

N-置換2-hydroxymethyl-3,4,5,6-tetrachlorobenzamide誘導体の合成と抗菌性

誌名	日本農薬学会誌
ISSN	03851559
著者	本田, 建夫 中神, 和人 石田, 三雄 山崎, 俊治
巻/号	5巻4号
掲載ページ	p. 517-520
発行年月	1980年11月

報 文

N-置換 2-hydroxymethyl-3,4,5,6-tetrachlorobenzamide
誘導体の合成と抗菌性

本田 建夫, 中神 和人*, 石田 三雄*, 山崎 俊治

宇部興産株式会社中央研究所

*三共株式会社農薬研究所

(昭和 55 年 3 月 27 日受理)

Synthesis and Plant Disease Controlling Activities of *N*-Substituted
2-hydroxymethyl-3,4,5,6-tetrachlorobenzamide DerivativesTakeo HONDA, Kazuto NAKAGAMI,* Mitsuo ISHIDA*
and Toshiharu YAMAZAKI*Central Research Laboratory, Ube Industries, Ltd., Ube, Yamaguchi 755, Japan***Agricultural Chemicals Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.,
Yasu, Shiga 520-23, Japan*

Five *N*-substituted 2-hydroxymethyl-3,4,5,6-tetrachlorobenzamide derivatives were prepared by reduction of corresponding phthalimide derivatives with sodium borohydride. They were tested for their potential activity to control several plant diseases. No control activity was manifested on bacterial leaf blight of rice, but some showed high activity against rice blast and cucumber anthracnose.

緒 言

前報¹⁾において、一連の tetrachlorophthalamic acid 誘導体 (I) を合成し、そのなかの数種の化合物が、イネ白葉枯病の防除に卓効を示し、浸透殺菌効力をも有することを報告した。それと関連して、今回は、I のカルボキシル基が殺菌活性発現に、どのような役割をはたしているかをしらべる目的で、I の構造のうちカルボキシル基をヒドロキシメチル基にまで還元した化合物 (II) a~e を合成し、イネ白葉枯病、イネいもち病、および、キュウリ炭疽病に対する防除活性を試験した結果について報告する。

実験材料および方法

1. *N*-substituted 2-hydroxymethyl-3,4,5,6-tetrachlorobenzamides (II a~e) の合成

一般的合成法: 合成目的物に相当する tetrachlorophthalamic acid (I)¹⁾ を無水酢酸と加熱して得られる

tetrachlorophthalimide 誘導体 (0.005 mol) をジオキサンとイソプロピルアルコールの混合物 (1:1) (200 ml) に溶解し、過剰の水素化ホウ素ナトリウム (1.5 g) (以下 NaBH₄ と略記) の水溶液 (30 ml) を加えて攪拌下、室温または加熱還流下で、5~24 時間反応させた。反応後、希塩酸で酸性にして、過剰の NaBH₄ を分解し、溶媒を減圧留去、残渣を少量の水に溶解し、酢酸エチルで抽出、希アンモニア水、次いで水で洗浄後、芒硝で乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣をエタノールから再結するか、必要とあれば、シリカゲルカラムを用いて、酢酸エチル・ベンゼン混合液で溶出し、精製を施して目的物を得た。

一般合成法に従って 5 種の II a~e を合成単離したが、さらに反応時間、温度をかえることにより、目的物以外の化合物も単離した。結果を Table 1, 2 に示す。

2. 病害防除活性の検定法

1) イネ白葉枯病

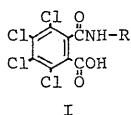
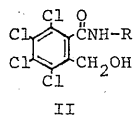
前報¹⁾と同じ方法で行ない、防除率を算出した。

Table 1 Reduction products of 3,4,5,6-tetrachlorophthalimides $\left(\begin{array}{c} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{N-R} \end{array} \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \text{Cl} \end{array} \right)$ with NaBH_4 .

R	Reaction temp.	Reaction time (hr)	Yield (%)			
			II	IIIb	Vb	VI
C_6H_5	Room temp.	24	28			
$2\text{-CH}_3\text{-4-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$	Room temp.	15	20			
$2,3\text{-(CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$	Room temp.	24	25		46	
	Room temp. Reflux	5 5		35		60
$2,3\text{-Cl}_2\text{-C}_6\text{H}_3$	Room temp.	24	5			
	Reflux	5				37
$1\text{-C}_{10}\text{H}_7$	Reflux	6	25			

Table 2 Characteristics of the reduction products of 3,4,5,6-tetrachlorophthalimides.

Compound	mp ($^{\circ}\text{C}$)	Recryst. from	Formula	Anal. (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
IIa	193-195	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_4\text{NO}_2$	46.06	2.48	3.84	46.40	1.99	3.50
IIb	166-168	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{NO}_3$	46.97	3.20	3.42	46.75	3.25	3.55
IIc	177-179	Silica gel column	$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{NO}_2$	48.88	3.33	3.56	49.00	3.30	3.50
IId	152-153	Silica gel column	$\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_6\text{NO}_2$	38.75	1.63	3.23	38.64	1.43	3.55
IIe	197-199	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{NO}_2$	52.08	2.67	3.38	51.64	2.56	3.38
IIIb*	247-249	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{NO}_2$	49.13	2.84	3.58	48.74	2.78	3.38
Vb	209-210	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_8\text{H}_2\text{Cl}_4\text{O}_2$	35.33	0.74	—	34.98	0.60	—
VI	215-216	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	$\text{C}_8\text{H}_6\text{Cl}_4\text{O}_2$	34.82	2.19	—	35.01	2.00	—

* R=2,3-(CH_3)₂- C_6H_3 a: R= C_6H_5 c: R= 2,3-(CH_3)₂- C_6H_3 e: R= 1- C_{10}H_7 b: R= 2- CH_3 -4- OCH_3 - C_6H_3 d: R= 2,3- Cl_2 - C_6H_3

2) イネいもち病

i) 供試植物

直径 20 cm の容器に、イネ (品種: 農林 20 号) を播種し、発芽後 1 容器あたり 20 個体となるよう間引きして、それぞれ本葉が 5~6 枚に生育したときに供試した。

ii) 病原菌の接種

28 $^{\circ}\text{C}$ で約 1 週間培養して得たいもち病菌 (*Pyricularia*

oryzae) の孢子懸濁液を噴霧接種し、23~25 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度飽和の室内に、24 時間静置したのち、温室内に移して発病させた。

iii) 薬剤の処理

各供試化合物 10% 水和剤および、対照標準薬剤 (ラブサイド® 50% 水和剤, カスミン® 2% 液剤) を水で希釈して所定濃度とし、展着剤 "グラミン" を 0.03% となるよう加えた後、1 区 3 容器あたり、20 ml ずつ散布した。

iv) 効果の判定

接種 5~6 日後、上位展開葉 2 葉について、病斑数を調査し、次式により防除率を算出した。

$$\text{防除率} = \frac{\text{無散布区の病斑数} - \text{散布区の病斑数}}{\text{無散布区の病斑数}} \times 100$$

3) キュウリ炭疽病

i) 供試植物

キュウリ (品種: 相模半白) を子葉期に、径 9 cm の鉢に移植し、本葉第 1 葉が完全に展開したときに供した。

ii) 病原菌の接種

実験室内で培養した炭疽病菌 (*Colletotrichum lagenarium*) の孢子懸濁液を噴霧接種、ただちに 22~23°C の湿室に一昼夜保ち、温室に移して発病させた。

iii) 薬剤の処理

薬剤は、1 区 3 植物あたり所定濃度の薬液を 20 ml ずつ均一に散布した。薬液が風乾したのち、病原菌を接種した。

iv) 効果の判定

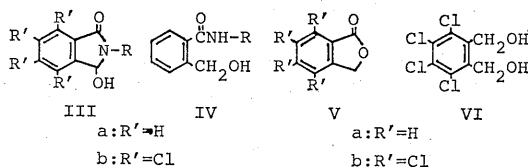
病原菌の接種 1 週間後に、本葉第 1 葉の病斑面積率を求め、次式により算出した。

$$\text{防除率} = \left(1 - \frac{\text{処理区の病斑面積率}}{\text{無処理の病斑面積率}} \right) \times 100$$

実験結果および考察

1. 合成

一般に、イミド基は NaBH_4 によって還元されないとされているにもかかわらず、Horii ら²⁾は NaBH_4 で phthalimide 類を還元することが可能で、相当する 3-hydroxyphthalimidine (III a) および、2-hydroxymethylbenzamide (IV) を主成分とする混合物が得られることを



見だし、10 数種の化合物について反応例を報告している。同じような結果は、ほとんど同時に Uhle³⁾ や Pifferi ら⁴⁾によっても確認されている。そこで、本研究の目的である II a~e を合成するために、それぞれ相当する *N*-substituted-3, 4, 5, 6-tetrachlorophthalimide を過剰の NaBH_4 で還元したところ、必ずしもよい収率とはいえないまでも、II a~e の 5 種類の化合物を得ることができた。収率が低い点は、すでに Horii ら²⁾が報告しているように、還元段階の異なる生成物、たとえば、III や IV、さらには IV が加水分解をうけた結果生ずると考えられる phthalide V が、混合して生ずるためと見られる。たとえば、*N*-(2, 3-dimethylphenyl)-3, 4, 5, 6-tetrachlorophthalimide を過剰の NaBH_4 で処理した場合 (Table 1 参照)、室温 5 時間の反応では、III b (R=2, 3-dimethylphenyl) のみが 35% の収率で得られるのに

対して、反応時間を 24 時間まで延長すると、II c が 25%、V b が 46% の収率で混合して得られ、相当する III b は得られない。さらに加熱還流下で 5 時間反応したときには、V b のみが 60% の収率で得られた。また、*N*-(2, 3-dichlorophenyl)-3, 4, 5, 6-tetrachlorophthalimide を過剰の NaBH_4 で 5 時間加熱還流して処理した場合、VI を得た。このように、2-hydroxymethylbenzamide (II) の段階で還元反応をとめることはまず不可能であり、II の合成法としては、phthalimide 類の NaBH_4 による還元は好ましい方法とはいえない。

2. 病害防除活性

合成した 5 種の 2-hydroxymethyl-3, 4, 5, 6-tetrachlorobenzamide II a~e は、イネ白葉枯病に対してまったく防除活性がなかった (Table 3)。しかしながら、イネいもち病に対しては、病原菌の接種前に化合物を処理すると、相当高い防除活性を示す化合物が見いだされ (Table 4)、またキュウリ炭疽病に対しても防除活性が認

Table 3 Controlling activity of 2-hydroxymethyl-3, 4, 5, 6-tetrachlorobenzamide derivatives on rice bacterial leaf blight.

Compd.	Concentration (ppm)	Disease control (%)
IIa	300	<20
IIb	300	<20
IIc	300	<20
IId	300	<20
IIe	300	<20
Ic	300	67
Id	300	85
Ie	300	93

Table 4 Controlling activity of 2-hydroxymethyl-3, 4, 5, 6-tetrachlorobenzamide derivatives on rice blast.

Compd.	Concentration (ppm)	Disease control* (%)	
		A	B
IIa	100	67	0
IIb	100	7	0
IIc	100	75	0
IId	100	90	0
IIe	100	74	0
Rabcide®	100	100	0
Kasumin®	20	—**	95

* A: Inoculated 3 days before application, B: Inoculated 1 day after application.

** Not tested.

Table 5 Controlling activity of 2-hydroxymethyl-3, 4, 5, 6-tetrachlorobenzamide derivatives on cucumber anthracnose.

Compd.	Disease control (%)		
	1,000 ppm	300 ppm	100 ppm
IIa	35	0	0
IIb	100	100	65
IIc	100	70	32
IId	100	77	43
IIe	100	100	88

められた (Table 5).

以上のように, tetrachlorophthalamic acid 類 Ic~e のカルボキシル基を還元してヒドロキシメチル基に変換すると, 前者に認められたイネ白葉枯病に対する高い防除活性は全く消失した. この結果は, tetrachlorophthalamic acid の白葉枯病防除活性には, カルボキシル基が不可欠の構造要素の一つであることを示している. 一方, ヒドロキシメチル基に変換すると, ほとんどの化合物がイネいもち病に防除活性を現わした. すでに, ヒドロキシメチル基を有するクロロベンゼン誘導体として, PCBA⁵⁾, *N*-methyl-2-hydroxymethyl-3, 4, 5, 6-tetrachlorobenzamide⁶⁾ がイネいもち病に有効であることが知られているので, 本合成の化合物もこれらと同じ作用性を発揮するものと推察される.

合成した5種の化合物のイネいもち病とキュウリ炭疽病に対する防除活性を比較すると, 前者に対しては IIb のみがきわめて低い防除活性を示し, 一方後者では IIa の防除活性が低かった. このような差異は, 両病害に対する本化合物の作用が同一でないことを示唆しており,

この点で興味深い知見である.

終りに, 本稿のご校閲の労を賜わり, ご助言をいただいた, 京都大学農学部の中島 稔教授, 藤田稔夫助教授, ならびに, 同農薬研究施設の深海 浩教授に対し, 厚くお礼申し上げる.

要 約

2-hydroxymethyl-3, 4, 5, 6-tetrachlorobenzamide 誘導体 5 種を相当する 3, 4, 5, 6-tetrachlorophthalimide を sodium borohydride で還元して合成した. これらの化合物の植物病害に対する防除活性をしらべたところ, イネ白葉枯病にはまったく効かなかったが, イネいもち病, キュウリ炭疽病には高い防除活性が認められた. 3, 4, 5, 6-tetrachlorophthalamic acid 誘導体のイネ白葉枯病防除活性には, カルボキシル基が, 2-hydroxymethyl-3, 4, 5, 6-tetrachlorobenzamide 誘導体のイネいもち病防除活性には, メチロール基がそれぞれ重要な役割を果たしている.

引 用 文 献

- 1) T. Honda, K. Nakagami, M. Koremura, M. Ishida & T. Yamazaki: *J. Pesticide Sci.* **5**, 385 (1980)
- 2) Z. Horii, C. Iwata & Y. Tamura: *J. Org. Chem.* **26**, 2273 (1961)
- 3) F. C. Uhle: *J. Org. Chem.* **26**, 2998 (1961)
- 4) G. Pifferi, L. Fontanella, E. Occelli & R. Monguzzi: *J. Heterocycl. Chem.* **9**, 1209 (1972)
- 5) 角 博次・高日幸義・近藤泰彦・中神和人: 日植病報 **34**, 114 (1968)
- 6) 特公昭 47-34130