

アダマンタン骨格を母格とするウレアおよび

アミド化合物の合成とその生理活性

谷本真一, 北澤敏裕, 岡田芳治, 野村正人

Synthesis and Physiological Activity of Ureas and Amides Derived from Aminoadamantanes

Shinichi TANIMOTO, Toshihiro KITAZAWA, Yoshiharu OKADA and Masato NOMURA

Abstract

Synthesis and physiological activity of urea and amide compounds have been investigated. 2-adamantanone was transformed into 2-aminoadamantane (2). 1-Aminoadamantane (1) and (2) were transformed into urea and amide compounds (1a) ~ (2e) by the reaction with carbamyl chlorides (a) ~ (d) and *o*-chlorobenzoic acid (e). The physiological activity such as insecticidal activity, protective activity, and herbicidal activity were examined with these amide and urea compounds (1a) ~ (2e). In the herbicidal activity, the compounds (1a), (1b) and (2b) were found effective for weed control in a paddy field (20g/a), and showed particularly strong inhibitory action forward growth of *Monochoria vaginalis* (M.V).

Keyword : Adamantane, Herbicidal activity, Physiological activity

緒言

近年、とくに新規化合物の開発では、使用する分野においてその効果や効能はもとより、環境面や安全性への問題が重要視されている。たとえば、増加傾向にある化学物質過敏症⁽¹⁾では、殺虫剤、防虫剤などが発症の原因と言われており、室内および屋外を問わず盛

んに使われている農薬は、神経作用、アレルギー悪化といったさまざまな毒性が問題視されている。また、有人・無人ヘリコプターによる空中散布により、ガス化された農薬が、対象地の田畑や森林だけでなく、周辺の住宅地などにも長期間留まり、深刻な健康被害を

もたしているのが現状である⁽²⁾。これらの殺虫剤、殺菌剤および除草剤には、カーバメイト系、酸アミド系および有機リン系のものが多く用いられており⁽³⁾、衛生害虫および有害雑草に対してのみ効能・効果を発揮するものとなっている。しかし、長期間使用することにより、土壤中の微生物あるいは農作物にも悪い影響を与えないなどの、より安全な薬剤の開発が期待されている。

一方、石油成分由来のアダマンタン⁽⁴⁾はダイヤモンドの構造単位と同じ構造を持っているため、優れた熱安定性、脂溶性および昇華性などの特性を有し、これまでも多くの誘導体合成と用途開発が進められてきた。その一つとして、塩酸アマタジンは、抗ウイルス剤としてアメリカで合成開発され、パーキンソン病治療薬⁽⁵⁾として、また、A型インフルエンザウイルス感染症に対する効能・効果が認められている⁽⁶⁾。

さきに、著者らも身の回りの生活空間に生息している衛生害虫の駆除および農耕地に生育する有害雑草などの防除を目的に、アダマンタンの特性に着目し、種々の酸アミド類の合成を行い、生理活性試験について検討したところ、興味ある知見を得ることができ、これらの結果についてはすでに報告した⁽⁷⁾⁽⁸⁾。

そこで今回、これらの関連研究として、1-アミノアダマンタン(1)と2-アダマンタノンから誘導⁽⁹⁾した2-アミノアダマンタン(2)を出発物質として用い、ウレアおよびアミド化合物の合成を行った。得られた化合物についての生理活性評価試験として、殺虫活性評価試験、殺菌活性評価試験および除草活性評価試験を実施したところ、興味ある結果を得ることができたので報告する。

実験方法

1. 試料の調製

1-アミノアダマンタン(1) (Fulka 社製)は市販品をそのまま使用した。

2. 機器分析

縮合生成物の構造は IR(島津製作所製, FTIR-8100A),

¹H-および ¹³C-NMR (日本電子社製, JAM-EX400WB 型 FT) を測定し確認した。

3. 合成実験

3.1 2-アミノアダマンタン(2)の合成

連結管、攪拌装置を付した丸底フラスコに2-アダマンタノン 7.51 g (50.0 mmol)とベンジルアミン 5.92 g (55.0 mmol)を取り、乾燥エタノール 150 ml に溶解した後、室温(20 ± 2°C)でパラジウム炭素 0.20 g を添加し 48h 攪拌した。その後、内温 60 ± 2°C で 3h 攪拌した後、放冷し、パラジウム炭素を取り除き、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗結晶をシリカゲルを充填したクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 9 : 1) を用いて分離精製し、メタノール : クロロホルム(7 : 3)の混合溶媒で再結晶を行い、2-アミノアダマンタン(2)を収率 49.5 % で得た。

(2) : mp. 212-215°C.

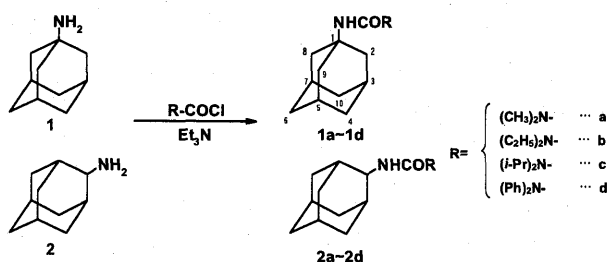
IR_{MAX}^{KBr} (cm⁻¹) ; 3350 (NH₂), 1550 (NH₂).

¹H-NMR δ_{TMS}^{CDCl₃} (ppm) ; 1.52 (2H, s, -NH₂), 1.53 (each 2H, d, J=9.77Hz, -C_(4,9)H₂-), 1.72 (2H, br.s, -C_(1,3)H-, 2H, br.s, -C₍₆₎H₂-, each 2H, br.s, -C_(8,10)H₂-), 1.78-1.86 (2H, m, >C_(5,7)H-, each 2H, m, -C_(8,10)H₂-), 1.97 (each 2H, d, J=12.70Hz, -C_(4,9)H₂-), 2.98 (1H, br.s, >CHNH-).

¹³C-NMR δ_{TMS}^{CDCl₃} (ppm) ; 27.24 (C₍₅₎), 27.69 (C₍₇₎), 30.68 (C_(4,9)), 35.04 (C_(1,3)), 37.64 (C_(8,10)), 37.87 (C₍₆₎), 55.34 (C₍₂₎).

3.2 ウレア化合物(1a)~(1d)および(2a)~(2d)の合成

連結管、攪拌装置を付した二口フラスコに1-アミノアダマンタン(1) 0.15g (1.00 mmol)とトリエチルアミン 0.20 g (2.00 mmol)を取り、N,N-ジメチルカルバモイルクロリド(a) 0.22 g (2.00 mmol)をジクロロメタン 4ml に溶解した混合溶液をゆっくり滴下した後、室温(20 ± 2°C)で 8h 攪拌した。反応終了後、油分をジクロロメタンで抽出した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄を行った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ついで、減圧下で溶媒を留去後、得られ



Scheme 1

た粗結晶は、シリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム）を用いて分離精製し、クロロホルムで再結晶を行い、*N,N*-ジメチル-3-アダマンタン-1-イル-ウレア(1a) を収率 92.2%で得た。同様の操作により(2)から *N,N*-ジメチル-3-アダマンタン-2-イル-ウレア(2a)を収率 95.8%で得た。*N,N*-ジエチルカルバモイルクロリドとの縮合反応では、(1)から *N,N*-ジエチル-3-アダマンタン-1-イル-ウレア(1b)を収率 98.4%で、(2)から *N,N*-ジエチル-3-アダマンタン-2-イル-ウレア(2b)を収率 97.5%で得た。また、*N,N*-ジイソプロピルカルバモイルクロリドとの縮合反応では、(1)から *N,N*-ジイソプロピル-3-アダマンタン-1-イル-ウレア(1c)を収率 98.1%で、(2)から *N,N*-ジイソプロピル-3-アダマンタン-2-イル-ウレア(2c)を収率 98.6%で得た。一方、*N,N*-ジフェニルカルバモイルクロリドの縮合反応では、(1)から *N,N*-ジフェニル-3-アダマンタン-1-イル-ウレア(1d)を収率 95.5%で、(2)から *N,N*-ジフェニル-3-アダマンタン-2-イル-ウレア(2d)を収率 95.5%で得た。

(1a) : mp. 168-171°C.

$\text{IR}_{\text{MAX}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) ; 3390 (-NH-), 1640 (-CO-), 1540

(-NH-).

$^1\text{H-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 1.67 (6H, br.s, $-\text{CH}_2-\times 3$),

1.99 (6H, br.s, $-\text{CH}_2\text{CHN}-\times 3$), 2.07 (3H, br.s,

$>\text{CH}-\times 3$), 2.86 (6H, s, $-\text{CH}_3\times 2$), 4.11 (1H, br.s,

-NHCO-).

$^{13}\text{C-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 29.71 ($\text{C}_{(3,5,7)}$), 36.27

($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 36.58 ($\text{C}_{(4,6,10)}$), 42.52 ($\text{C}_{(2,8,9)}$), 51.17

($\text{C}_{(1)}$), 157.19 (C=O).

(1b) : mp. 102-104°C.

$\text{IR}_{\text{MAX}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) ; 3360 (-NH-), 1620 (-CO-), 1530

(-NH-).

$^1\text{H-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 1.12 (6H, t, $J=7.08\text{Hz}$,

$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.67 (6H, br.s, $-\text{CH}_2-\times 3$), 2.00 (6H,

br.s, $-\text{CH}_2\text{CHN}-\times 3$), 2.07 (3H, br.s, $>\text{CH}-\times 3$),

3.21 (4H, q, $J=7.08\text{Hz}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 4.06 (1H,

br.s, -NHCO-).

$^{13}\text{C-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 13.99 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),

29.74($\text{C}_{(3,5,7)}$),36.61 ($\text{C}_{(4,6,10)}$), 41.13 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),

42.69 ($\text{C}_{(2,8,9)}$), 51.10 ($\text{C}_{(1)}$), 156.01 (C=O).

(1c) : mp. 112-115°C.

$\text{IR}_{\text{MAX}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) ; 3360 (-NH-), 1630 (-CO-), 1520

(-NH-).

$^1\text{H-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 1.21 (6H, d, $J=7.08\text{Hz}$,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.68 (6H, br.s, $-\text{CH}_2-\times 3$), 2.01 (6H,

br.s, $-\text{CH}_2\text{CHN}-\times 3$), 2.07 (3H, br.s, $>\text{CH}-\times 3$),

3.91 (1H, m, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.04 (1H, br.s,

-NHCO-).

$^{13}\text{C-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 21.67 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.75

($\text{C}_{(3,5,7)}$), 36.66 ($\text{C}_{(4,6,10)}$), 42.88 ($\text{C}_{(2,8,9)}$), 44.40

($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 51.22 ($\text{C}_{(1)}$), 156.13 (C=O).

(1d) : mp. 165-167°C.

$\text{IR}_{\text{MAX}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) ; 3420 (-NH-), 1680 (-CO-), 1510

(-NH-).

$^1\text{H-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 1.65 (6H, br.s, $-\text{CH}_2-\times 3$),

1.95 (6H, br.s, $-\text{CH}_2\text{CHN}-\times 3$), 2.05 (3H, br.s,

$>\text{CH}-\times 3$), 4.37 (1H, br.s, -NHCO-), 7.15-7.35

(10H, m, Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 29.56 ($\text{C}_{(3,5,7)}$), 36.43

($\text{C}_{(4,6,10)}$), 42.08 ($\text{C}_{(2,8,9)}$), 51.68 ($\text{C}_{(1)}$), 125.68 ($\text{C}_{(14)}$),

127.28 ($\text{C}_{(12,16)}$), 129.15 ($\text{C}_{(13,15)}$), 143.06 ($\text{C}_{(11)}$),

160.20 (C=O).

(2a) : mp. 160-162°C.

$\text{IR}_{\text{MAX}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) ; 3340 (-NH-), 1640 (-CO-), 1530

(-NH-).

$^1\text{H-NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm) ; 1.64 (each 2H, d,

$J=12.94\text{Hz}$, $-\text{C}_{(4,9)}\text{H}_2-$), 1.74 (2H, br.s, $-\text{C}_{(6)}\text{H}_2-$),

1.76 (each 2H, d, $J=17.78\text{Hz}$, $-\text{C}_{(4,9)}\text{H}_2$), 1.84 (4H, br.s, $> \text{C}_{(5,7)}\text{H}$ -, $-\text{C}_{(8,10)}\text{H}_2$), 1.91 (2H, br.s, $> \text{C}_{(1,3)}\text{H}$ -), 2.93 (6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.94 (1H, m, $> \text{CHNH}$ -), 4.68 (1H, d, $J=7.08\text{Hz}$, $-\text{NHCO}$ -).

$^{13}\text{C-NMR} \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm); 27.11 ($\text{C}_{(5)}$), 27.25 ($\text{C}_{(7)}$), 32.00 ($\text{C}_{(4,9)}$), 32.41 ($\text{C}_{(1,3)}$), 36.03 ($-\text{CH}_3$), 37.14 ($\text{C}_{(6)}$), 37.54 ($\text{C}_{(8,10)}$), 53.96 ($\text{C}_{(2)}$), 157.34 ($\text{C}=\text{O}$).

(2b): mp. 87-89°C.

$\text{IR} \nu_{\text{MAX}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}); 3360 ($-\text{NH}$ -), 1620 ($-\text{CO}$ -), 1520 ($-\text{NH}$ -).

$^1\text{H-NMR} \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm); 1.16 (6H, t, $J=7.08\text{Hz}$, $-\text{CH}_3 \times 2$), 1.65 (each 2H, d, $J=12.94\text{Hz}$, $-\text{C}_{(4,9)}\text{H}_2$), 1.74 (2H, br.s, $-\text{C}_{(6)}\text{H}_2$), 1.75 (each 2H, d, $J=10.25\text{Hz}$, $-\text{C}_{(4,9)}\text{H}_2$), 1.84 (6H, br.s, $> \text{C}_{(5,7)}\text{H}$ -, $-\text{C}_{(8,10)}\text{H}_2$), 1.92 (2H, br.s, $> \text{C}_{(1,3)}\text{H}$ -), 3.28 (4H, q, $J=7.08\text{Hz}$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.97 (1H, m, $> \text{CHNH}$ -), 4.68 (1H, d, $J=7.00\text{Hz}$, $-\text{NHCO}$ -).

$^{13}\text{C-NMR} \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm); 13.90 ($-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 27.15 ($\text{C}_{(5)}$), 27.27 ($\text{C}_{(7)}$), 32.15 ($\text{C}_{(4,9)}$), 32.49 ($\text{C}_{(1,3)}$), 37.17 ($\text{C}_{(6)}$), 37.56 ($\text{C}_{(8,10)}$), 53.78 ($\text{C}_{(2)}$), 157.34 ($\text{C}=\text{O}$).

(2c): mp. 154-156°C.

$\text{IR} \nu_{\text{MAX}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}); 3500 ($-\text{NH}$ -), 1640 ($-\text{CO}$ -), 1510 ($-\text{NH}$ -).

$^1\text{H-NMR} \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm); 1.25 (12H, d, $J=7.08\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.66 (each 2H, d, $J=12.70\text{Hz}$, $-\text{C}_{(4,9)}\text{H}_2$), 1.74 (4H, br.s, $-\text{C}_{(6)}\text{H}_2$), 1.76 (each 2H, d, $J=14.65\text{Hz}$, $-\text{C}_{(4,9)}\text{H}_2$), 1.84 (2H, br.s, $> \text{C}_{(5,7)}\text{H}$ -, $-\text{C}_{(8,10)}\text{H}_2$), 1.93 (2H, br.s, $> \text{C}_{(1,3)}\text{H}$ -), 3.97 (1H, m, $> \text{CHNH}$ -), 3.97 (1H, m, $-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.60 (1H, d, $J=6.84\text{Hz}$, $-\text{NHCO}$ -).

$^{13}\text{C-NMR} \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm); 21.41 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.14 ($\text{C}_{(5)}$), 27.28 ($\text{C}_{(7)}$), 32.33 ($\text{C}_{(4,9)}$), 32.51 ($\text{C}_{(1,3)}$), 37.12 ($\text{C}_{(6)}$), 37.56 ($\text{C}_{(8,10)}$), 44.50 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 53.85 ($\text{C}_{(2)}$), 156.03 ($\text{C}=\text{O}$).

(2d): mp. 200-202°C.

$\text{IR} \nu_{\text{MAX}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}); 3450 ($-\text{NH}$ -), 1670 ($-\text{CO}$ -), 1500

($-\text{NH}$ -).

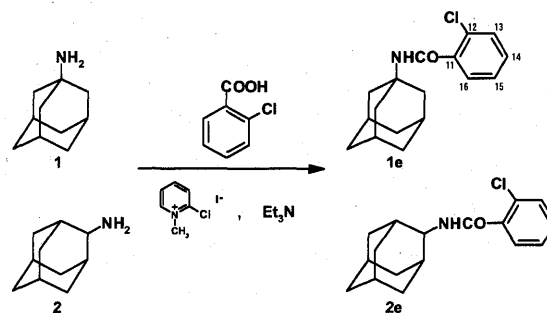
$^1\text{H-NMR} \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm); 1.36 (each 2H, d, $J=12.94\text{Hz}$, $-\text{C}_{(4,9)}\text{H}_2$), 1.53 (2H, d, $J=13.18\text{Hz}$, $-\text{C}_{(4,9)}\text{H}_2$), 1.68 (2H, br.s, $-\text{C}_{(6)}\text{H}_2$), 1.81 (6H, br.s, $> \text{C}_{(5,7)}\text{H}$ -, $-\text{C}_{(8,10)}\text{H}_2$), 1.91 (2H, br.s, $> \text{C}_{(1,3)}\text{H}$ -), 3.98 (1H, m, $> \text{CHNH}$ -), 4.86 (1H, d, $J=7.81\text{Hz}$, $-\text{NHCO}$ -), 7.21-7.38 (10H, m, $\text{Ph-H} \times 2$).

$^{13}\text{C-NMR} \delta_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ (ppm); 27.17 ($\text{C}_{(5)}$), 27.22 ($\text{C}_{(7)}$), 32.09 ($\text{C}_{(4,9)}$), 32.27 ($\text{C}_{(1,3)}$), 37.12 ($\text{C}_{(6)}$), 37.56 ($\text{C}_{(8,10)}$), 54.42 ($\text{C}_{(2)}$), 125.78 ($\text{C}_{(14)}$), 127.06 ($\text{C}_{(12,16)}$), 129.11 ($\text{C}_{(13,15)}$), 142.68 ($\text{C}_{(11)}$), 155.05 ($\text{C}=\text{O}$).

3.3 アミド化合物(1e)および(3e)の合成

連結管、攪拌装置を付した二口フラスコに、1-アミノノアダマンタン(1) 0.15 g (1.00 mmol), トリエチルアミン 0.20 g (2.00 mmol) および向山試薬⁶⁾ (*N*-Methyl-2-chloro-pyridinium Iodide) 0.37 g (1.50 mmol)を取り、*o*-クロロ安息香酸 0.31 g (2.00 mmol)をジクロロメタン 4ml に溶解した混合溶液をゆっくり滴下した後、室温 ($20 \pm 2^\circ\text{C}$)で 1h 攪拌した。反応終了後、油分をジクロロメタンで抽出した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄を行った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ついで、減圧下で溶媒を留去し、得られた粗結晶をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム) を用いて分離精製し、クロロホルムで再結晶を行い (1e) を収率 97.8%で得た。

同様の操作により、(2)から(2e)を収率 91.4%で得た。



Scheme 2

(1e) : mp. 152-154°C.

IR_{MAX}^{KBr} (cm⁻¹) ; 3310 (-NH-), 1650 (-CO-), 1540 (-NH-).

¹H-NMR δ _{TMS}^{CDCl₃} (ppm) ; 1.73 (6H, br.s, -CH₂-×3), 2.14 (9H, br.s, -CH₂CHN-×3, >CH-×3), 5.75 (1H, br.s, -NHCO-), 7.29-7.60 (4H, m, Ph-H).

¹³C-NMR δ _{TMS}^{CDCl₃} (ppm) ; 29.37 (C_(3,5,7)), 36.22 (C_(4,6,10)), 41.46 (C_(2,8,9)), 52.81 (C₍₁₁₎), 126.67 (C₍₁₅₎), 129.35 (C₍₁₃₎), 129.68 (C₍₁₆₎), 130.03 (C₍₁₄₎), 130.41 (C₍₁₁₎), 136.18 (C₍₁₂₎), 165.13 (C=O).

(2e) : mp. 147-148°C

IR_{MAX}^{KBr} (cm⁻¹) ; 3310 (-NH-), 1650 (-CO-), 1550 (-NH-).

¹H-NMR δ _{TMS}^{CDCl₃} (ppm) ; 1.70 (each 2H, d, J=13.18Hz, -C_(4,9)H₂), 1.78 (2H, br.s, -C₍₆₎H₂), 1.87 (each 2H, d, J=13.67Hz, -C_(4,9)H₂), 1.89 (2H, br.s, >C_(5,7)H-), 1.90 (4H, br.s, -C_(8,10)H₂), 2.08 (2H, br.s, >C_(1,3)H-), 4.29 (1H, m, >CHNH-), 6.61 (1H, br.s, -NHCO-), 7.26-7.75 (4H, m, Ph-H).

¹³C-NMR δ _{TMS}^{CDCl₃} (ppm) ; 27.05 (C₍₅₎), 27.14 (C₍₇₎), 31.79 (C_(4,9)), 32.01 (C_(1,3)), 36.99 (C₍₆₎), 37.43 (C_(8,10)), 54.11 (C₍₂₎), 126.83 (C₍₁₅₎), 129.86 (C₍₁₃₎), 130.13 (C₍₁₆₎), 130.22 (C₍₁₄₎), 130.8 (C₍₁₁₎), 134.94 (C₍₁₂₎), 164.86 (C=O).

4. 生理活性評価試験

4-1 殺虫活性評価試験方法

供試化合物(1a)~(2e)を乳剤白試料(界面活性剤)に溶解し、10%の乳剤を作成後、所定濃度に水(展着剤としてアドミックス3000倍希釈添加)を用いて調整した。

試験方法として、各試料を所定濃度(500ppm)に調整後、土壌灌注法、茎葉浸漬法および散布法を用いて実施した。供試虫として土壌灌注法ではトビイロウンカ(*Nilaparvata lugens*: N.L.) 3令幼虫を用いた。茎葉浸漬法では、ハスモンヨトウ(*Spodopetera litura*: S.L.) 2令幼虫、コナガ(*Plutella xylostella*: P.X.) 2令幼虫を

用いた。また、散布法ではモモアカアブラムシ(*Myzue persicae*: M.P.)成虫および産仔虫、ナミハダニ(*Tetranychus urticae*: T.U.) 1日令幼虫を用いた。以下に試験方法を示す。

1) 土壌灌注法としては、薬液を1ml/穴灌注処理した200穴育苗箱の土壌でイネを栽培し、3日後に地上部を切り取り、試験管に入れてトビイロウンカを放虫した。3日および6日後に死虫率を調査した。試験は1区4頭1連制で行った。

2) 茎葉浸漬法としては、各害虫の対象作物のカランを薬液に20秒間浸漬した後、シャーレまたは試験管に入れた。風乾後にハスモンヨトウおよびコナガを放虫し、3日および6日後に死虫率を調査した。3日目の調査時に各害虫に新しい餌を加えた。試験は1区4頭で行った。

3) 散布法としては、モモアカアブラムシを使用する場合には、前日にφ3cmシャーレにカランleaf diskを敷き、成虫4頭を放虫して産仔させ、翌日に回転式散布塔にて薬液を散布した。3日後に成虫と産仔中の死虫率を調査した後、成虫を除去した。ついで、6日後に産仔虫の死亡率を調査した。一方、ナミハダニを使用する場合には、回転式散布塔にてインゲン葉上の孵化1日令幼虫(20~50頭)に薬液を散布した。3日および6日後に死亡率を調査した。

4-2 殺菌活性評価試験方法

1) 生育阻害活性評価試験方法(*In vitro*)

被検植物病原菌としてイネいもち病菌(*Pyricularia oryzae*: Pry.), キュウリ灰色かび病菌(*Botrytis cinerea*: Bot.), コムギふ枯病菌(*Septoria nodorum*: Sep.), トマト疫病菌(*Phytophthora infestans*: Phy.)およびムギ赤かび病(*Fusarium graminearum*: Fusg.)を用い、96穴マイクロタイタープレートの各ウェルに、各試験菌用の液体培地および各試験菌株の孢子懸濁液を注入し、ついで、化合物(1a)~(2e)の各試料を所定濃度(10ppm)になるように添加し、22±1℃にて1週間培養した。各ウェルの630nm吸光度(Abs.)を測定し、各

薬剤の阻害率 (%) を算出した。

$$\text{阻害率}(\%) = \frac{\text{薬剤無添加時の Abs.} - \text{試験薬剤添加時の Abs.}}{\text{薬剤無添加時の Abs.}} \times 100$$

2) 予防活性評価試験方法 (*In vivo*)

供試化合物(1a)~(2e)を乳剤白試料(界面活性剤)に溶解し、10%の乳剤を作成後、所定濃度(500ppm)に水(展着剤としてアドミックス3000倍希釈添加)を用いて調整した。

被検植物病原菌を用いた散布処理法では、コムギふ枯病菌(*Septoria nodorum*: *Sep.*)およびトマト疫病菌(*Phytophthora infestans*: *Phy.*)を、一方、土壌灌注法ではイネいもち病菌(*Pyricularia oryzae*: *Pry.*)を用いた。以下に試験方法を示す。

(1) 散布処理法としては、各試料薬液を各植物に散布し、翌日に対照病原菌の孢子懸濁液を噴霧し、接種箱(湿度95%, 気温23℃)に一昼夜入れた。その後、温室に移して、6日後に形成された病斑面積の接種葉に占める割合を測定し、防除価(%)を算出した。

(2) 土壌灌注処理として、各試料薬液および肥料溶液(終濃度1%(w/v))を容量50mlのチューブに添加し、イネ幼苗を薬剤入りチューブに移植後1週間維持した。その後、イネいもち病菌の孢子懸濁液を噴霧し、接種箱(湿度95%, 気温23℃)に2日間維持した後、温室に移し、7日後に病斑面積を調査して防除価(%)を算出した。

$$\text{防除価}(\%) = \frac{\text{病斑面積}}{\text{接種葉面積}} \times 100$$

3) 除草活性評価試験方法

試料の調整方法としては、アセトン乳化剤(アセトン:ソルボール2680=100:1)を調製し、水和剤(蒸留水:アセトン乳化剤=3:4.5)を添加し、化合物(1a)~(2e)を水田用試験および畑作用試験の所定濃度に調整した。また、供試植物として、水田用試験ではノビエ(*Echinochloa crus-galli*: *E.C.*)、ホタルイ(*Scirpus juncoides*: *S.J.*)およびコナギ(*Monochoria vaginalis*: *M.V.*)を用いた。一方、畑作用試験ではアオゲイトウ(*Amaranthus retroflexus*: *A.R.*)およびエノコログサ

(*Setaria viridis*: *S.V.*)を用いた。以下に試験方法を示す。

- 1) 水田用試験方法における *pre* 処理では、供試植物を播種した後、所定濃度(20g/a)の各試料薬液をポット内の水面に滴下処理し温室にて17日間育成し、目視による無処理区との相対評価により除草効果を10段階で評価した。一方、*post* 処理では、播種後に供試植物を室温で1.5-2葉期まで育成した後、所定濃度(20g/a)の各試料薬液をポット内の水面に滴下処理し温室にて17日間育成し、目視による無処理区との相対評価により除草効果を10段階で評価した。なお、確認試験では濃度による依存および農作物への影響も考慮するため、供試植物を播種した後、イネ移植し灌水状態とし、薬剤濃度を20g/aおよび5g/aに設定した。
- 2) 畑作用試験方法における *pre* 処理では、供試植物を播種した後にポットの土壌に所定濃度(50g/a)の各試料薬液をスプレー散布し温室にて17日間育成し、目視による無処理区との相対評価により除草効果を10段階で評価した。一方、*post* 処理では、播種後に供試植物を室温で1.5-2葉期まで育成した後、所定濃度(50g/a)の各試料薬液をスプレー散布し温室にて17日間育成し、目視による無処理区との相対評価により除草効果を10段階で評価した。

結果および考察

化合物(1a)~(2e)はScheme 1および2に示した経路で合成した。すなわち、1-アミノアダマンタン(1)および2-アダマンタノンから誘導した2-アミノアダマンタン(2)を出発物質として、ジメチルカルバモイルクロリド(a)、ジエチルカルバモイルクロリド(b)、ジイソプロピルカルバモイルクロリド(c)およびジフェニルカルバモイルクロリド(d)を室温(20±2℃)で、塩基性触媒(トリエチルアミン)存在下で縮合反応を行うことにより、目的化合物(1a)~(2d)を高収率で合成することができた。一方、*o*-クロロ安息香酸(e)との反応では、種々の反応条件を検討した結果、向山試薬(*N*-Methyl-2-chloropyridinium iodide)を用いる方法が最も収率が良

Table 1 Insecticidal Activities of Compounds (1a)~(2e)

Compound	Revised death rate (%)											
	N.L. ^{b)}		S.L.		P.X.		I.M.P.		L.M.P.		T.U.	
	3 ^{c)}	6	3	6	3	6	3	3	6	3	6	
1a ^{a)}	0	0	0	0	0	0	75	50	100	0	0	
1b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1c	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1e	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2a	0	0	75	100	50	75	0	0	0	0	0	
2b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2c	0	0	100	100	100	100	0	0	0	0	0	
2d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2e	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a) Concentration : 500ppm

b) N.L. : *Nilaparvata lugens*

P.X. : *Plutella xylostella*

L.M.P. : *Larval Myzue persicae*

S.L. : *Spodopetera litura*

I.M.P. : *Imaginal Myzue persicae*

T.U. : *Tetranychus urticae*

c) After days

く、目的化合物の(1e)および(2e)を得ることができた。

これら化合物に対する生理活性評価試験として、殺虫活性評価試験、殺菌活性評価試験および除草活性評価試験を行った。

食物・植物の害虫による被害からを防ぐことを目的とし、殺虫活性評価試験を行った。それぞれの供試虫に適した試験法である土壌灌注法、莖葉浸漬法および散布法を用いて実施した。ハスモンヨトウおよびコナギを用いた試験では、(2a)および(2c)に6日後には100%の値を示し、強い殺虫活性が発現することが明らかとなった。また、モモアキアブラムシの成虫および産仔虫に対しては、(1a)に高い殺虫効果があることを明らかにすることができた。(Table 1)

次に、菌類から食物・植物の葉および茎の被害を防ぐことを目的に、殺菌活性評価試験を行った。生育阻害活性評価試験(*In vitro*)および予防活性評価試験(*In vivo*)を実施したが、今回の化合物においては、良好な結果を見出すことはできなかった。

最後に、農耕地に生育する有害雑草の防除を目的とした除草活性評価試験を被検植物に適した試験方法である水田用および畑作用試験方法を用いて行った。水田用試験では、ノビエ、ホタルイおよびコナギを供試植物として、畑作用試験では、アオゲイトウおよびエノコログサを供試植物として用いた。その結果を Table

3に示す。まず、水田用試験において、(1a)、(1b)、(2a)、(2b)および(2e)の化合物に除草効果が発現することを認めた。一方、畑作用試験におけるアオゲイトウを用いた *pre* 処理では(1a)、(1b)および(2c)に、また、*post* 処理では(1a)、(1c)、(2a)および(2c)に良好な除草効果が発現したことを認めた。その中でも、とくにアオゲイトウを用いた *pre* 処理において、(1a)では葉が黄変化する現象が認められ、活性が発現することを観察することができた。また、エノコログサを用いた *pre* 処理では(1a)、(1b)、(2a)および(2b)に、また、*post* 処理では(1a)および(2a)に除草効果が発現することを認めた。とくに、化合物(1b)では、エノコログサを用いた *pre* 処理において、完全枯死することも確認することができた。

次に、除草活性が発現した化合物(1a)~(1c)、(2a)~(2c)および(2e)について、薬剤濃度を20 g/a および5 g/a に調整し、水田用試験方法を用いて確認試験を行った。

Table 2 Protective Activities of Compounds (1a)~(2e)

Compound	Growth prevention activity (<i>In vitro</i>) ^{a)}					Prevention activity (<i>In vivo</i>) ^{b)}		
	Pry. ^{c)}	Bot.	Sep.	Phy.	Fusg.	Pry.	Sep.	Phy.
	1a	0 ^{d)}	0	0	0	0	3	0P
1b	0	0	0	0	0	3	0	3
1c	0	0	0	0	0	0	0	0P
1d	0	0	0	0	0	0	0	0
1e	0	0	0	0	0	0	0	0
2a	0	0	0	0	0	3	0	0P
2b	0	0	0	0	0	3	0	0
2c	0	0	0	0	0	0	0	0
2d	0	0	0	0	0	0	0	0
2e	0	0	0	0	0	0	0	0

a) Concentration : 10ppm

b) Concentration : 500ppm

c) Pry. : *Pyricularia oryzae* Bot. : *Botrytis cinerea*

Sep. : *Septoria nodorum* Phy. : *Phytophthora infestans*

Fusg. : *Fusarium graminearum*

d) 2(>90%), 1(70-89%), 0(<69%), 3(No Data), p(Phytotoxicity)

一次試験と同様に、供試植物としてノビエ、ホタルイおよびコナギを用いた。また、確認試験を行う際に農作物への影響を考慮するため、供試植物を播種した後、対照植物として2本のイネを移植し灌水状態とし、薬剤濃度についても20 g/a および5 g/a に調整し確認試験を行った。その結果を Table 4に示す。化合物(1c)、(2c)および(2e)は著者らが期待した除草効果を示さなかつ

Table 3 Herbicidal Activities of Compounds (1a)~(2e)

Compound	Paddy Field ^{a)}			Field ^{b)}			
	E.C. ^{c)}	S.J.	M.V.	A.R.		S.V.	
				Pre	Post	Pre	Post
1a	5 ^{d)}	0	0	9	7	6	6
1b	5	0	5	7	0	6	0
1c	0	0	0	0	7	0	0
1d	0	0	0	0	0	0	0
1e	4	0	0	0	0	0	0
2a	5	0	0	0	9	6	5
2b	5	0	0	0	0	9	3
2c	0	0	0	9	7	0	0
2d	0	0	0	0	0	0	0
2e	0	0	6	0	0	0	0

a) Concentration : 20g/a

b) Concentration : 50g/a

c) E.C. : *Echinochloa crus-galli*S.J. : *Scirpus juncooides*M.V. : *Monochoria vaginalis*A.R. : *Amaranthus retroflexus*S.V. : *Setaria viridis*

d) Herbicidal activities 9(Max) - 0(min)

た。エノコログサを用いた *pre* 処理では、薬剤濃度 20 g/a において化合物(1a)および(1b)に除草効果 5 以上の値を示し、良好な発現を確認することができた。また、コナギを用いた *pre* 処理では、化合物(1a)、(1b)および(2b)に、*post* 処理では、化合物(1b)および(2b)に強い除草効果の活性発現が認められた。その中でも、とくに化合物(1a)および(2b)ではネクロシスを起こし、枯死する様子が確認できた。一方、低薬剤濃度で活性発現を検討したところ、著者らが期待するほどの効果を得ることができなかった。また、対照植物として用いたイ

ネでは、供試植物に対し良好な除草効果が認められた化合物(1a)および(2b)では、供試植物と同様な薬剤による生育抑制およびネクロシスの影響を受けている様子が観察された。これは農作物への影響を示しているものであり、除草剤としての使用は困難であるものと判断した。つぎに、化合物(1b)は、イネの生植に対して、まったく影響がなく、しかも、エノコログサを用いた *pre* 処理、コナギを用いた *pre* 処理および *post* 処理では良い除草効果が認められた。コナギを用いた *post* 処理では完全枯死も確認でき、コナギの葉の黄変化が発現することを確認することができた。今回、行った除草活性評価試験の中では、ホタルイに対して除草効果を持つ化合物を見いだすことはできなかった。

以上のことから、除草活性評価試験で活性が発現した化合物は、側鎖に低分子の官能基であるメチル基およびエチル基を導入することにより、浸透性が増し、植物の根および茎からの吸収が良くなり、除草効果が発現するものと考えられる。また、今回側鎖に導入した官能基を持つ化合物は、すでに著者らが合成しているモノテルペノイドを母格とした 1,1-ジメチル-3-(2,6,6-トリエチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン-4-イル)尿素等¹¹⁾に類似した効果であるクロロフィルを阻害し、要素欠乏を引き起こすことがネクロシスの発現により

Table 4 Herbicidal Activities of Compounds (1a)~(1c), (2a)~(2c) and (2e)

Compound	Conc. (g/a)	Paddy Field							
		E.C. ^{a)}		S.J.		M.V.		<i>Oryza sativa</i>	
		<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>
1a	20	6 ^{b)}	4	0	0	8	4	7	6
	5	2	0	0	0	4	0	5	3
1b	20	5	0	0	0	7	9	0	0
	5	0	0	0	0	0	3	0	0
1c	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
2a	20	3	0	0	0	4	3	5	4
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
2b	20	3	0	2	0	9	9	4	7
	5	0	0	0	0	4	4	0	0
2c	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
2e	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0

a) E.C. : *Echinochloa crus-galli*S.J. : *Scirpus juncooides*M.V. : *Monochoria vaginalis*

b) Herbicidal activities 9(Max) - 0(min)

明らかとなった。このように、今回合成した化合物の中で最も良好な化合物としては、化合物(1b)であり、

農作物への悪影響がないため、より安全な農薬としての使用が十分可能であることが示唆された。

文献

- 1) 石川 哲：化学物質過敏症，感染・炎症・免疫，No.4, **27**, 268-269 (1997).
- 2) 長澤正雄，石井義男：農薬の化学，大日本図書，13-26 (1971).
- 3) 竹松哲夫：除草剤研究総覧，博友社，221-277 (1982).
- 4) S. Landa, S. Kriebel, E. Knobloch：O Adamantanu a Jeho Derivatech I, *Chem. Listy.*, **48**, 61-64 (1954).
- 5) 小滝 一，鹿志村淳子：パーキンソン病治療薬とその特徴，薬局，**48**, No.9, 1451-1461 (1997).
- 6) 管谷憲夫，根路銘国明：インフルエンザの予防ワクチンとアマンタジン，薬局，No.12, **48**, 1987-1994 (1997).
- 7) 野村正人，京田正吏，広川隆志，藤原義人，杉浦正昭：アダマンタン骨格を含有する酸アミド類の合成と生理活性について，農化，**68**, 973-977 (1994).
- 8) 野村正人，新谷聡一，藤原義人，杉浦正昭，高木滋樹，山本 亮：側鎖に芳香族あるいはアミノ基を含有するモノテルペニル誘導体とアダマンチル誘導体の合成とその生理活性，農化，**70**, 453-463 (1996).
- 9) J. Schmitt, J. J. Panouse, A. Hallot, H. Plukket, P. Comoy, P. J. Cornu：Ceto-20 Steroides a Fonction Amine Primaire en C3. Preparation par Amination Reductrice et Hydrogenolyse en Presence de Catalyseurs, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1846-1855 (1962).
- 10) E. Bald, K. Saigo, T. Mukaiyama：A Facile Synthesis of Carboxamides by Using 1-Methyl-2-halopyridinium Iodides as Coupling Reagents, *Chem. Lett.*, 1163-1166 (1975).
- 11) 野村正人，榊山利明，瀧下昌良，藤原義人：ピナイン骨格を含有するアミドおよび尿素系化合物の合成と生理活性，日化，**1997**, No.1, 46-52.