

# 除草活性を有する新規イミダゾール-4-カルボキサミド 誘導体の合成研究

若松 晋平\*<sup>1,2</sup>・内田 淳\*<sup>2</sup>・横田 和加子\*<sup>2</sup>・平井 憲次\*<sup>2</sup>・長瀬 裕\*<sup>3</sup>

## Synthesis and Herbicidal Activity of Novel Imidazol-4-carboxamide Derivatives

by

Shinpei WAKAMATSU\*<sup>1,2</sup>, Atsushi UCHIDA\*<sup>2</sup>, Wakako YOKOTA\*<sup>2</sup>, Kenji HIRAI\*<sup>2</sup>,  
and Yu NAGASE\*<sup>3</sup>

(Received on March 31, 2007 & accepted on May 24, 2007)

### Abstract

A series of novel 1-(substituted phenyl)imidazol-4-carboxamides substituted with cyano and trifluoromethyl groups at the 5 position of the imidazole ring were synthesized, and their herbicidal activities were evaluated against various weeds under paddy and upland field conditions. 5-Cyanoimidazol-4-carboxamides were synthesized by regioselective hydrolysis of the 4-cyano group of 4,5-dicyanoimidazole followed by amidation of the carboxylic acids obtained. On the other hand, 5-(trifluoromethyl)imidazol-4-carboxamides were easily obtained by amidation of the corresponding imidazol-4-carboxylic acids, which were prepared by cyclic condensation of *N*-(substituted phenyl)imidoyl chlorides with ethyl isocyanacetate followed by hydrolysis of the ester moiety. The herbicidal activity of these derivatives was primarily influenced by the substituent at the 5 position of the imidazole ring, and the trifluoromethyl group was much more efficient in enhancing the activity than the cyano group. The level of activity also varied with the *N*-substituent of the 4-carbamoyl group; a bulky alkyl group provided the best combination of herbicidal activity against annual lowland weeds and excellent safety for transplanting rice. Introduction of a pair of electron-withdrawing groups at both *ortho* positions of the benzene ring at the 1 position of the imidazole ring enhanced the herbicidal activity significantly. Among the compounds synthesized, *N*-*t*-butyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)imidazol-4-carboxamide, which showed good herbicidal activity against various annual lowland weeds and excellent safety for rice at a low dosage, is considered to be the most promising rice herbicide.

**Keywords:** Synthesis, Herbicidal Activity, Imidazole, Carboxamide

## 1. 緒言

化学農薬は雑草や病害虫などの有害生物による被害から栽培作物を保護し、生産性の向上や安定的な食糧生産を確保する上で必要不可欠な農業資剤であり、さらには農作業における労働時間の短縮化や労働軽減化に極めて重要な役割を果たしている。農薬を使用する近代農業が世界的に普及した頃には、大量使用による自然環境の破壊や、土壌や作物内への残留、他の有用生物への影響などが社会問題として取り上げられたこともあるが、近年では、極めて安全性が高く、残留性のない、環境安全性が高い化学農薬の開発が進み、安全で安

心な食糧の生産に大きく貢献している。一方、安全な化学農薬であっても、長期間に渡る使用は抵抗性を獲得した有害生物の発生を誘発し、これら抵抗性病害虫や最近の抵抗性雑草の防除を可能とする新しい農薬の開発は、環境への負荷軽減のための施用薬量低減化と合せて、農薬開発に携わる研究者に託された恒常的な課題となっている<sup>1)</sup>。本研究では、このような課題を解決しうる新しい農薬、特に新規除草剤の開発を目的として、植物に特有の超長鎖脂肪酸 (Very Long Chain Fatty Acid (VLCFAs)) 生合成を阻害する新しいイミダゾール-4-カルボキサミド系除草剤の創製を目指して研究を行った。

VLCFAs 生合成阻害型除草剤としては、pretilachlor や thenylchlor のようなクロロアセトアニリド系除草剤が古くから水稻用除草剤として使用されてきたが、近年では塩素原子を複素環置換オキシ基で置き換えた mefenacet や flufenacet のような新しい型の除草剤も開発されてきた。一

\* 1 工学研究科工業化学専攻修士課程  
\* 2 財団法人相模中央化学研究所  
\* 3 工学部応用化学科教授

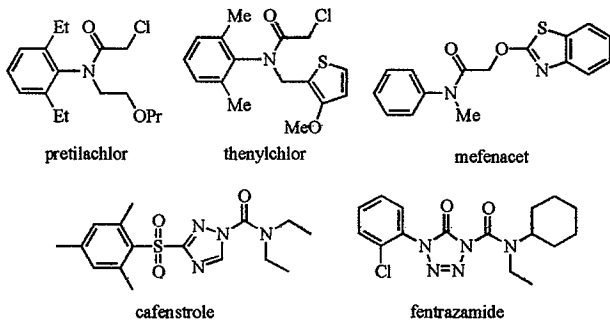


図1. 既存の超長鎖脂肪酸 (VLCFAs) 生合成阻害型除草剤

方、最近開発された carfenstrol や fentrazamide は従来のクロロアセトアニリド系とは全く異なる化学構造を有する複素環型 VLCFAs 生合成阻害剤として注目されている。特に、fentrazamide は難防除の高薬令のノビエに対しても安定した殺草効果を示し、直播水稻に対しても安全性が高いことから、その使用面積は拡大している<sup>2)</sup>。carfenstrol や fentrazamide などの複素環型 VLCFAs 生合成阻害剤はオルト位置換のベンゼン環と *N,N*-ジ置換カルバモイル基を有する点が共通した構造的特徴であることから、これらの置換基が優れた活性発現に重要な役割を担っているものと推察することができる(図1)。

本研究では、これらの複素環型 VLCFAs 生合成阻害剤をモデルとして、イミダゾール環1位窒素原子上には主にオルト位に塩素原子や臭素原子、メチル基などを有するベンゼン環を導入し、また fentrazamide のテトラゾリノン環内のアミド部位 (>NCO-) を生物学的等価性が期待できる -C=C(CN)-あるいは -C=C(CF<sub>3</sub>)-へ変換することを目的として、イミダゾール環5位には、シアノ基あるいはトリフルオロメチル基を導入したイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体を標的化合物として合成研究に着手した。

## 2. 合成

新しい農薬の探索研究においては、様々な仮説に基づいて分子設計した化合物を簡便に合成でき、かついろいろな置換基を所望の位置に導入できる汎用性の高い合成方法の開発が

効率的に研究を進める上で極めて重要である。そこで本研究では、目的とする1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体(4)の合成ルートとしては、入手容易な4,5-ジシアノイミダゾール(1)を原料に使い、窒素原子を*N*-アリール化した後、4位シアノ基のみを選択的に加水分解してカルボン酸(3)に変換し、様々なアミンを用いてアミド化する方法を採用することとした(図2)。一方、1-置換フェニル-5-(トリフルオロメチル)イミダゾール-4-カルボキサミド誘導体(10)については、アニリン類(5)から常法<sup>3, 4)</sup>に従って調製できる*N*-置換フェニルイミドクロリド(6)とイソシアノ酢酸エステル(7)との環化縮合により、1-置換フェニル-5-(トリフルオロメチル)イミダゾール-4-カルボン酸エステル(8)を合成し、次いで様々なアミンを用いてアミド化することにより数多くの誘導体を合成することができる(図3)。

これらいずれの合成方法もイミダゾール環やベンゼン環、さらにはアミド窒素原子上に様々な置換基を簡便に導入することができる点で極めて有効である。

### 2-1. 1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の合成

原料となる4,5-ジシアノイミダゾール(1)は、2位無置換体は市販されているが、2-メチル体はジアミノマレオニトリルとオルト酢酸エステルとの環化縮合反応により調製した<sup>5, 6)</sup>。4,5-ジシアノイミダゾール(1)の*N*-アリール化反応においては、一般に、イミダゾール窒素原子は求核性が低いため、オルト位やパラ位に電子吸引性置換基を持たない不活性ハロベンゼン類との求核置換反応は進行しない。そこで本研究では、ベンゼン環パラ位に強い電子吸引性のトリフルオロメチル基やニトロ基を有する3,5-ジクロロ-4-フルオロベンゾトリフルオリドや5-フルオロ-2-ニトロベンゾトリフルオリド、4-ニトロ-2-クロロフルオロベンゼンを用い、塩基の存在下に求核置換反応を行ったところ、目的とする1-置換フェニル-4,5-ジシアノイミダゾール(2a~2d)をまずまずの収率で合成することができた(図4)。

さらに、ニトロ基を有する4,5-ジシアノ-1-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェニル)イミダゾール(2c)および4,5-ジシアノ-1-(2-クロロ-4-ニトロフェニル)イミダゾール(2d)

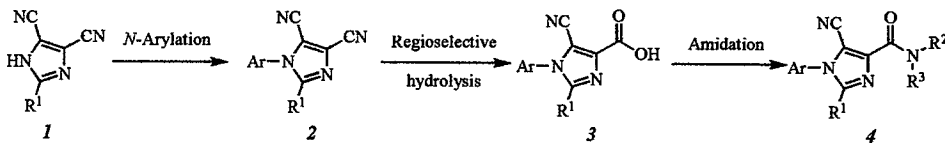


図2. 1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の合成ルート

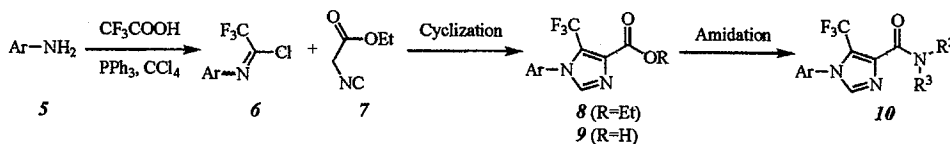


図3. 1-置換フェニル-5-(トリフルオロメチル)イミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の合成ルート

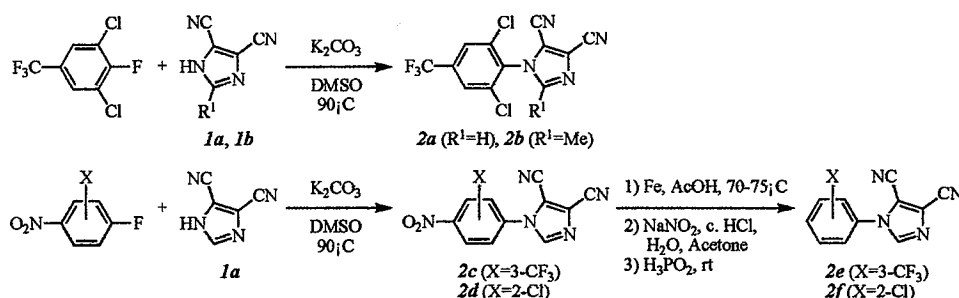


図4. 1-置換フェニル-4,5-ジシアノイミダゾールの合成

は、ニトロ基を還元鉄を用いてアミノ基へと還元した後にジアゾニウム塩とし、次亜リン酸で処理することによりニトロ基を容易に除去することができ、またザンドマイヤー反応によりハロゲン原子等に変換できることから、ベンゼン環の所望の位置に目的の置換基を導入する上で有用である。

次に、合成した 1-置換フェニル-4,5-ジシアノイミダゾール(2a~2f)のシアノ基の加水分解について検討した。通常、シアノ基は酸性条件下で加水分解されカルボン酸へと変換できるが、本研究では、4位のシアノ基を選択的に加水分解する必要がある。そこで、4,5-ジシアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール(2a)を例にとってMOPAC-PM3法による分子軌道計算により最安定化構造を求め、4位と5位のシアノ基のそれぞれの窒素および炭素原子の電子密度を計算した(図5)。その結果、4位シアノ基の窒素原子の電子密度が高く、炭素原子は電子密度が低いことから、4位シアノ基が酸性条件下ではより加水分解されやすいことが示唆され、反応条件を制御すれば選択的な加水分解も可能であると考えられる。

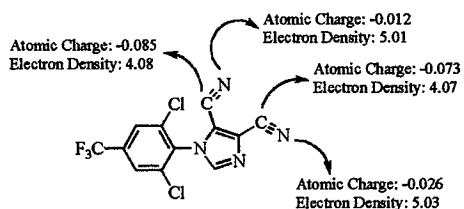


図5. シアノ基の窒素および炭素原子の電子密度の比較

そこで、4,5-ジシアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール(2a)を濃塩酸中で加熱還流したところ、予想通りイミダゾール4位シアノ基のみが加水分解された5-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸(3a)を得ることができた。同様にして、1-置換フェニル-4,5-ジシアノイミダゾール(2b, 2c, 2d)から、それぞれ対応する5-シアノ-1-(2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル)-2-メチルイミダゾール-4-カルボン酸(3b)、5-シアノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸の(3e)ならびに5-シアノ-1-(2-クロロフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸(3f)を合成することができた(図6)。

このようにして合成した 1-置換フェニル-5-シアノイミダ

ゾール-4-カルボン酸(3)は、塩化チオニルを用いて酸塩化物を調製した後、塩基の存在下に種々のアミン類と反応させることにより、目的とする 1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体(4)へと変換した。表1には代表的なシアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体(4)の置換基とアミド化における収率を纏めて示した。

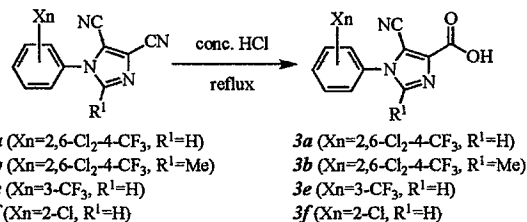


図6. 5-シアノイミダゾール-4-カルボン酸の合成

## 2-2. 1-置換フェニル-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の合成

反応中間体となるトリフルオロメチル基を有する *N*-(置換フェニル)イミドイルクロリド(6)は、文献記載の方法に従い、アニリン類(5)をトリエチルアミンの存在下に、トリフルオロ酢酸、四塩化炭素およびトリフェニルホスフィンと反応させることにより、簡便に調製することができた。これらイミドイルクロリド(6)は安定であり、減圧蒸留やシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に精製することができた。アニリン(5)としては、既存の VLCFAs 生合成阻害剤を参考にして、ベンゼン環オルト位に塩素や臭素原子などのハロゲン原子を有する置換アニリン類を主に用いた。

次に、*N*-(置換フェニル)イミドイルクロリド(6a~6j)とイソシアノ酢酸エチル(7)を、水素化ナトリウムを塩基として用いて環化縮合させることにより、1-置換フェニル-5-(トリフルオロメチル)イミダゾール-4-カルボン酸エチル(8)を構築し、次いでエステルをアルカリ加水分解によりカルボン酸(9)へと変換した(図7)。また、トリフルオロ酢酸の代わりにジフルオロ酢酸やペンタフルオロプロピオン酸から調製した *N*-(2,6-ジクロロフェニル)ジフルオロアセトイミドイルクロリド(6i)および *N*-(2,6-ジクロロフェニル)ペンタフルオロアセトイミドイルクロリド(6j)を用いることにより、イミダゾール環5位にジフルオロメチル基やペンタフルオロエチル基を導入することも可能であった。

合成した 1-置換フェニル-5-(フルオロアルキル)イミダゾ

表 1. 1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の合成

No.	Xn	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield (%)	No.	Xn	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield (%)
4a	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	Isopropyl	H	76.0	4n	3-CF <sub>3</sub>	H	Methyl	H	50.6
4b	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	<i>s</i> -Butyl	H	46.9	4o	3-CF <sub>3</sub>	H	Isopropyl	H	76.5
4c	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	Cyclopropyl	H	73.0	4p	3-CF <sub>3</sub>	H	Cyclopropyl	H	75.6
4d	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	4- <i>t</i> -Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	72.8	4q	3-CF <sub>3</sub>	H	2- <i>s</i> -Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	78.1
4e	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	<i>t</i> -Butyl	Ethyl	71.0	4r	3-CF <sub>3</sub>	H	2-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	88.8
4f	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	Methyl	H	61.6	4s	3-CF <sub>3</sub>	H	<i>t</i> -Butyl	Ethyl	82.7
4g	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	Isopropyl	H	59.1	4t	2-Cl	H	Methyl	H	61.4
4h	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	<i>s</i> -Butyl	H	61.3	4u	2-Cl	H	Isopropyl	H	63.1
4i	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	<i>t</i> -Butyl	H	70.3	4v	2-Cl	H	Cyclopropyl	H	71.5
4j	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	Cyclopropyl	H	61.7	4w	2-Cl	H	2- <i>s</i> -Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	66.8
4k	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	4- <i>t</i> -Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	69.3	4x	2-Cl	H	2-Ph-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	58.3
4l	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	2- <i>s</i> -Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	54.5	4y	2-Cl	H	<i>t</i> -Butyl	Ethyl	71.1
4m	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	2,4,6-Me <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	53.9	4z	2-Cl	H	Cyclohexyl	Ethyl	59.5

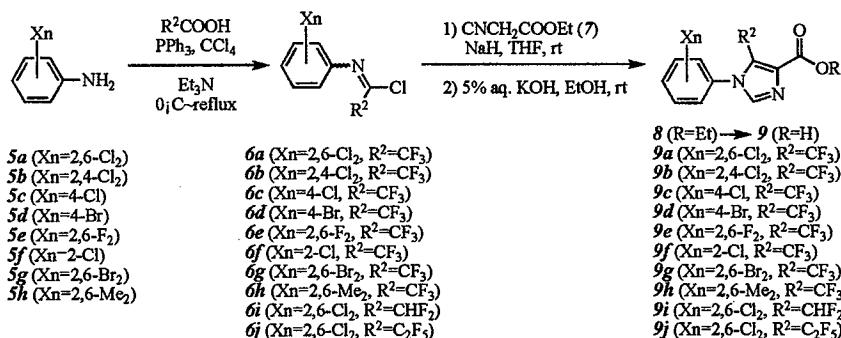


図 7. 1-置換フェニル-5-(フルオロアルキル)イミダゾール-4-カルボン酸の合成

ール-4-カルボン酸(9)は、常法により塩化チオニル用いて酸塩化物とし、アミンと縮合させることにより、目的とする*N*-置換-1-置換フェニル-5-(フルオロアルキル)イミダゾール-4-カルボキサミド(10)を合成することができた。

また*N*-メチル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド(10a)、*N*-メチル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-ジフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド(10b)ならびに*N*-メチル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-ジフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド(10c)のような*N*-メチルイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体については、対応するエステル(8a, 8b, 8c)とメチルアミンとの反応により合成した。表 2 には代表的なイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の置換基とアミド化における収率を纏めて示した。

### 3. 除草活性と構造活性相関

#### 3-1. 水田雑草に対する除草活性

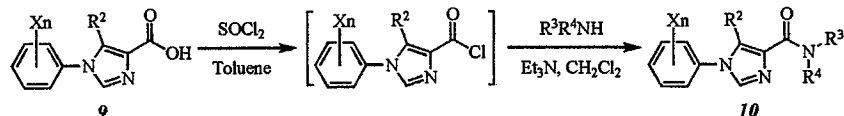
合成したシアノ基およびフルオロアルキル基を有するイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体は製剤化した後、水田雑草(ノビエ、コナギ、アゼナ、ホタルイ)に対する除草活性試験を実施した<sup>7)</sup>。表 3 には、代表的な化合物の 1.2kg/ha の薬

量で処理した場合の水田雑草に対する除草活性と移植水稻に対する薬害を纏めて示した。

表 3 から明らかなように、5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体はコナギやアゼナなどの広葉雑草にやや強い活性を示すものの、全般的に 5-トリフルオロメチル誘導体より活性が弱い傾向にあることが判った。5-シアノ誘導体では活性発現に必要な構造要求性が高く、イミダゾール環 1 位置換基は 2,6-ジクロロ-4-トリフルオロメチルフェニル基のような多置換ベンゼンが好ましく、2-クロロフェニル基(4u)や 3-トリフルオロメチルフェニル基(4o)では活性は消失した。アミド窒素原子上は、炭素数 3 のイソプロピル基(4a)やシクロプロピル基(4c)が好ましく、炭素数がそれ以上長くても短くても活性は低下した(4f, 4b)。2 位は無置換が良く、最も小さいメチル基の導入(4f, 4g)すら活性消失をもたらし、この位置への置換基導入は活性向上に全く効果がないことが明らかとなった。

一方、5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体は、殺草スペクトルが広く、水田の強害雑草であるイネ科のノビエに対しても強い除草効果を示し、5-シアノ誘導体と対照的である。イミダゾール環 1 位のベンゼン環は、4-クロロフェニル体(10f)や 4-プロモフェニル体(10g)の活性は弱く、オルト位に塩素原子を有する 2-クロロフェニル体(10k)や 2,4-ジクロロフェニル体(10e)では活性が向上し、

表2. 1-置換フェニル-5-(フルオロアルキル)イミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の合成



No.	Xn	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield (%)	No.	Xn	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield (%)
10a	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Methyl	H	81.8	10n	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Propargyl	H	71.9
10b	2,6-Cl <sub>2</sub>	CHF <sub>2</sub>	Methyl	H	83.3	10o	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Neopentyl	H	38.7
10c	2,6-Cl <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Methyl	H	73.9	10p	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Amyl	H	76.0
10d	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	58.0	10q	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	2,2,2-Trifluoroethyl	H	80.7
10e	2,4-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	59.2	10r	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	4- <i>t</i> -Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	H	56.7
10f	4-Cl	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	70.6	10s	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Cumyl	H	74.0
10g	4-Br	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	68.8	10t	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	1-Adamantyl	H	27.4
10h	2,6-F <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	70.0	10u	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	2,4,6-Me <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	52.7
10i	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	H	85.7	10v	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	35.3
10j	2,6-Br <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	H	72.5	10w	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyloxy	H	32.0
10k	2-Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	H	73.4	10x	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	Isopropyl	31.3
10l	2,6-Me <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	H	54.3	10y	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Isopropyl	50.0
10m	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Cyclohexyl	H	64.0	10z	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	2,4-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Isopropyl	18.0

表3. イミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の水田雑草に対する除草活性

No.	Xn	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Dose (g/ha)	Herbicidal activity <sup>a)</sup>				Injury		
							Pre <sup>b)</sup>				Post <sup>c)</sup>		
							Eo <sup>d)</sup>	Mv <sup>e)</sup>	Lp <sup>f)</sup>	Sh <sup>g)</sup>	Eo <sup>d)</sup>	Sh <sup>g)</sup>	Os <sup>h)</sup>
4u	2-Cl	H	CN	Isopropyl	H	1200	0	0	0	0	0	0	0
4z	2-Cl	H	CN	Cyclopropyl	Ethyl	1200	0	0	0	0	0	0	0
4o	3-CF <sub>3</sub>	H	CN	Isopropyl	H	1200	0	0	0	0	0	0	0
4f	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	CN	Methyl	H	1200	0	60	0	0	55	45	0
4a	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	CN	Isopropyl	H	1200	70	60	80	30	40	30	5
4g	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	Methyl	CN	Isopropyl	H	1200	0	0	0	0	15	0	0
4c	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	CN	Cyclopropyl	H	1200	30	100	80	20	40	30	20
4b	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	CN	<i>sec</i> -Butyl	H	1200	0	100	70	80	0	0	0
4d	2,6-Cl <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub>	H	CN	4- <i>t</i> -Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	1200	0	0	0	0	0	0	0
10k	2-Cl	H	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	H	1200	90	10	10	0	80	60	10
10f	4-Cl	H	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	1200	68	0	0	0	70	15	12
10g	4-Br	H	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	1200	60	0	0	0	65	0	18
10a	2,6-Cl <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Methyl	H	1200	98	80	85	20	50	45	0
10b	2,6-Cl <sub>2</sub>	H	CHF <sub>2</sub>	Methyl	H	1200	95	0	50	50	90	50	20
10c	2,6-Cl <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Methyl	H	1200	100	10	0	20	70	20	20
10d	2,6-Cl <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	1200	99	100	100	100	95	70	20
10x	2,6-Cl <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	Isopropyl	1200	0	0	0	0	0	0	0
10i	2,6-Cl <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	H	1200	100	100	100	100	99	80	18
						75	100	100	100	100	55	55	0
10m	2,6-Cl <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Cyclohexyl	H	1200	0	0	0	0	0	0	0
10u	2,6-Cl <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	2,4,6-Me <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	1200	0	0	0	0	0	0	0
10e	2,4-Cl <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	1200	73	75	95	60	73	70	35
10h	2,6-F <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	H	1200	50	10	30	70	30	50	0
10j	2,6-Br <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	H	1200	100	100	100	100	95	90	0
						75	100	100	100	60	70	50	0
10l	2,6-Me <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	H	1200	90	90	90	100	95	90	0
pentoxazone <sup>i)</sup>						200	100	100	100	100	100	100	10

a) DAT: 14 days; Rating scale: 0 (no weed control or crop injury) ~ 100 (complete kill of weed and crop). b) Pre-emergence control. c) Pre-emergence control. d) Eo: *Echinochloa oryzicola*. e) Mv: *Monochoria vaginalis*. f) Lp: *Lindernia procumbens*. g) Sh: *Scirpus hotarui*. h) Os: *Oryza sativa*. i) pentoxazone-3-(4-chloro-5-cyclopentylloxy-2-fluorophenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione.

2,6-ジクロロフェニル体(10d)が極大の活性を与えることが明らかとなった。また、2,6-ジフルオロフェニル体(10h)や2,6-ジプロモフェニル体(10j)、2,6-ジメチルフェニル体(10l)でも活性が維持されることから、有効な除草活性の発現にはベンゼン環2位および6位に置換基を導入することが重要であることが示唆された。中でも電子吸引性の塩素原子や臭素原子を導入した化合物(10d, 10i, 10j)などは1.2kg/haの薬

量でほぼ全ての供試雑草を防除できることが明らかとなった。

これらの除草活性はアミド窒素原子上の置換基の影響を大きく受け、メチル体(10a)よりも、立体的に嵩高いアルキル基を導入したイソプロピル体(10d)や*t*-ブチル体(10i)が強い活性を示した。しかし、さらに嵩高いシクロヘキシル体(10m)やメチル体(10u)では活性は消失した。また、既存のVLCFAs生成阻害剤に特徴的な窒素原子上が二置換のジイソプロピ

ル体(10x)は、5-シアノ体(4z)と同様に活性は完全に消失した。以上のことより、アミド窒素原子上は一置換が好ましく、その置換基は炭素数3か4程度の嵩高い置換基であることが高活性発現に有効であることが判った。

イミダゾール環5位のトリフルオロメチル基をジフルオロメチル基およびペンタフルオロエチル基に変換した誘導体(10b, 10c)の活性は低下した。特に発生前処理における広葉雑草のコナギとアゼナに対する活性が大幅に減少した。他の置換基が同じトリフルオロメチル体(10a)と比較すると、生育期処理ではこれらの雑草に対する除草活性は微増する傾向が認められた。また、水稻に対する薬害はトリフルオロメチル体(10a)が最も軽微であった。

また、表には示していないが、イミダゾール環1位にアルキル基を導入した5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体は、他の位置の置換基を種々変換しても特筆すべき活性の発現は認められず、1位は置換フェニル基が好ましいことが判った。

### 3-2. 雑草に対する除草活性

表4には、代表的な5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の1.2kg/haの薬量処理での雑草(メヒシバ、エノコログサ、イヌビユ、イヌタデ)に対する除草活性と大豆および小麦に対する薬害を纏めて示した。5-シアノ誘導体の雑草に対する活性は低いため、試験結果は割愛した。

5-トリフルオロメチル誘導体の雑草に対する活性は、水田雑草に対する活性と相関が認められ、やはり、イミダゾール1位窒素原子上に2,6-ジクロロフェニル基を有する誘導体が高い除草活性を示した。しかし、メチルアミド体(10a)は、水田雑草に対しては中程度の活性を示したが、雑草に対しては殆ど活性が認められず、5-ジフルオロメチル体(10b)においてもメヒシバに対する活性は強いものの、他の雑草に対する活性は低いものであった。これに対して5-ペンタフルオロエチル体(10c)は雑草発生前後いずれの処理においても80%を越える防除率を示した。アミド窒素原子上に嵩高いイソプロピル基や $t$ -ブチル基を導入すると活性はさらに増大し、水

田条件で最も強い活性を示した $t$ -ブチル体(10i)が極大の活性を示し、1.2kg/haの薬量でほぼ全ての供試雑草を防除することができた。しかしながら、イソプロピル体(10d)や $t$ -ブチル体(10i)は作物に対する薬害が顕著であり、雑草除草剤としての開発は困難と考えられる。

### 3-3. 構造活性相関

以上、評価試験に供試した5-シアノおよび5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の構造と除草活性の相関関係を図8に纏めた。イミダゾール環5位の置換基はシアノ基よりもトリフルオロメチル基が好結果を与え、1位の置換基としては両オルト位に塩素や臭素原子が置換したフェニル基が好ましいことが判った。アミド窒素原子はモノ置換が好ましく、その置換基としては $t$ -ブチル基やイソプロピル基などの嵩高い分岐アルキル基が活性向上に有効であることが明らかとなった。中でも、 $N$ - $t$ -ブチル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド(10i)は供試水田雑草に対しても低薬量でも優れた除草効果を示し、移植水稻に対しても薬害が少ないことから、水稻用除草剤として有望であることが判った。

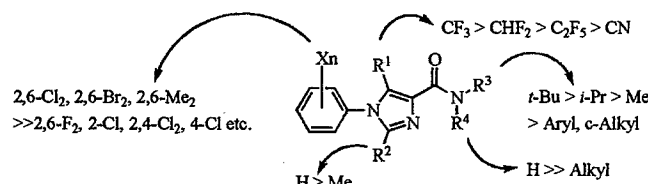


図8. 水田除草活性と構造との相関

## 4. 実験

### 4-1. 分析機器

合成した化合物の構造は、主に $^1\text{H-NMR}$ スペクトル(Bruker AM-250)、 $^{19}\text{F-NMR}$ (Bruker AM-235)によって決定し、融点は、

表4. イミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の雑草に対する除草活性

No.	Xn	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Dose (g/ha)	Herbicidal activity <sup>a)</sup>								Injury					
					Pre <sup>b)</sup>				Post <sup>c)</sup>				Pre <sup>b)</sup>		Post <sup>c)</sup>			
					Dc <sup>d)</sup>	Sv <sup>e)</sup>	Av <sup>f)</sup>	Pt <sup>g)</sup>	Dc <sup>d)</sup>	Sv <sup>e)</sup>	Av <sup>f)</sup>	Pt <sup>g)</sup>	Sb <sup>h)</sup>	Wh <sup>i)</sup>	Sb <sup>h)</sup>	Wh <sup>i)</sup>		
10a	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Methyl	1200	0	0	0	0	25	60	0	0	0	0	0	0	0	
10b	2,6-Cl <sub>2</sub>	CHF <sub>2</sub>	Methyl	1200	100	50	- <sup>j)</sup>	30	30	0	-	0	0	0	0	0	0	
10c	2,6-Cl <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	Methyl	1200	95	90	-	90	90	80	-	90	0	10	30	0	0	
10d	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	Isopropyl	1200	100	100	95	93	91	93	70	30	20	30	20	20	20	
10i	2,6-Cl <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	1200	100	100	100	95	95	95	90	70	5	95	40	83	40	
10j	2,6-Br <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	1200	95	95	-	95	30	0	-	20	0	10	0	45	40	
10k	2-Cl	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	1200	70	70	-	30	80	50	-	50	30	50	20	40	40	
10l	2,6-Me <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	<i>t</i> -Butyl	1200	90	90	-	50	90	80	-	50	0	50	20	10	10	
pendimethalin <sup>k)</sup>				900	100	100	95	90	95	95	90	90	-	-	-	-	-	-

a) DAT: 14 days; Rating scale: 0 (no weed control or crop injury) ~ 10 (complete kill of weed and crop). b) Pre-emergence control. c) Pre-emergence control. d) Dc: *Digitaria ciliaris*. e) Sv: *Setaria viridis*. f) Av: *Amaranthus viridis*. g) Pt: *Panicum longisetum*. h) Sb: Soybean. i) Wh: wheat. j) -not tested. k) pendimethalin: *N*-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylylidine

Yanako MP-3 マイクロ融点測定装置を用いて測定した。

#### 4-2. 1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の合成

以下に 5-シアノ-*N*-イソプロピル-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール-4-カルボキサミド(4*o*)を例に挙げて具体的な合成方法を述べる。また、同様の方法により合成した 1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の融点ならびに  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルを表 5 にまとめて示した。

##### 4-2-1. 4,5-ジシアノ-1-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェニル)イミダゾール(2*c*)の合成

4,5-ジシアノイミダゾール(1*a*: 7.1 g, 60.0 mmol)の *N,N*-ジメチルホルムアミド(70 mL)溶液に、炭酸カリウム(9.1 g, 66.0 mmol)、および 5-フルオロ-2-ニトロベンゾトリフルオリド(25.0 g, 120 mmol)を加え、90°C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を氷(30 g)を加えた 2*N* 塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチル(80 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液から溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製することにより、4,5-ジシアノ-1-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェニル)イミダゾール(2*c*)の黄色固体(9.6 g, 収率: 50.0%)を得た。Mp: 186~188°C;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.52-8.55 (m, 2H), 8.34-8.39 (m, 1H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (235 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  -59.4 (3F).

##### 4-2-2. 1-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4,5-ジシアノイミダゾールの合成

4,5-ジシアノ-1-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェニル)イミダゾール(2*c*: 300 mg, 0.93 mmol)の酢酸(3 mL)溶液に還元鉄(57 mg, 1.0 mmol)を加え、室温で 45 分間撹拌した後、さらに 70°C で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下にて加え、酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液から溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製することにより、1-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4,5-ジシアノイミダゾールの白色固体(116 mg, 収率:45.0%)を得た。Mp: 171~173°C;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  8.57 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J=8.9$  and 2.6 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 6.25 (br s, 2H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (235 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  -62.6 (s, 3F).

##### 4-2-3. 4,5-ジシアノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール(2*e*)の合成

1-(4-アミノ-3-トリフルオロメチルフェニル)-4,5-ジシアノイミダゾール(7.7 g, 27.6 mmol)のアセトン(80 mL)溶液に濃塩酸(40 mL)を加え、次いで氷冷下で亜硝酸ナトリウム(2.1 g, 30.4 mmol)の水(40 mL)溶液を加え、同温で 50 分間撹拌した。得られた反応混合物に、次亜リン酸溶液(50%, 40 mL)を室温にて加え、同温で 15 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物からアセトンを減圧下で留去した。得られた残渣を氷

(20 g)を加えた 1*N*-水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)にあげ、ジエチルエーテル(100 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ水(50 mL)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液から溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、4,5-ジシアノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール(2*e*)の黄色固体(4.9 g, 収率: 67.8%)を得た。Mp: 104~106°C;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90-8.11 (m, 3H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  -61.5 (s, 3F).

##### 4-2-4. 5-シアノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸(3*e*)の合成

4,5-ジシアノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール(2*e*: 4.9 g, 18.7 mmol)の濃塩酸(100 mL)溶液を 100°C で 3 時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水(80 mL)を加えた。析出した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄することにより、5-シアノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸(3*e*)の黄色固体(4.9 g, 収率: 93.3%)を得た。Mp: 200~202°C;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87-8.06 (m, 3H). (カルボン酸のプロトンは帰属できなかった。);  $^{19}\text{F-NMR}$  (235 MHz, DMSO):  $\delta$  -61.5 (s, 3F).

##### 4-2-5. 5-シアノ-*N*-イソプロピル-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール-4-カルボキサミド(4*o*)の合成

5-シアノ-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール-4-カルボン酸(3*e*: 398 mg, 1.4 mmol)のトルエン(5 mL)懸濁液に、塩化チオニル(5 mL)を加え 120°C で 1 時間加熱還流した。次に、温度を 140°C まで上昇させ、ディーン・スタークを用いてトルエンおよび過剰の塩化チオニルを留去した。反応混合物を室温まで冷却した後、氷冷下でジクロロメタン(5 mL)、イソプロピルアミン(0.24 mL, 2.8 mmol)およびトリエチルアミン(0.40 mL, 2.8 mmol)を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に 2*N* 塩酸(10 mL)を加え有機層を分離し、水層を酢酸エチル(30 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、2*N* 塩酸(10 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液から溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、5-シアノ-*N*-イソプロピル-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)イミダゾール-4-カルボキサミド(4*o*)の白色固体(350 mg, 収率: 76.5%)を得た。Mp: 130~132°C;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.68-7.86 (m, 4H), 6.93 (br s, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 1.30 (d,  $J=6.6$  Hz, 6H);  $^{19}\text{F-NMR}$  (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  -63.1 (s, 3F).

#### 4-3. 1-置換フェニル-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の合成

以下に *N*-*tert*-ブチル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド(10*i*)を例に挙げて具体的な合成方法を述べる。また、同様の方法により合成した 1-置換フェニル-5-(フルオロアルキル)イミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の融点ならびに  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルを表

6にまとめて示した。

#### 4-3-1. *N*-(2,6-ジクロロフェニル)トリフルオロアセトイミドイルクロリド(6a)の合成

トリフェニルホスフィン(105 g, 400 mmol)およびトリエチルアミン(33.4 mL, 240 mmol)の四塩化炭素(33 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(18.0 g, 160 mmol)を添加し、氷冷下で1時間攪拌した。この溶液に2,6-ジクロロアニリン(25.0 g, 150 mmol)の四塩化炭素(25 mL)溶液を滴下し、徐々に室温になるまで攪拌した後、さらに2時間加熱還流した。反応終了後、反応混合物を減圧下に濃縮し、ヘキサンを加えて析出した固体を濾別し、濾液を減圧下に留去した。得られた残渣を減圧蒸留で精製することにより、*N*-(2,6-ジクロロフェニル)トリフルオロアセトイミドイルクロリド(6a)の淡黄色油状物質(25.4 g, 収率: 60.0%)を得た。Bp: 79~81°C/12 mmHg; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7.38 (d, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J*=7.5 and 7.5 Hz, 1H)。

#### 4-3-2. 1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボン酸エチル(8a)の合成

水素化ナトリウム(50%油性、1.8 g, 37.2 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)溶液に、イソシアノ酢酸エチル(4.1 g, 34.0 mmol)および*N*-(2,6-ジクロロフェニル)トリフルオロアセトイミドイルクロリド(6a: 10.0 g, 31.0 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液を氷冷下に滴下し、室温で7時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に飽和塩化アンモニウムを加え、酢酸エチルと飽和食塩水を加えて有機層を分離し、さらに水層を酢酸エチル(10 mL×3)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別し、濾液から溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノール:酢酸エチル=2:1)で精製することにより、1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボン酸エチル(8a)の淡黄色固体(6.9 g, 収率: 54.4%)を得た。Mp: 86~88°C; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7.51 (s, 1H), 7.35-7.60 (m, 3H), 4.47 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=7.1 Hz, 3H)。

表5. 1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の融点とNMRスペクトル

No.	Mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)
4a	163-165	7.83 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.24-4.38 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H).
4b	155-157	7.83 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 1.63 (qd, <i>J</i> =7.4 and 7.3 Hz, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H), 0.99 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H).
4c	181-184	7.83 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 0.87-0.95 (m, 2H), 0.67-0.73 (m, 2H).
4d	257-259	8.85 (br s, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.39-7.42 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).
4e	187-188	7.82 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 3.79 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.26 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H).
4f	211-214	7.84 (s, 2H), 7.06 (br s, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H).
4g	247-249	7.84 (s, 2H), 6.88 (br s, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H).
4h	236-239	7.84 (s, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.07-4.18 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H), 0.99 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H).
4i	163-166	7.83 (s, 2H), 6.97 (br s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).
4j	192-195	7.84 (s, 2H), 7.12 (br s, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 0.86-0.93 (m, 2H), 0.65-0.72 (m, 2H).
4k	256-258	8.83 (br s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).
4l	153-155	9.01 (br s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.16-7.30 (m, 3H), 2.92 (qt, <i>J</i> =6.9 and 6.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 0.94 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H).
4m	248-250	8.32 (br s, 1H), 7.86 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 9H).
4n	161-162	7.68-7.87 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 3.05 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 3H).
4o	130-132	7.79 (s, 1H), 7.68-7.86 (m, 4H), 6.93 (br s, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H).
4p	158-160	7.77 (s, 1H), 7.70-7.87 (m, 4H), 7.14 (br s, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.65-0.71 (m, 2H).
4q	167-168	9.04 (br s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 7.75-7.89 (m, 5H), 7.17-7.30 (m, 3H), 2.90 (qt, <i>J</i> =6.9 and 6.9 Hz, 1H), 1.70 (qd, <i>J</i> =7.4 and 6.9 Hz, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H).
4r	155-156	9.13 (br s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1H), 7.21-7.86 (m, 13H).
4s	175-176	7.68-7.84 (m, 5H), 3.77 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.25 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H).
4t	175-177	7.67 (s, 1H), 7.46-7.66 (m, 4H), 7.09 (br s, 1H), 3.04 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 3H).
4u	130-133	7.67 (s, 1H), 7.45-7.66 (m, 4H), 4.24-4.38 (m, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H).
4v	153-155	7.66 (s, 1H), 7.43-7.63 (m, 4H), 7.16 (br s, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 0.85-0.93 (m, 2H), 0.67-0.72 (m, 2H).
4w	159-161	9.07 (br s, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> =8.0 and 1.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49-7.66 (m, 4H), 7.18-7.29 (m, 3H), 2.92 (qt, <i>J</i> =6.9 and 6.9 Hz, 1H), 1.72 (qd, <i>J</i> =7.4 and 6.9 Hz, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> =6.9 Hz, 3H), 0.93 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H).
4x	200-201	9.17 (br s, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> =8.3 and 1.0 Hz, 1H), 7.20-7.62 (m, 13H).
4y	126-128	7.66 (s, 1H), 7.44-7.65 (m, 4H), 3.78 (q, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.25 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H).
4z	oil	7.68 (s, 1H), 7.46-7.65 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 3.80 and 3.49-3.52 (each m, total 2H), 1.14-1.87 (m, 13H).

#### 4-3-3. 1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボン酸(9a)の合成

1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボン酸エチル(8a: 6.4 g, 18.3 mmol)のエタノール(63 mL)溶液に5%水酸化カリウム水溶液(32 mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、エタノールを減圧下

ール-4-カルボン酸エチル(8a: 6.4 g, 18.3 mmol)のエタノール(63 mL)溶液に5%水酸化カリウム水溶液(32 mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、エタノールを減圧下



で留去し、得られた混合物を氷冷下 2N 塩酸に加えた。析出した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄することにより、1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボン酸 (*9a*) の白色固体 (5.8 g, 収率: 96.7%) を得た。Mp: 201°C; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO, ppm): δ 7.74-7.78 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (dd, *J*=9.2 and 7.0 Hz, 1H). (カルボン酸のプロトンは帰属できなかった。)

#### 4-3-4. *N-t*-ブチル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド (*10i*) の合成

1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボン酸 (*9a*: 250 mg, 0.77 mmol) のトルエン (20 mL) 懸濁液に、塩化チオニル (0.16 mL, 0.90 mmol) を加え 120°C で 2 時間加熱還流した。次に、温度を 160°C まで上昇させ、ディーン・スタークを用いてトルエンおよび過剰の塩化チオニルを留去した。反応混合物を室温まで冷却した後、ジクロ

ロメタン (5.1 mL) を加え、さらに氷冷下でトリエチルアミン (0.10 mL, 0.92 mmol)、*t*-ブチルアミン (0.10 mL, 0.92 mmol) を加え、徐々に室温まで昇温させ、そのままの温度で 1 時間攪拌した。反応終了後、得られた混合物に弱酸性になるまで 2N 塩酸を加え、酢酸エチル (10 mL×3) で抽出した。有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、濾液から溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製することにより、*N-t*-ブチル-1-(2,6-ジクロロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド (*10i*) の白色固体 (250 mg, 収率: 85.7%) を得た。Mp: 153~155°C; <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 7.42-7.56 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).

表 6. 1-置換フェニル-5-(フルオロアルキル)イミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の融点と NMR スペクトル

No.	Mp (°C)	<sup>1</sup> H-NMR (250MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ ppm)
<i>10a</i>	194-196	7.45-7.53 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 3.02 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 3H).
<i>10b</i>	223-224	7.72 (t, <i>J</i> <sub>HF</sub> =52.8 Hz, 1H), 7.38-7.55 (m, 4H), 7.21-7.30 (m, 1H), 3.02 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 3H).
<i>10c</i>	127-129	7.40-7.59 (m, 4H), 7.30-7.40 (m, 1H), 3.01 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 3H).
<i>10d</i>	158-159	7.44-7.55 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (br d, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 4.30 (d sept, <i>J</i> =6.6 and 5.0 Hz, 1H), 1.29 (t, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H).
<i>10e</i>	135-137	7.50 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =7.5 and 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> =2.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 4.20-4.34 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> =5.0 Hz, 6H).
<i>10f</i>	165-167	7.59 (dd, <i>J</i> =7.5 and 3.5 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (dd, <i>J</i> =7.5 and 3.5 Hz, 2H), 7.01-7.10 (br s, 1H), 4.21-4.38 (m, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> =6.5 Hz, 6H).
<i>10g</i>	188-190	7.65 (dd, <i>J</i> =8.7 and 5.5 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> =8.7 and 5.5 Hz, 2H), 7.01-7.10 (br s, 1H), 4.18-4.33 (m, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H).
<i>10h</i>	108-109	7.49 (s, 1H), 7.45-7.63 (m, 1H), 7.13 (ddd, <i>J</i> =8.6 and 1.5 Hz, <i>J</i> <sub>HF</sub> =8.6 Hz, 2H), 7.05-7.15 (m, 1H), 4.29 (qd, <i>J</i> =6.6 and 5.0 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 6H).
<i>10i</i>	153-155	7.42-7.56 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 1H), 1.50 (s, 9H).
<i>10j</i>	83-85	7.44 (s, 1H), 7.35-7.60 (m, 4H), 7.17 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H).
<i>10k</i>	138-140	7.71 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, 1H), 7.21 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H).
<i>10l</i>	102-104	7.25-7.35 (m, 2H), 7.10-7.23 (m, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.50 (s, 9H).
<i>10m</i>	81-83	7.40-7.65 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.05-7.25 (m, 1H), 3.91-4.05 (m, 1H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.61-1.84 (m, 3H), 1.13-1.52 (m, 5H).
<i>10n</i>	129-130	7.50 (s, 1H), 7.42-7.54 (m, 1H), 4.27 (dd, <i>J</i> =5.5 and 2.5 Hz, 2H), 2.27 (t, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H).
<i>10o</i>	190-191	7.43-7.55 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.30-7.45 (m, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H).
<i>10p</i>	151-152	7.40-7.55 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 1.86 (q, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 6H), 0.95 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3H).
<i>10q</i>	119-120	7.57-7.66 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 4.12 (qd, <i>J</i> <sub>HF</sub> =9.0 Hz, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H).
<i>10r</i>	161-163	7.38 (s, 1H), 7.30-7.55 (m, 6H), 7.34 (dd, <i>J</i> =6.3 and 2.3 Hz, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H).
<i>10s</i>	189-190	7.63 (br s, 1H), 7.20-7.55 (m, 9H), 1.87 (s, 6H).
<i>10t</i>	>240	7.39-7.55 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 2.05-2.20 (m, 9H), 1.65-1.80 (m, 6H).
<i>10u</i>	224-226	8.54 (br s, 1H), 7.40-7.57 (m, 4H), 6.93 (s, 2H), 2.30 (s, 9H).
<i>10v</i>	221-223	9.30-9.45 (br s, 1H), 8.40-8.60 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 4H), 6.80-6.98 (m, 2H).
<i>10w</i>	194-195	9.20 (br s, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 1.38 (s, 9H).
<i>10x</i>	116-117	7.40-7.60 (m, 4H), 3.87 (sept, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 3.55 (sept, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 1.55 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H), 1.21 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 6H).
<i>10y</i>	168-170	7.40 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.90-7.05 (m, 2H), 5.14 (sept, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 6H).
<i>10z</i>	141-143	7.38-7.67 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (m, 2H), 5.11 (sept, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 1.26 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.17 (dd, <i>J</i> =6.8 and 2.2 Hz, 3H).

## 5. 結 論

本研究では、新しい除草剤の創製を目指し、イミダゾール環の5位にシアノ基やトリフルオロメチル基を導入した新規なイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体を合成し、それらの生物活性を評価した。

1-置換フェニル-5-シアノイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体は、4,5-ジシアノイミダゾールを*N*-アリアル化した後、4位シアノ基のみを選択的に加水分解することによりカルボン酸を調製し、次いでアミド化することにより合成することができた。一方、1-置換フェニル-5-(フルオロアルキル)イミダゾール-4-カルボキサミド誘導体は、アニリン類とトリフルオロ酢酸などから調製することができるイミドイルクロリド類とイソシアノ酢酸エチルとを環化させることにより、1-置換フェニル-5-(フルオロアルキル)イミダゾール-4-カルボン酸エチルを調製し、次いでアミド化することにより合成することができた。

合成したイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体の生物評価試験の結果、いくつかの化合物に強い除草活性が認められた。中でもアミド窒素原子上に嵩高いアルキル基を有する1-(2,6-ジハロフェニル)-5-トリフルオロメチルイミダゾール-4-カルボキサミド誘導体が水田用除草剤として有効であることが明らかとなった。

### 謝辞

本研究は東ソー株式会社との共同研究として実施した。また、本研究で合成した化合物の生物評価試験を行なっていた北興化学工業株式会社の岡村充康氏ならびに近藤智氏に厚く感謝いたします。

### 引用文献

- (1) 平井憲次, 内田 淳: “除草剤の世代交代と抵抗性”, マテリアルライフ, 12[3], pp.142~149 (2000).
- (2) 柳 顯彦, 渡邊幸喜, 奈良部 晋一, 伊藤整志, 五島敏男: “除草剤フェントラザミドの開発”, 日本農業学会誌, 27, pp.199-209 (2002).
- (3) K. Tamura, H. Mizukami, K. Maeda, H. Watanabe, and K. Uneyama, *J. Org. Chem.*, 58, pp.32-35 (1993). (4) W. S. Huang, C. Y. Yuan and Z. Q. Wang, *Journal of Fluorine Chemistry*, 74, pp.279-282 (1995).
- (5) 山崎 悟, 高瀬 満: 特開 2001-302642.
- (6) 大沢通世: 特開 2003-246779.
- (7) 内田 淳, 横田和加子, 平井憲次, 岡村充康, 近藤 智: 特開 2006-018326.