2. 化合物 **66a** の合成法

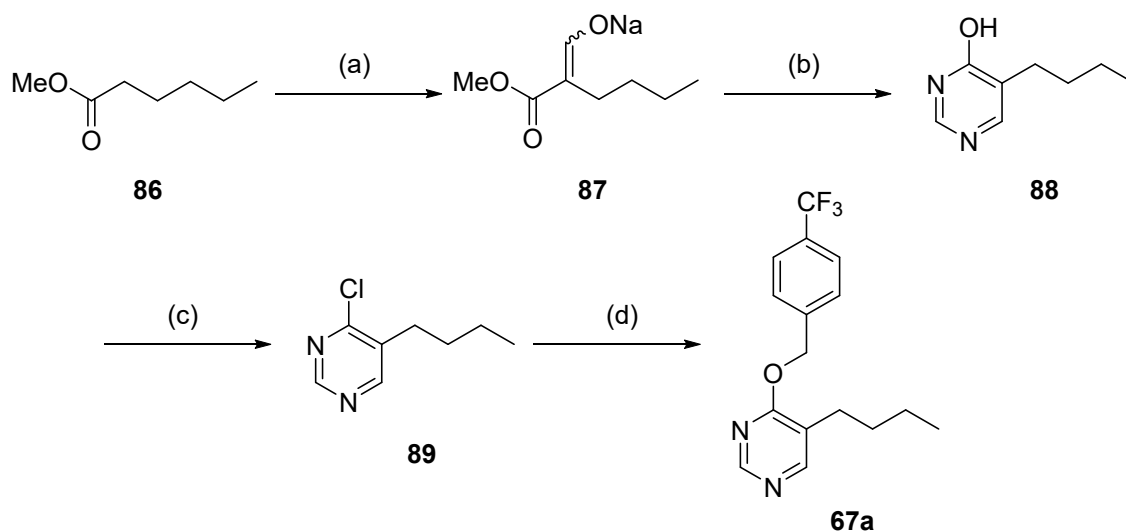
4,6-ジクロロ-5-アミノピリミジン(**83**)にトリフルオロメチルベンジルアルコールを導入し化合物 **84** とした後、塩素原子を除去することによりアミノ体 **85** を得た。化合物 **85** のアミノ基を亜硝酸エステルを用いる方法によりエチルスルファニル基に変換し化合物 **66b** を合成した (Scheme 5-3)。



Reagents and conditions: (a) 4- $\text{CF}_3\text{BnOH}$ , NaH / DMA, 0 °C to r.t. (b)  $\text{HCO}_2\text{H}$ , TEA,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  / DMA, 80 °C (c)  $(\text{SEt})_2$ , *i*-amyl nitrite, reflux

#### Scheme 5-3. 化合物 **66b** の合成法

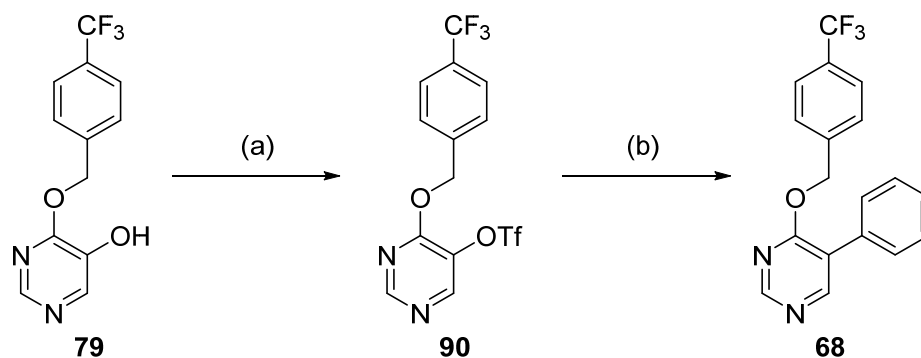
ヘキサン酸メチル(**86**)をギ酸エチルにより増炭した後、ホルムアミジンで環化することにより 5-ノルマルブチル-4-ヒドロキシピリミジン(**88**)を得た。化合物 **88** の水酸基をオキシ塩化リンによりクロロ化した後、トリフルオロメチルベンジルアルコールを導入することにより化合物 **67a** を合成した (Scheme 5-4)。



Reagents and conditions: (a) NaOMe, HCO<sub>2</sub>Et / THF, r.t. (b) formamidine acetate, NaOMe / MeOH, reflux (c) POCl<sub>3</sub>, reflux (d) 4-CF<sub>3</sub>BnOH, NaH / DMA, 0 °C to r.t.

Scheme 5-4. 化合物 **67a** の合成法

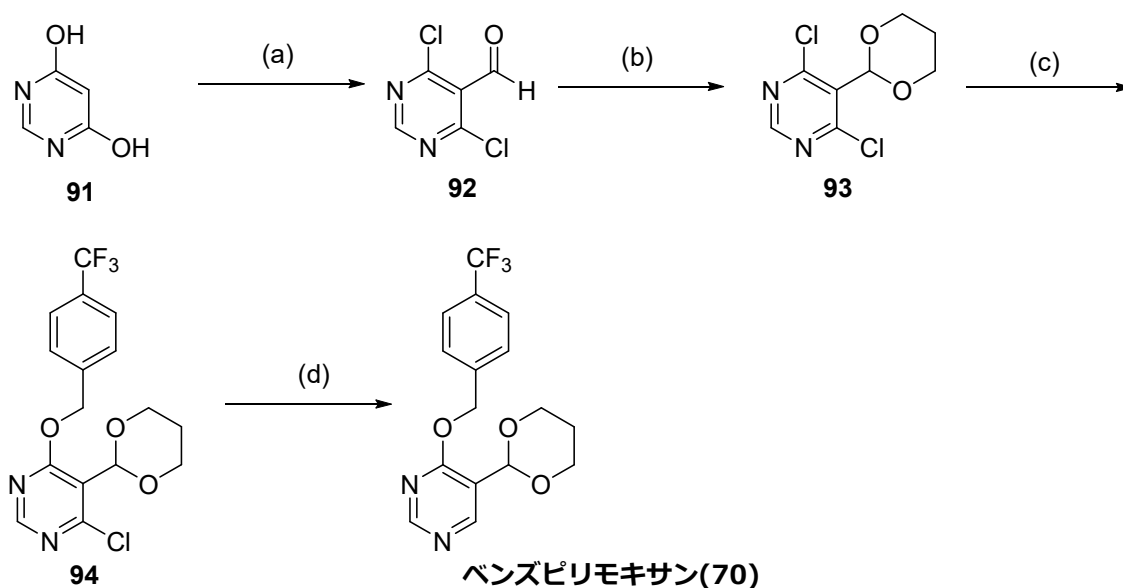
Scheme 5-1 で合成した化合物 **79** の水酸基をトリフレート化した後、フェニルボロン酸とのカップリング反応により、化合物 **68** を合成した (Scheme 5-5)。



Reagents and conditions: (a) Tf<sub>2</sub>O, TEA / CHCl<sub>3</sub>, -10 °C  
(b) PhB(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / DME, H<sub>2</sub>O, reflux

Scheme 5-5. 化合物 **68** の合成法

4,6-ジヒドロキシピリミジン(**91**)をヴィルスマイヤー反応によりホルミル体 **92** とした後、酸性条件下でホルミル基を 1,3-ジオキサニル基に変換し化合物 **93** を得た。化合物 **93** へのトリフルオロメチルベンジルアルコールの導入、続く塩素原子の除去によりベンズピリモキサンを合成した (Scheme 5-6)。



Reagents and conditions: (a)  $\text{POCl}_3$ , DMF,  $90^\circ\text{C}$  (b)  $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ,  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  / toluene, reflux (c)  $4\text{-CF}_3\text{BnOH}$ ,  $\text{NaH}$  / DMA,  $0^\circ\text{C}$  to r.t. (d)  $\text{HCO}_2\text{H}$ , TEA,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  / DMA,  $80^\circ\text{C}$

Scheme 5-6. ベンズピリモキサンの合成法

## 5-6 小括

殺虫活性向上及び/又は揮発性低減による散布効果持続性向上を図るため、ピリミジン環置換基 Y を精査した。アルキル体やアルコキシ体は殺虫活性が高いものの散布効果持続性に大きな改善は認められなかった。一方、環状置換基に着目し検討を進めた結果、環状アセタール基が散布効果持続性向上に大きく寄与し既存剤に優る効果を示すことを見出した。本アセタール誘導体の蒸気圧は既存のウンカ防除剤であるブプロフェジンと比較して小さく、化合物の揮発性低減が散布効果持続性の改善に寄与したものと推察される。その後の全体の最適化を経て、トビイロウンカに対して最も散布効果の高いジオキサニル基を有するベンズピリモキサンの見出すことに成功した。

## 5-7 実験の部

### 2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシピリミジン(75)

2,4-ジクロロ-5-メトキシピリミジン(74)25 g (0.14 mol)をコリジン 80 mL に溶解させ、ヨウ化リチウム 28 g (0.21 mol)を加え、 $110^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去することにより、化合物 75 を 23 g (0.14 mol)得た。化合物 75 はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

#### 2,4-ジクロロ-5-メトキシメトキシピリミジン(76)

化合物 **75** 23 g (0.14 mmol)をジメトキシエタン 0.14 L に溶解させ、クロロメチルメチルエーテル 12 g (0.15 mol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 22 g (0.17 mol)、ヨウ化カリウム 23 g (0.14 mol)を順次加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に生じた固体をセライトろ過により除去し、ろ液に MTBE を加え飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **76** を 24 g (0.11 mmol)得た。

収率：82%(2 工程)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.44 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).

#### 2-クロロ-5-メトキシメトキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(77)

化合物 **76** 10 g (48 mmol)と 4-トリフルオロメチルベンジルアルコール 9.3 g (53 mmol)を DMA 50 mL に溶解させ、0 °C で水素化ナトリウム 2.3 g (57 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、MTBE で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **77** を 16 g (46 mmol)得た。

収率：96%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.20 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 4H), 5.54 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

#### 5-メトキシメトキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(78)

化合物 **77** 15 g (45 mmol)を DMA 50 mL に溶解させ、ギ酸 4.2 g (92 mmol)、トリエチルアミン 12 g (110 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 5.3 g (4.6 mmol)を順次加え、80 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し MTBE、水を加え、析出した固体をセライトろ過で除去した後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **78** を 9.1 g (29 mmol)得た。

収率：65%

物性：融点 60-61 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H),

5.57 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

#### 5-ヒドロキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(79)

化合物 **78** 5.0 g (16 mmol)をメタノール 50 mL に溶解させ、1N 塩酸 16 mL(16 mmol)



を加え、加熱還流下 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた固体をノルマルヘキサンで洗浄することにより、化合物 **79** を 3.9 g (15 mmol) 得た。

収率：91%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 4H), 5.55 (s, 2H).

#### 5-セカンダリーブトキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**65b**)

化合物 **79** 2.0 g (7.4 mmol) を THF 12 mL に溶解させ、セカンダリーブチルアルコール 0.60 g (8.2 mmol)、トリフェニルホスフィン 2.5 g (9.6 mmol) を順次加え、DMEAD 2.3 g (9.6 mmol) の THF 4 mL 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、MTBE で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣にヘキサンを加え、析出したトリフェニルホスフィンオキシドをろ過により除去した。ろ液の減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **65b** を 1.3 g (4.0 mmol) 得た。

収率：54%

物性：1.4965(22.5 °C)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.39 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H),

5.58 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 5.53 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 2H),

1.33 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

#### 5-ノルマルプロポキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**65a**)

ノルマルプロパノール、DEAD を用いて化合物 **65b** と同様の方法で合成した。

収率：70%

物性：45-46 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H),

5.56 (s, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.86 (tq,  $J = 6.6, 7.4$  Hz, 2H),

1.06 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

#### 5-ベンジルオキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**65c**)

ベンジルアルコール、DEAD を用いて化合物 **65b** と同様の方法で合成した。

収率：95%

物性 : 48-49 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.99 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 3H),  
6.58-6.57 (m, 2H), 4.91-4.88 (m, 4H).

#### 5-シクロヘキシルオキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**65d**)

シクロヘキシルアルコール、DEAD を用いて化合物 **65b** と同様の方法で合成した。

収率 : 22%

物性 : 1.5048(20.5 °C)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.39 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H),  
5.55 (s, 2H), 4.32-4.24 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 4H), 1.56-1.26 (m, 7H).

#### 5-フェノキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**65e**)

原料に 4-クロロ-5-フェノキシピリミジンを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率 : 85%

物性 : 56-57 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.17-7.13 (m, 1H),  
6.98-6.94 (m, 2H), 5.52 (s, 2H).

#### 4,6-ジクロロ-5-メチルスルファニルピリミジン(**81**)

4,6-ヒドロキシ-5-メチルスルファニルピリミジン(**80**) 1.0 g (8.9 mmol)をトルエン 6 mL に溶解させ、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 1.6 g (10 mol)、オキシ塩化リン 1.6 g (10 mol)を順次加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水に注ぎ、MTBE で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去することにより、化合物 **77** を 0.13 g (0.64 mmol)得た。化合物 **81** はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

収率 : 14%

#### 4-クロロ-5-メチルスルファニル-6-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**82**)

化合物 **81** 0.13 g (0.66 mmol)と 4-トリフルオロメチルベンジルアルコール 0.12 g (0.66 mmol)を DMA 4 mL に溶解させ、0 °C で水素化ナトリウム 0.030 g (0.72 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、MTBE で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **82** を 0.14 g (0.40 mmol) 得た。

収率：61%(2 工程)

5-メチルスルファニル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**66a**)

化合物 **82** 0.13 g (0.40 mmol) を DMA 4 mL に溶解させ、ギ酸 0.040 g (0.80 mmol)、トリエチルアミン 0.12 g (1.2 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.10 g (0.080 mmol) を順次加え、80 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻し MTBE、水を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **66a** を 0.017 g (0.056 mmol) 得た。

収率：14%

物性：融点 52-53 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 9.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).

5-アミノ-6-クロロ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**84**)

化合物 **83** 1.3 g (7.8 mmol) と 4-トリフルオロメチルベンジルアルコール 1.4 g (8.2 mmol) を DMA 10 mL に溶解させ、0 °C で水素化ナトリウム 0.34 g (8.6 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、MTBE で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **84** を 2.3 g (7.4 mmol) 得た。

収率：95%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.08 (brs, 2H).

5-アミノ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**85**)

化合物 **84** 2.3 g (7.4 mmol) を DMA 10 mL に溶解させ、ギ酸 0.84 g (18 mmol)、トリエチルアミン 2.2 g (22 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.43 g (0.37 mmol) を順次加え、80 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻し MTBE、水を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **85** を 1.5 g (5.6 mmol) 得た。

収率：76%

物性：融点 97-98 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.26 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 5.53 (s, 2H),  
3.75 (brs, 2H).

#### 5-エチルスルファニル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**66b**)

化合物 **85** 0.85 g (3.2 mmol)、ジエチルジスルフィド 1.9 g (16 mmol)、亜硝イソアミル 0.55 g (4.7 mmol)の混合物を加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **66b** を 0.11 g (0.38 mmol)得た。

収率：12%

物性：融点 44-45 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.61 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.66-7.48 (m, 4H), 5.57 (s, 2H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2H),  
1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

#### 4-ヒドロキシ-5-ノルマルブチルピリミジン(**88**)

ナトリウムメトキシド 8.3 g (0.15 mol)を THF40 mL に懸濁させ、ギ酸エチル 7.4 g (0.10 mol)、ヘキサノ酸(**86**) 10 g (77 mmol)を順次滴下し、室温で 3 時間攪拌した。原料の消失を確認した後、反応液にホルムアミジン酢酸塩 8.0 g (77 mmol)のメタノール溶液 70 mL、ナトリウムメトキシドの 28%メタノール溶液 16 g (81 mmol)を順次滴下し、加熱還流下 10 時間攪拌した。反応液に水を加え減圧濃縮により有機溶媒を除去し、MTBE で抽出した。水位層に濃塩酸を加え pH5~6 に調整し、MTBE で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **88** を 1.3 g (8.5 mmol)得た。

収率：11%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H),  
1.40-1.29 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 3H).

#### 4-クロロ-5-ノルマルブチルピリミジン(**89**)

化合物 **88** 1.3 g (8.5 mmol)とオキシ塩化リン 3.9 g (26 mmol)の混合物を加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水に注ぎ、MTBE で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去することにより、化合物 **89** を 1.1 g (6.5 mmol)得た。

収率：76%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H),  
1.48-1.35 (m, 2H), 0.99-0.88 (m, 3H).

#### 5-ノルマルブチル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**67a**)

化合物 **89** 0.30 g (1.8 mmol)と 4-トリフルオロメチルベンジルアルコール 0.31 g (1.8 mmol)を DMA 3 mL に溶解させ、0 °C で水素化ナトリウム 0.077 g (1.9 mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、MTBE で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **67a** を 0.35 g (1.1 mmol)得た。

収率 : 64%

物性 : 1.4950(27.5 °C)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H),  
1.41-1.32 (m, 2H), 0.93 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

#### 4-ヒドロキシ-5-シクロヘキシル-2-メルカプトピリミジン

原料にシクロヘキシル酢酸エチル、Na/HCO<sub>2</sub>Et を CH(t-Bu)(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> に代え、化合物 **58** と同様の方法で合成した。

収率 : 38%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ 値(ppm))

δ: 11.8 (brs, 1H), 10.1 (brs, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 5H), 1.42-1.11 (m, 5H).

#### 4-ヒドロキシ-5-シクロヘキシルピリミジン

化合物 **59** と同様の方法で合成し、精製することなく次の工程に用いた。

収率 : 70%

#### 4-クロロ-5-シクロヘキシルピリミジン

化合物 **60** と同様の方法で合成し、精製することなく次の工程に用いた。

収率 : 97%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.83 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.00-1.79 (m, 5H), 1.51-1.19 (m, 5H).

#### 5-シクロヘキシル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**67b**)

原料に 4-トリフルオロベンジルアルコールを用いて化合物 **17** と同様の方法で合成した。

収率 : 74%

物性 : 35-36 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.62 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H),

5.52 (s, 2H), 2.82-2.76 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 5H), 1.48-1.25 (m, 5H).

#### 5-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(90)

5-ヒドロキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(79) 0.25 mg (0.93 mmol)をクロロホルム 10 mL に溶解させ、トリエチルアミン 0.21 mg (2.1 mmol)を加え、-10 °Cでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.29 mg (1.0 mmol)のクロロホルム溶液 2mL を滴下し 10 分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を水に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。その後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより化合物 90 を得た。化合物 90 はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

#### 5-フェニル-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(68)

5-トリフルオロメチルスルホニルオキシ-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(90) 0.40 mg (0.93 mmol)のジメトキシエタン 10 mL 溶液に、フェニルボロン酸 0.14 mg (1.1 mmol)、炭酸ナトリウム 0.21 mg (2.0 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.11 mg (2.0 mmol)、水 2ml を加え、加熱還流下 3 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水出で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 68 を 0.15 mg (0.46 mmol)得た。

収率 : 49%

物性 : 110-111 °C

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.62-7.40 (m, 9H), 5.58 (s, 1H).

#### 4,6-ジクロロ-5-ホルミルピリミジン(92)<sup>2</sup>

DMF 20 g (0.27 mol)にオキシ塩化リン 100 g (0.67 mol)を 0 °Cでゆっくりと滴下し室温で 10 分攪拌した後、0 °Cで 4,6-ジヒドロキシピリミジン(91) 15 g (0.13 mol)を加え、90 °Cで 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮により溶媒を除去することにより、化合物 92 を 13 g (76 mmol)得た。化合物 92 はこれ以上精製することなく、そのまま次の反応に用いた。

収率 : 57%

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

$\delta$ : 10.5 (s, 1H), 8.89 (s, 1H).

#### 4,6-ジクロロ-5-(1,3-ジオキササン-2-イル)ピリミジン(**93**)<sup>3</sup>

化合物(**92**) 5.6 g (32 mmol)をトルエン 50 mL に溶解させ、1,3-プロパンジオール 4.8 g (63 mmol)、トシル酸 1 水和物 0.60 g (3.2 mmol)を加え、加熱還流下、脱水しながら 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **93** を 5.1 g (21 mmol)得た。

収率 : 67%

物性 : 融点 122-125 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.71 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.30, (ddd, 1H), 3.98 (ddd, 1H), 2.41–2.28 (m, 1H),

1.49–1.45 (m, 1H)

#### 6-クロロ-5-(1,3-ジオキササン-2-イル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**94**)<sup>3</sup>

化合物 **93** 1.0 g (4.3 mmol)と 4-トリフルオロメチルベンジルアルコール 0.82 g (4.7 mmol)を DMA 5 mL に溶解させ、0 °Cで水素化ナトリウム 0.20 g (5.1 mmol)を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮により得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 **94** を 1.1 g (2.9 mmol)得た。

収率 : 69%

物性 : 114-115 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.50 (s, 1H), 7.66–7.60 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H),

4.00-3.93 (m, 2H), 2.32–2.23 (m, 1H), 1.54–1.44 (m, 1H)

#### 5-(1,3-ジオキササン-2-イル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**70**, ベンズピリモキサン)<sup>3</sup>

化合物 **94** 1.1 g (2.9 mmol)を DMA 5 mL に溶解させ、ギ酸 0.27 g (5.9 mmol)、トリエチルアミン 0.65 g (6.5 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 0.34 g (0.29 mmol)を順次加え、80 °Cで 1.5 時間攪拌した。反応液を室温に戻し MTBE、水を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、ベンズピリモキサン(**70**)を 0.81 g (2.3 mmol)得た。

収率 : 79%

物性：120.1–121.3 °C

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ 値(ppm))

δ: 164.9, 158.2, 154.8, 141.2, 128.3 (q, JC–F=32 Hz), 127.6, 125.3 (q, JC–F=4 Hz),  
124.2 (q, JC–F=272 Hz), 118.9, 95.0, 66.8, 66.5, 25.2.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.55 (s, 2H),  
4.29-4.25 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 2.32–2.19 (m, 1H), 1.49–1.44 (m, 1H).

水溶解度：5.04 mg/L (19.9-20.2 °C).

logPo/w：3.42 (24.5 °C)

蒸気圧：1.39×10<sup>-5</sup> Pa(25 °C)

#### 4,6-ジクロロ-5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリミジン

原料にエチレングリコールを用いて化合物 **93** と同様の方法で合成した。

収率：96%

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.75 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H).

#### 5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**69**)

化合物 **70** と同様の方法で合成した。

収率：16%

物性：38-39 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H),  
6.09 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.16-4.03 (m, 4H).

#### 4,6-ジクロロ-5-(1,3-ジオキセパン-2-イル)ピリミジン

原料に1,4-ブタンジオールを用いて化合物 **93** と同様の方法で合成した。

収率：16%

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.69 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.08-1.87 (m, 4H).

#### 5-(1,3-ジオキセパン-2-イル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**71**)

化合物 **70** と同様の方法で合成した。

収率：67%

物性：95-96 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))



$\delta$ : 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H),  
3.76-3.73 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H).

#### 4,6-ジクロロ-5-(1,3-ジメトキシメチル)ピリミジン

原料にオルトギ酸トリメチルを用いて化合物 **93** と同様の方法で合成した。

収率 : 100%

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.72 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.51 (s, 6H).

#### 5-(1,3-ジメトキシメチル)-4-[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**72**)

化合物 **70** と同様の方法で合成した。

収率 : 61%

物性 : 45-46 °C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H),  
5.60 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.37 (s, 6H).

#### 5-(1,3-ジオキササン-2-イル)-4-[[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メトキシ]ピリミジン (**73a**)

4-トリフルオロメトキシベンジルアルコールを用いて化合物 **70** と同様の方法で合成した。

収率 : 45%

物性 : 86-87 °C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H),  
5.75 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H),  
1.48-1.43 (m, 1H).

#### 5-(1,3-ジオキササン-2-イル)-4-[[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル]メトキシ]ピリミジン(**73b**)

4-トリフルオロメチルスルファニルベンジルアルコールを用いて化合物 **70** と同様の方法で合成した。

収率 : 67%

物性 : 122-123 °C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  値(ppm))

$\delta$ : 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H),  
5.77 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H),

1.49-1.45 (m, 1H).

4-[(4-ターシャリーブチルフェニル)メトキシ]-5-(1,3-ジオキサン-2-イル)ピリミジン  
(73c)

4-ターシャリーブチルベンジルアルコールを用いて化合物 **70** と同様の方法で合成した。

収率 : 58%

物性 : 84-85 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 4H), 5.77 (s, 1H), 5.46 (s, 2H),

4.25-4.23 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

5-(1,3-ジオキサン-2-イル)-4-[[4-(トリメチルシリル)フェニル]メトキシ]ピリミジン  
(73d)

4-トリメチルシリルベンジルアルコールを用いて化合物 **70** と同様の方法で合成した。

収率 : 72%

物性 : 70-71 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 値(ppm))

δ: 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

5.77 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.97-3.90 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 1H),

1.48-1.40 (m, 1H), 0.28 (s, 9H).

5 - 8 参考文献

1. 須藤敬一. 殺菌剤開発におけるゲノム創農薬の可能性, 植物防疫, **57**, 351-355(2003).
2. H. Kanno, K. Ikeda, T. Asai and S. Maekaw, 2-*Tert*-butylimino-3-isopropyl-5-phenylperhydro-1,3,5-thiadiazin-4-one (NNI-750), a new insecticide. British Crop Protection Conference : pests and diseases, 59-66(1981).
3. Eikoh Satoh, Ryota Kasahara, Kosuke Fukatsu, Takao Aoki, Hiroto Harayama, Tetsuya Murata. Benzpyrimoxan: Design, synthesis, and biological activity of a novel insecticide. *Journal of Pesticide Science*, **46**, 109-114(2021).

## 第六章 ベンズピリモキサン作用特性及び安全性

### 6-1 序論

第五章において、環状置換基に着目した展開をおこなった結果、散布効果持続性に優れるベンズピリモキサンを見出すことに成功したことを述べた。

本章ではベンズピリモキサンの作用特性と各種安全性試験の結果について述べる。

### 6-2 トビイロウンカ野外個体群に対する殺虫活性

新規ウンカ防除剤には、既存剤に対する感受性が低下した個体群にも高い効果を示すことが求められる。そこで各地から採集した野外個体群に対する殺虫活性を評価した。

その結果、ベンズピリモキサンは合成ピレスロイド剤やネオニコチノイド剤等への感受性が低下した個体群にも有効であった(Table 6-1)。

Table 6-1 トビイロウンカ 3 齢に対する殺虫活性<sup>1,2</sup>

採集年	採集地	LC <sub>50</sub> 値(ppm)			
		ベンズピリ モキサン	A 剤 (合成ピレス ロイド剤)	B 剤 (ネオニコチ ノイド剤)	C 剤 (フェニル ピラゾール 剤)
2020 年	長崎県	0.33	10	12	5.1
2019 年	鹿児島県	0.32	20	31	19
1983 年	和歌山県 <sup>a)</sup>	0.12	3.1	0.061	0.040

<sup>a)</sup>累代飼育系統

### 6-3 殺虫スペクトル

ベンズピリモキサンの殺虫スペクトルを確認したところ、カメムシ目害虫、特に水稲分野のウンカ類及びツマグロヨコバイの幼虫に対して高い殺虫活性を示す一方で、チョウ目、アザミウマ目及びコウチュウ目害虫には殺虫活性を示さなかった(Table 6-2)。

Table 6-2 ベンズピリモキサンの殺虫スペクトル<sup>1,2</sup>

目	対象種	供試ステージ	LC <sub>50</sub> 値
			(ppm)
カメムシ目	トビイロウンカ	幼虫 (3 齢)	0.12
	ヒメトビウンカ	幼虫 (3 齢)	0.47
	セジロウンカ	幼虫 (3 齢)	0.87
	ツマグロヨコバイ	幼虫 (3 齢)	4.2
	ワタアブラムシ	幼虫 (1 齢)	31
チョウ目	コナガ	幼虫 (2 齢)	>100
	ハスモンヨトウ	幼虫 (3 齢)	>100
アザミウマ目	ミカンキイロアザミウマ	幼虫 (1 齢)	>100
コウチュウ目	イネクビホソハムシ	幼虫 (1 齢)	>100

## 6-4 トビイロウンカに対するステージ別の殺虫活性

ベンズピリモキサンの卵、幼虫 (1 齢、3 齢) 及び成虫に対する殺虫活性を評価した。その結果、殺成虫活性は認められず殺卵活性も低かったことから、本化合物は幼虫に対して特異的に高い殺虫活性を有することが分かった(Table 6-3)。

Table 6-3 ベンズピリモキサンのトビイロウンカに対するステージ別の殺虫活性<sup>1</sup>

薬剤名	LC <sub>90</sub> 概算値(ppm)			
	卵	1 齢	3 齢	成虫
ベンズピリモキサン	30-100	0.3-1	0.3-1	>100
ブプロフェジン	>100	0.3-1	0.3-1	>100

## 6-5 天敵・有用昆虫に対する影響

ベンズピリモキサンの有用昆虫、天敵に対する影響を評価した。その結果、セイヨウミツバチやカイコガなどの有用昆虫、クモやカスミカメ類などの天敵に対する影響が小さく、環境負荷が小さくかつより IPM に適した剤であることが分かった(Table 6-4)。

Table 6-4 ベンズピリモキサンの天敵・有用昆虫に対する影響<sup>1,2</sup>

対象種	供試ステージ	LC <sub>50</sub> 値(・ g a.i./bee)
セイヨウミツバチ	成虫 (急性経口)	>100
	成虫 (急性接触)	>100
対象種	供試ステージ	LC <sub>50</sub> 値(ppm)
カイコガ	幼虫	>100
チリカブリダニ	卵	>200
ミヤコカブリダニ	卵	>100
キクヅキコモリグモ	成体	>100
カタグロミドリカスミカメ	幼虫	>200
ムナグロキイロカスミカメ	幼虫	>100
ケシカタビロアメンボ	幼虫	>100

#### 6-6 作用機構

ベンズピリモキサンの作用機構に関しては、異なるチームにより検討がおこなわれている<sup>3</sup>。ベンズピリモキサン及びブプロフェジンはウンカの脱皮異常を引き起こすが、ブプロフェジンと異なりベンズピリモキサンでは、ウンカ外皮組織におけるキチン生合成の直接的な阻害が認められなかった。

正常な脱皮が起こる際には、エクジステロイド濃度がピークに達した後、脱皮前に一定以下の濃度に低下することが知られているが、ベンズピリモキサン処理区では対照区対比でエクジステロイドの残存量が高かった。さらに、エクジステロイドの代謝酵素 CYP18A1 を RNAi 法により阻害したウンカでは、ベンズピリモキサン処理と同様、エクジステロイド残存量が高く、脱皮異常個体が多く観察された<sup>3</sup>。以上の結果から、ベンズピリモキサンはウンカ虫体内におけるエクジステロイドの濃度推移を攪乱することにより脱皮異常を引き起こすと推察され、ブプロフェジンなど従来の脱皮阻害剤と異なる新規の作用機構を有すると考えられた。作用点の特定など作用機構の詳細については研究中であるが、恐らく CYP18A1 を阻害していると考えている。今後、作用機構の詳細が明らかとなれば計算科学を利用した作用点情報に基づく更なる研究の発展にも期待できる。

#### 6-7 哺乳類、鳥類、魚類及び生活環境動植物に対する影響

ベンズピリモキサンの哺乳類に対する急性毒性及び長期毒性評価において、特に問題となる影響は認められなかった。また、鳥類、魚類及び生活環境動植物に対する評価においても影響が懸念される毒性は認められなかった(Table 6-5)。以上から、ベン

ズピリモキサンは非標的生物への影響が小さく選択性に優れた化合物であることが分かった。なお、ベンズピリモキサンの許容一日摂取量は 0.026 mg/kg 体重/日、急性参照用量は 0.1 mg/kg 体重に設定されている<sup>4</sup>。

Table 6-5. ベンズピリモキサンの安全性

試験名	評価項目	結果
急性経口毒性 (ラット)	LD <sub>50</sub>	>2000 mg/kg 体重
急性経皮毒性 (ラット)	LD <sub>50</sub>	>2000 mg/kg 体重
1年間反復経口投与毒性／ 発がん性 (ラット)	NOAEL 発がん性	11.7 mg/kg 体重/日 なし
発がん性 (マウス)	NOAEL 発がん性	7.7 mg/kg 体重/日 なし
1年間反復経口投与毒性 (イヌ)	NOAEL	2.68 mg/kg 体重/日
鳥類急性経口毒性 (コリンウズラ)	LD <sub>50</sub>	>2000mg/kg 体重
コイ急性毒性	LC <sub>50</sub> (96 h)	2.2 mg/L
オオミジンコ急性遊泳阻害	EC <sub>50</sub> (48 h)	3.1 mg/L
ユスリカ幼虫急性遊泳阻害	EC <sub>50</sub> (48 h)	>3.5 mg/L
藻類生長阻害 ( <i>Raphidocelis subcapitata</i> )	ErC <sub>50</sub> (0-72 h)	>2.9 mg/L

## 6-8 環境に対する影響

水田圃場におけるベンズピリモキサン及び分析対象とした分解物との合量の推定半減期は 84~89 日であり、本化合物は環境への残留・負荷が小さい<sup>4</sup>。土壌中ではピリミジン 2 位の酸化あるいはアセタール環の開裂が起点となり分解が進んでいく経路が推定されている(Fig. 6-1)<sup>5</sup>。

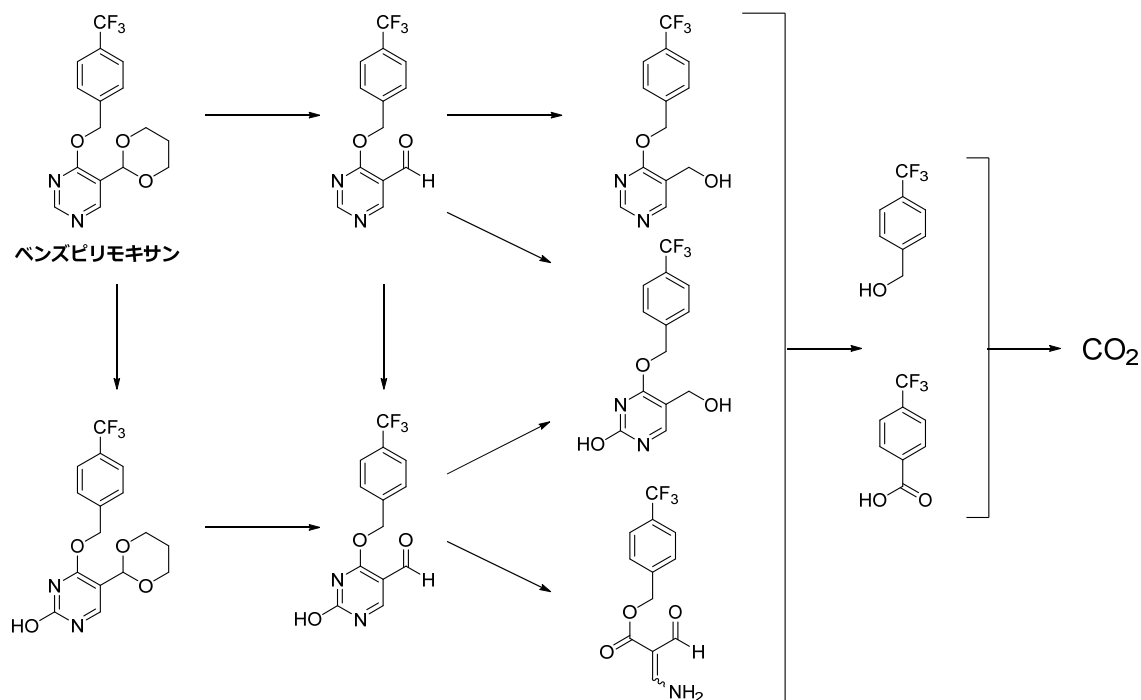


Fig. 6-1. ベンズピリモキサンの推定土壌分解経路

## 6-9 小括

ベンズピリモキサンはカメムシ目害虫、特に水稻分野のウンカ類及びツマグロヨコバイの幼虫に対して特異的に高い殺虫効果を示し、既存のウンカ防除剤に感受性が低下した個体群に対しても有効であることが分かった。その作用機構は、ウンカ虫体内におけるエクジステロイドの濃度推移を攪乱することにより脱皮異常を引き起こすと推察され、既存の脱皮阻害剤とは異なる新規の作用機構を有すると考えられた。ベンズピリモキサンはセイヨウミツバチやクモなどの有用昆虫や天敵に対する影響が小さいことから IPM に適した農業資材であると言える。

哺乳類、鳥類、魚類及び生活環境動植物などの非標的生物に対して影響が懸念される毒性は認められず、環境中でも速やかに分解し環境負荷が小さいことが確認された。以上の結果から、ベンズピリモキサンは環境負荷が小さく選択性・安全性に優れた薬剤であると考えられる。

## 6-10 参考文献

1. 高儀春香, 深津浩介, 中野元文. 新規ウンカ・ヨコバイ防除剤ベンズピリモキサンの特徴と使い方. 植物防疫, **75**, 350-354(2021).
2. 深津浩介, 佐藤英孝. 新規ウンカ防除剤ベンズピリモキサンの創出. 月刊ファインケミカル 2022年5月号, **51**, 16-22(2022).
3. 松倉啓一郎, 田中良明, 中野元文, 村田洋平, 大塚悠河, 藤岡伸祐. 新規ウンカ防除剤ベンズピリモキサンの研究 (第5報) - 作用機

構：キチン生合成およびエクジステロイド濃度推移に対する影響 - . 日本農薬学会第46回大会講演要旨, p126 (2021).

4. 食品安全委員会 農薬評価書 ベンズピリモキサシ.

<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20190619027>

5. 村田洋平, 田中恒之, 佐藤英孝, 吉實隆志, 梅哲夫. 新規殺虫剤ベンズピリモキサシ (オーケストラ<sup>®</sup>) に関する研究 (第3報) - 環境中運命 - . 日本農薬学会第46回大会講演要旨, p126 (2021).



## 第七章 結論

第一章では、農薬が農作物の増産と安定供給において重要な役割を果たしてきたこと、新規農薬には既存の農薬と交差抵抗性を示さず単位面積当たりの使用量が少ないことに加え、人畜のみならず非標的生物や環境に対してもより安全であることが求められ、要求性能が年々高くなっていることについて紹介した。

新規農薬の探索研究において、複素環は多様な薬理作用を発現することから非常に有用な構造であり盛んに研究がおこなわれている。その中でもピリジン/ピリミジン環は探索ステージとリード最適化ステージ両面で幅広く利用され、非常に多くの成功例が知られている。ピリジン/ピリミジン誘導体は数多く存在するが多様な生物活性を示すことから、これらの環に着目し新規農薬創出の探索研究を始めたことについて述べた。

第二章では、複素環化合物、特にピリミジン誘導体に焦点を当て新規農薬創出の探索研究を開始し、トビロウンカの幼虫に対して殺虫活性を示すシード化合物 **19a** を見出したことについて述べた。これらの化合物を処理された幼虫は脱皮時に死亡し、その作用症状は既存の脱皮阻害剤とは異なり新規の作用機構を有すると推察した。トビロウンカ防除剤を探索のターゲットとして研究を進めることとし、フェニルピリミジン骨格にて検討をおこなった。その結果、殺虫活性発現には1位窒素原子が必須であり、且つ、両隣に置換基がなく空間が必要であることが重要であると考えられた。殺虫活性向上のためフェニル置換基 **X** 及びピリミジン置換基 **Y** を精査し、シード化合物 **19a** から 100 倍程度殺虫活性が向上したリード化合物 **15** を見出すことに成功した。

第三章では、ウンカ防除剤を開発するにあたり明確となった課題について述べた。温室内での散布効果の持続性を評価した結果、既存剤と同等の殺虫活性を示すリード化合物 **15** の効果が対照剤であるブプロフェジン対比で大きく劣ることが判明した。リード化合物 **15** の殺虫活性は十分な水準にあると考えられることから、効果が持続しない原因は化合物の安定性にあると推察した。リード化合物 **15** は光安定性と揮発性が懸念される構造を有しており、それらを解消すべく合成展開をおこなった。

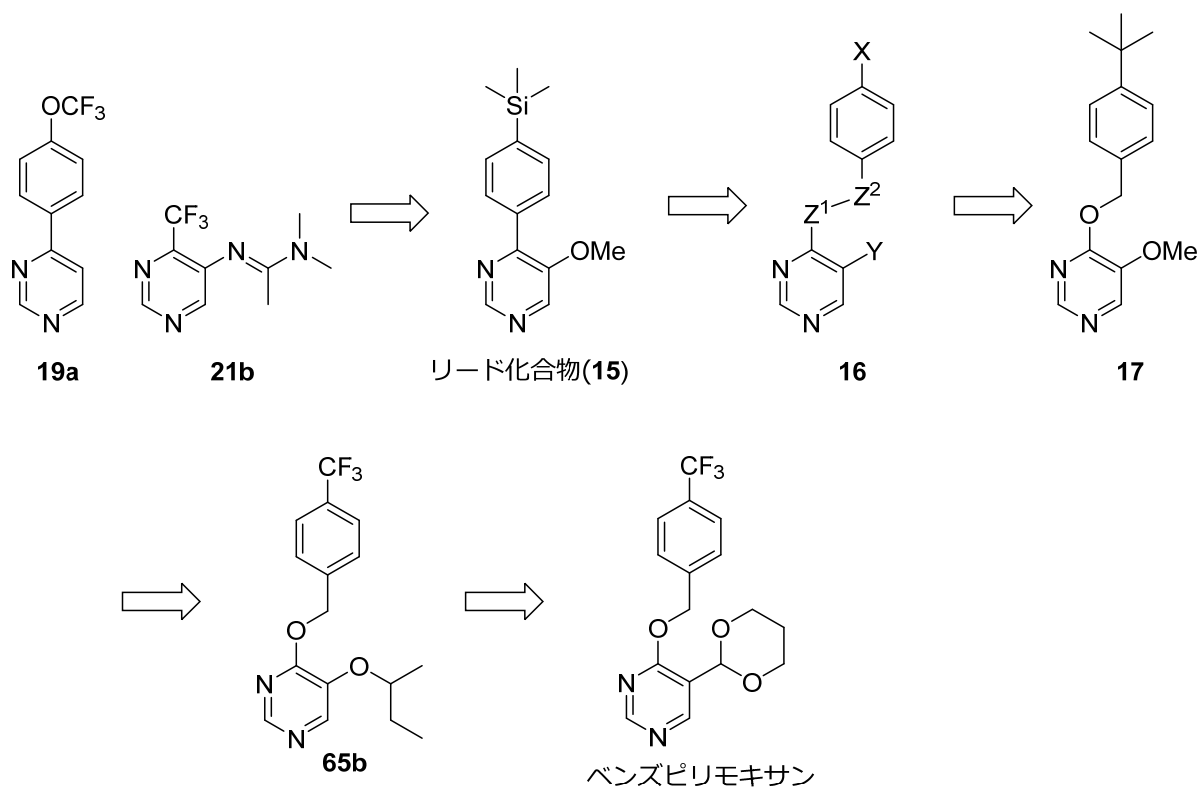
リード化合物のフェニルピリミジン骨格は、フェニル基とピリミジン環が直結した共役構造となっていることから両環の間へのリンカー導入を検討した。その結果、リード化合物等の直結化合物と同等の殺虫活性を示し、且つ、光安定性が改善したオキシメチレン体 **17** を見出すことに成功した。しかしながら、その効果持続性は市販剤のブプロフェジン対比で十分ではなく、更なる検討が必要であった。

第四章では、更なる効果持続性向上のためのアプローチの1つとして、オキシメチレン体 **17** のフェニル基置換基の精査について記した。フェニル基置換基の傾向はフ

エニルピリミジン誘導体と同様であり、適度に嵩高い脂溶性基が高い殺虫活性を示すことが分かった。また、脂溶性の観点から ClogP3.5~4.2 の化合物の殺虫活性が高いことが分かった。しかしながら、置換基 X は多様な置換基が許容されるものの散布効果持続性の改善には至らず、本部位の散布効果への寄与は小さかった。

第五章では、殺虫活性向上及び/又は揮発性低減による散布効果持続性向上を図るため、ピリミジン環置換基 Y の精査を実施し開発候補化合物選抜に至る過程を記述した。アルキル基やアルコキシ基は殺虫活性が高いものの散布効果持続性に大きな改善は認められなかった。一方、環状置換基に着目し検討を進めた結果、アセタール基が散布効果持続性向上に大きく寄与し既存剤に優る効果を示すことを見出した。本アセタール誘導体の蒸気圧は既存のウンカ防除剤であるブプロフェジンと比較して小さく、化合物の揮発性低減が散布効果持続性の改善に寄与したものと推察される。その後の全体の最適化を経て、トビイロウンカに対して最も散布効果の高いジオキサニル基を有するベンズピリモキサンを見出すことに成功した(Scheme 7-1)。

第六章では、ベンズピリモキサンがカメムシ目害虫、特に水稻分野のウンカ類及びツマグロヨコバイの幼虫に対して特異的に高い殺虫効果を示し、既存のウンカ防除剤に感受性が低下した個体群に対しても有効であることを確認した。その作用機構は、ウンカ虫体内におけるエクジステロイドの濃度推移を攪乱することにより脱皮異常を引き起こすと推察され、既存の脱皮阻害剤とは異なる新規の作用機構を有すると考えられた。ベンズピリモキサンは哺乳類、鳥類、魚類及び生活環境動植物などの非標的生物に対して問題となる影響は認められず、環境中でも速やかに分解することから、環境負荷が小さく選択性・安全性に優れた薬剤であると考えられる。



Scheme 7-1 ベンズピリモキサンの創出

複素環化合物に着目し農薬探索研究をおこなった結果、ビロウンカの幼虫に対して脱皮阻害作用を示すピリミジン誘導体を見出した。その後の展開において、既存剤と同等以上の殺虫活性を示す新規なフェニルピリミジン骨格のリード化合物 **15** を見出した。リード化合物 **15** の散布効果の持続性には化合物の安定性に由来すると考えられる課題が認められたが、オキシメチレン基とジオキサニル基の導入により光安定性と揮発性が改善され、高い散布効果を有するベンズピリモキサンを創出することに成功した。

ベンズピリモキサンは既存剤とは異なる新規の作用機構を有すると考えられ、本作用機構で初めてとなる詳細な構造活性相関の解析研究は後続剤研究において意義が高い。また、本研究においては化合物の安定性改善による散布効果の持続性向上を目指しベンズピリモキサンを見出すに至ったが、検討の過程で化合物の分解性に関する知見を得ることができた。

農薬は屋外で一定期間効果を持続させなければならない一方で、環境中において適度な分解性を有することも求められるため、易分解や難分解により上市に至らなかった化合物も多く存在すると考えられる。しかしながら、探索ステージやリード最適化ステージにおける化合物の安定性に関する研究の報告例は多くない。そのため、化合物の構造と安定性に関する本研究は、探索フェーズでの安定化もしくは不安定化を推察する上で有用であり、今後の新農薬創出への新たなアプローチとなることが期待される。

## 謝辞

本研究を学位論文にまとめるにあたり、多くのご支援とご指導を賜りました奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 物質創成科学領域 河合壯 教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究の審査をお引き受けいただき、多くの有益なご助言を賜りました奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 物質創成科学領域 廣田俊 教授、工藤一弘 准教授、森本積 准教授に深く感謝いたします。

本研究に多くのご支援とご指導を賜りました奈良先端科学技術大学院大学 垣内喜代三 名誉教授に深く感謝いたします。

殺虫剤ベンズピリモキサンの共同研究者の日本農薬株式会社 深津浩介様、原山博人様、笠原良太様、青木隆夫様、村田哲也様、中野元文様、本研究に携わった全ての皆様に感謝いたします。

## 研究業績リスト

学位論文の主たる部分を公表した論文

(題目、全著者名、公表時期、雑誌名、巻、ページ)

- (1) “Benzpyrimoxan: Design, synthesis, and biological activity of a novel insecticide”  
Eikoh Satoh, Ryota Kasahara, Kosuke Fukatsu, Takao Aoki, Hiroto Harayama,  
Tetsuya Murata;  
*Journal of Pesticide Science*, 2021, 46, 109-114(2021).

参考論文

(題目、全著者名、公表時期、雑誌名、巻、ページ)

学会発表

- (1) “Synthesis and biological activity of a novel insecticide, benzpyrimoxan”  
Eikoh Satoh, Ryota Kasahara, Kosuke Fukatsu, Takao Aoki, Hiroto Harayama,  
Tetsuya Murata, Akiyuki Suwa;  
The 14th IUPAC International Congress of Crop Protection Chemistry,  
2019 May 19-24, Ghent, Belgium.
- (2) “Benzpyrimoxan A Novel IGR Insecticide for Control of Rice Plant Hoppers”  
Takao Aoki, Kosuke Fukatsu, Noriaki Yasokawa, Kazuyuki Sakata, Eikoh Satoh,  
Ryota Kasahara, Hiroto. Harayama, Tetsuya Murata, Akiyuki Suwa, Shinsuke Fujioka;  
The 14th IUPAC International Congress of Crop Protection Chemistry,  
2019 May 19-24, Ghent, Belgium.
- (3) 「新規殺虫剤ベンズピリモキサシ (オーケストラ®) に関する研究 (第1報)  
- 合成と生物活性 -」  
佐藤英孝、笠原良太、原山博人、深津浩介、青木隆夫、村田哲也 ;  
日本農薬学会第45回大会、2020年、講演要旨集 p70。
- (4) 「新規殺虫剤ベンズピリモキサシ (オーケストラ®) に関する研究 (第2報)  
- 動物及び植物代謝 -」  
山本修平、泰永涼子、佐藤英孝、吉實隆志、梅哲夫 ;  
日本農薬学会第45回大会、2020年、講演要旨集 p166。
- (5) 「新規殺虫剤ベンズピリモキサシ (オーケストラ®) に関する研究 (第3報)  
- 環境中運命 -」  
村田洋平、田中恒之、佐藤英孝、吉實隆志、梅哲夫 ;  
日本農薬学会第45回大会、2020年、講演要旨集 p167。

(6) 「新規ウンカ防除剤ベンズピリモキサシ (オーケストラ®) に関する研究 (第 4 報)

- ウンカ類に対する作用特性 -」

深津浩介、中野元文、青木隆夫、八十川伯朗、佐藤英孝；  
日本応用動物昆虫学会第 64 回大会、2020 年、講演要旨集 p91。

(7) “Benzpyrimoxan (ORCHESTRA): design, synthesis, and biological activity of a novel insecticide”

Eikoh Satoh, Ryota Kasahara, Kosuke Fukatsu, Takao Aoki, Hiroto Harayama,  
Tetsuya Murata;

PacifiChem2021, 2021 December 16-21, virtual,

Future of Insect Growth Regulators and Utilization of in Silico Technology (#154).

(8) 「新規殺虫剤ベンズピリモキサシ (オーケストラ®) に関する研究

- 環境中分解経路 -」

田中恒之、村田洋平、高橋良典、山本修平、佐藤英孝、浜坂康貴、梅哲夫；  
日本農薬学会第 47 回大会、2022 年、講演要旨集 p103。

特許

(1) “Arylalkyloxy pyrimidine derivative, pesticide for agricultural and horticultural use containing arylalkyloxy pyrimidine derivative as active ingredient, and use of same”

Eikou Satoh, Tetsuya Murata, Hiroto Harayama, Motofumi Nakano, Kosuke Fukatsu,  
Kayo Inukai, Ryota Kasahara, Yutaka Abe, Nobuyuki Hayashi, Naoya Fujita;  
PCT Int. Appl. WO2013/115391(2013).

(2) “Benzyloxy pyrimidine oxide derivative, pesticide for agricultural and horticultural use containing benzyloxy pyrimidine oxide derivative, and use of same”

Eikou Satoh, Ryota Kasahara, Hiroto Harayama, Motofumi Nakano, Kosuke Fukatsu,  
Kayo Inukai  
PCT Int. Appl. WO2013/111885(2013).

(3) “Pyrimidine derivatives, horticultural insecticides comprising said derivatives and method of use thereof”

Hiroto Harayama, Eikou Satoh, Noriaki Yasokawa, Motofumi Nakano, Kayo Inukai,  
Kosuke Fukatsu, Ryota Kasahara;  
PCT Int. Appl. WO2010/064688 (2010).

(4) “Pyridine Derivative, Insecticide for Agricultural or Horticultural Uses Comprising the Same,

and a Method for Using the Insecticide”

Hiroto Harayama, Eikou Satoh, Noriaki Yasokawa, Motofumi Nakano, Kayo Inukai,  
Kosuke Fukatsu;

PCT Int. Appl. WO2010/064711(2010).

(5) “Benzyloxypyrimidine Derivative, Agricultural/Horticultural Insecticide  
Comprising Derivative and Method for Using Same

Ryota Kasahara, Hiroto Harayama, Eikou Satoh, Motofumi Nakano, Kosuke Fukatsu,  
Kayo Inukai;

PCT Int. Appl. WO2012/086768(2012).