ミニレビュー

近年公開された農薬活性化合物[#]

大野 竜太*

北興化学工業株式会社開発研究所

(2013年11月29日受理)

Agrochemical compounds disclosed in recent years

Ryuta OHNO

Hokko Chemical Industry Co., Ltd., 2165, Toda, Atsugi-shi, Kanagawa 243-0023, Japan

Keywords: fungicide, insecticide, herbicide, acaricide, synthesis.

はじめに

現代における農薬の研究では、インターネットというツールを利用して容易に化学農薬の構造や作用性分類、合成法などの情報が入手できる時代になっている。例えば、農薬の作用性分類を調べたいときには、殺菌剤関連であればFungicide Resistance Action Committee (FRAC)¹⁾、殺虫剤関連であればInsecticide Resistance Action Committee (IRAC)²⁾、除草剤関連であればHerbicide Resistance Action Committee (HRAC)³⁾にアクセスすることによって多くの情報を得ることができる。さらには、農薬研究に精通していない駆け出しの研究者でも、殺菌剤耐性菌対策委員会日本支部のホームページ⁴⁾や、IRAC, HRACの作用機構分類を農薬工業会がまとめたページにアクセス^{5,6)}すれば、日本語で表記されていることからさらに高度な検索を進めることができ、農薬活性化合物に関する知識を深めることができる。

ところで、既存薬剤の合成方法を知るためには専門書を読み漁ったり、身近にいる先輩合成研究者や熟練合成研究者

に教えを請うという方法が最も手取り早い。しかしながら、農薬の合成専門書は高額であり、また業務に忙殺されているため懇切丁寧に教えてくれるような先輩はなかなかおらず、若手研究者にとってはどちらも敷居が高いのが現実である。合成法の調査に非常に便利なツールとしてはReaxysやSciFinderが知られているが⁷⁾、全合成ルートを知るためには、特許電子図書館⁷⁾やEspacenet⁸⁾にアクセスして該当する化合物の特許を引用し、合成法を調べ上げなければならない場合もある。このような煩雑な調査は億劫で仕方ないことであるけれども、経験の浅い合成研究者には大変勉強になることもある。

上述のことは、調査部門が充実した組織に属する研究員や経験豊富で勉強熱心な合成研究員には縁遠い話かもしれない。しかしながら、ほとんどの大学の合成研究室では農薬合成に特化した研究を行っておらず、これから農薬の探索合成という職業に従事するであろう学生諸氏や農薬企業で経験の浅い合成研究員には少なからず不安があると思われる。そこで、近年公開された農薬活性化合物を用途によって分類し、さらにいくつかの化合物がどのように合成されるのかを示すことによって、お役に立てればということで寄稿することとした。当初は日本農薬学会第37回大会のシンポジウムで筆者が報告したような、近年に特許出願された様々な化合物を作用性や化学構造で分類し説明を加えるということを考

[#] 第37回大会シンポジウムにおける発表を元にした解説。

* 〒243-0023 神奈川県厚木市戸田2165番地

E-mail: oono-r@hokkochem.co.jp

© 日本農薬学会

図1. 2010年以降に Alan Wood's Web site に掲載された殺菌剤

図2. fenpyrazamineの合成ルート

えたが、化学式の膨大な羅列となり紙面ばかり大きく割くため回避することとした。代わって、化合物をある程度絞るということを含め、Alan Wood's Web site⁹⁾の Compendium of Pesticide Common Names に記載されている2010年以降の化合物を取りまとめることとした。尚、それぞれの化合物の用途、例えば殺菌剤であれば、該化合物がいもち剤であるとか、うどんこ剤であるとか、灰色かび剤であるといったような分類は本稿では行わなかった。したがって、既に開発が進んでいる化合物の開発・商品化ベースでの詳細な用途については、学会やその他の情報誌等から得て頂きたい。また、特許出願を行った企業と開発企業が異なることもあることか

ら、無用な誤りを防ぐために、すべての化合物の開発企業を割愛したことについてもご了解頂きたい。

1. 殺菌剤

図1に2010年以降に Alan Wood's Web site に掲載された殺菌剤、15化合物を示した。それぞれの作用性についてはFRAC¹⁾にアクセスし確認して頂きたい。本稿では、fenpyrazamine, benzovindiflupyr, isofetamid, oxathiapiroprolin及び picarbutrazoxの合成ルートを簡潔に記載した。

図3. benzovindiflupyrの合成ルート

図4. isofetamidの合成ルート

1.1. fenpyrazamineの合成¹⁰⁻¹³⁾

図2にfenpyrazamineの合成ルートを示した。2-メチルベンジルシアニド (**1a**) を塩基存在下にて、炭酸ジメチルと反応させ **1b** を得る。 **1b** と *tert*-ブチルヒドラジンとを反応させ、ピラゾリン-5-オン環 (**1c**) を構築した後、水酸化リチウムを塩基として用い、ヨウ化イソプロピルを反応させることによって *N*-選択的にイソプロピル化を行い **1d** とする。 **1d** を塩酸で処理し **1e** へと導いた後に、水酸化ナトリウム水とトルエンの二相系の反応にて *S*-アシルクロロチオホーマートを反応させることによって fenpyrazamine を得ることができる。

1.2. benzovindiflupyrの合成^{14,15)}

図3にbenzovindiflupyrの合成ルートを示した。水酸化カリウム水溶液にメチルヒドラジンを加え、氷冷下にて2-エトキシメチレン-4,4-ジフルオロアセト酢酸エチル (**2a**) を反応させることによって、3-ジフルオロメチル-1-メチルピラゾール-4-カルボン酸エチル (**2b**) を選択的に得ることができる。得られた **2b** のエステルを加水分解しカルボン酸

(**2c**) とした後、塩化チオニルで処理することによって **2d** とする。一方、アミン (**2j**) は以下の手順で調製することができる。6-ニトロアントラニル酸を亜硝酸イソペンチル存在下にて、6,6-ジエチルフルベンと反応させ **2f** とする。得られた **2f** を Wilkinson's 触媒存在下にて選択的にオレフィンを還元し **2g** とする。このものをオゾン分解しケトン (**2h**) とした後、トリフェニルホスフィン存在下に四塩化炭素を反応させジクロロビニル体 (**2i**) とする。 **2i** を鉄還元によってニトロ基を還元し、アミン (**2j**) とする。得られた **2j** とピラゾールカルボン酸クロリド (**2d**) を反応させることによって、benzovindiflupyr を合成することができる。

1.3. isofetamidの合成^{16,17)}

図4にisofetamidの合成ルートを示した。4-イソプロピルオキシ-2-メチルベンゾニトリル (**3a**) をイソプロピルマグネシウムブロミドと反応させた後、酸で処理することによってケトン (**3b**) を得る。このものをフェニルトリメチルアンモニウムトリブロミドにて α 位を臭素化し、次いでアジ化ナトリウムと反応させることによってアジド (**3d**) とする。

図5. oxathiapirolineの合成ルート

図6. picarbutrazoxの合成ルート

アジド (3d) を還元しアミン (3e) とし、3-メチルチオフェン-2-カルボン酸クロリドと反応させることによって isofetamid を得ることができる。

1.4. oxathiapiroline の合成¹⁸⁻²⁰⁾

図5に oxathiapiroline の合成ルートを示した。ピペリジン-4-カルボニトリル (4a) とクロロアセチルクロリドを反応させた後、3-メチル-5-(トリフルオロメチル) ピラゾールを反応させ 4c とする。得られた 4c のシアノ基を硫化水素で処理しチオアミド体 (4d) を調製することができる。一方、イソキサゾリン体 (4g) は、以下の手順で合成することができる。ジクロロアセトン (4e) を亜硝酸ブチルで処理しオキシム体 (4f) とした後、2,6-ジフルオロスチレンとの1,3-双極子反応を行うことによって 4g を得ることができる。4g は塩基存在下にチオアミド (4d) と反応させることによって容易にチアゾール環を構築し、oxathiapiroline を得ることができる。

1.5. picarbutrazox の合成^{21,22)}

図6に picarbutrazox の合成ルートを示した。1-メチル

テトラゾールをブチルリチウムで処理し、安息香酸エチル (5a) を反応させることによって、ベンゾイルテトラゾール (5b) を調製する。得られたベンゾイルテトラゾール (5b) とヒドロキシルアミンを反応させオキシム (5c) とし、塩基存在下にピリジン (5d) を反応させることによって、picarbutrazox を得ることができる。また、中間体 (5b) は別法でも合成できる。ベンゾイルギ酸エチル (5e) とメチルアミンを反応させアミド (5f) とし、塩化チオニルで処理しイミドイルクロリド (5g) とする。このものとアジ化ナトリウムを反応させることによって、ベンゾイルテトラゾール (5b) を得ることができる。

2. 殺虫剤

図7に2010年以降に Alan Wood's Web site に掲載された殺虫剤、9化合物を示した。それぞれの作用性については IRAC²⁾ にアクセスし確認して頂きたい。本稿では、flometoquin, flupyradifurone 及び triflumezopyrim の合成ルートを簡潔に記載した。

図7. 2010年以降に Alan Wood's Web site に掲載された殺虫剤

図8. flometoquin の合成ルート

図9. flupyradifurone の合成ルート

2.1. flometoquin の合成²³⁻²⁵⁾

図8に flometoquin の合成ルートを示した. 2-フルオロ-5-ニトロトルエン (**6a**) と 4-トリフルオロメトキシフェノールを塩基存在下に反応させジフェニルエーテル体 (**6b**) とした後, ニトロ基を還元しアニリン (**6c**) を得る. **6c** と 2-メチル-3-オキソペンテン酸エチルを加熱下に反応させることによってキノリン体 (**6d**) を合成することができる. キノリン (**6d**) をクロロギ酸メチルと反応させることによって flometoquin を得ることができる.

図10. triflumezopyrim の合成ルート

2.2. flupyradifurone の合成^{26,27)}

図9に flupyradifurone の合成ルートを示した. 4-クロロアセト酢酸エチル (**7a**) よりテトラヒドロフラン-2,4-ジオン (**7b**) を調製し, 別途に合成したピリジン (**7c**) を反応させることによって, flupyradifurone を得ることができる.

図 11. 2010 年以降に Alan Wood's Web site に掲載された除草剤

図 12. triafamone の合成ルート

2.3. triflumezopyrim の合成²⁸⁻³⁰⁾

図 10 に triflumezopyrim の合成ルートを示した。2-アミノピリジン (**8a**) とピリミジン-5-カルボアルデヒドを反応させた後、水素化ホウ素ナトリウムで還元することによって、**8b** を調製する。一方、マロン酸ジメチル (**8c**) を銅触媒存在下にて 3-ヨードトリフルオロベンゼンと反応させることによって、2-(3-トリフルオロメチルフェニル) マロン酸ジメチル (**8d**) とする。得られた 2-アリールマロン酸ジメチル (**8d**) と先に調製した **8b** を加熱下に反応させることによって、triflumezopyrim を得ることができる。

3. 除草剤

図 11 に 2010 年以降に Alan Wood's Web site に掲載された除草剤、8 化合物を示した。それぞれの作用性については HRAC³⁾ にアクセスし確認して頂きたい。本稿では、triafamone, cyclopyrimorate 及び fenquinotrione の合成ルートを簡潔に記載した。

3.1. triafamone の合成^{31,32)}

図 12 に triafamone の合成ルートを示した。ナトリウムジシアナミド (**9a**) を塩化亜鉛存在下にメタノールを反応させた後にクロロアセチルクロリドを反応させることによってトリアジン (**9c**) を得る。クロロメチルトリアジン (**9c**) をナトリウムメチルメルカプタンと反応させ、得られたメチルチオ体 (**9d**) を次亜塩素酸-*tert*-ブチル存在下に 2-フルオロアニリンと反応させ、**9e** とする。アニリン (**9e**) の窒素原子上にジフルオロメチルスルホニル基を導入し、過酸化水素水による酸化と N-メチル化を経由することによって、triafamone を得ることができる。

3.2. cyclopyrimorate の合成^{33,34)}

図 13 に cyclopyrimorate の合成ルートを示した。3,6-ジクロロピリダジン (**10a**) を塩基存在下に 2-シクロプロピル-6-メチルフェノールと反応させ **10b** を得る。**10b** をオキシ塩化リン中にて塩素ガスを反応させピリダジン環の 4 位を塩素化し (**10c**)、次いで水酸化ナトリウム水で処理することによりピリダジノール (**10d**) とする。ピリダジノール (**10d**) を

図 13. cyclopyrimorate の合成ルート

図 14. fenquino-trione の合成ルート

図 15. 2010 年以降に Alan Wood's Web site に掲載された殺ダニ剤、殺線虫剤、誘引剤及び殺鼠剤

塩基存在下にモルホリノカルボニルクロリドと反応させることによって、cyclopyrimoratを得ることができる。

3.3. fenquino-trione の合成^{35,36)}

図 14 に fenquino-trione の合成ルートを示した。2,6-ジクロロニトロベンゼン (**11a**) と 4-メトキシアニリンを反応させた後に、ニトロ基を還元し **11c** を得る。 **11c** をケトマロン

酸ジエチルと反応させ、キノキサリン (**11d**) を構築する。 **11d** のエステルを加水分解し、酸クロリドとした後にシクロヘキサン-2,4-ジオンを反応させエステル (**11f**) とする。エステル (**11f**) をアセトンシアニドリンにより異性化反応を行うことによって fenquino-trione を得ることができる。

図 16. pyflubumid の合成ルート

4. その他（殺ダニ剤，殺線虫剤，誘引剤，殺鼠剤）

図 15 に 2010 年以降に Alan Wood's Web site に掲載された殺ダニ剤，殺線虫剤，誘引剤及び殺鼠剤を示した．本稿では，殺ダニ剤 pyflubumid の合成ルートを記載した．

4.1. pyflubumid の合成^{37,38)}

図 16 に pyflubumid の合成ルートを示した．イソブチロフェノン（**12a**）をニトロ化した後にパラジウム触媒存在下に水素還元することによってアニリン（**12c**）とする．さらに **12c** を硫酸存在下に脱水反応と共に水素還元することによって，3-イソブチルアニリン（**12d**）とする．**12d** を亜ジチオン酸ナトリウム存在下にヨウ化パーフルオロイソプロピルと反応させ **12e** を得る．さらに **12e** をナトリウムメトキシドと反応させることによって **12f** とする．一方，ピラゾール環は以下の方法で合成することができる．アセチルアセト酢酸エチル（**12g**）をメチルヒドラジンと反応させピラゾール環を構築した後，エステル加水分解，続いて酸クロリド（**12i**）へと導き，アニリン **12f** と反応させることによって，ピラゾールカルボキサミド（**12j**）とする．最終反応で塩基存在下に **12j** に塩化イソブチリルを反応させることによって，pyflubumid を得ることができる．

おわりに

本誌に紹介した化合物は極一部に過ぎず，それぞれの合成法についても現在では，より簡便な方法が開発されているかもしれない．というのも，今回取り上げたほとんどの合成ルートは，あくまでも探索合成で採用されたルートであり，最終化合物が数十ミリグラム～数グラム程度の合成に耐えるルートであると思われる．しかしながら，農薬原体を商品

として販売するためには，工業的にトン単位で製造できなければならない．その製造においては，簡便であり，原料面ならびにエネルギー面で低コストであり，安全であり，不純物は決められたスペック以内であり，さらには環境負荷ができるだけ低い方法が採用されなければならない．そのようなプロセスケミストリーにも興味を持たれた合成化学者は，別途に日本プロセス化学会のシンポジウムへの参加や関連した書籍の購読等でご対応頂きたい．

最後に，ここまでの紙面にお付き合い頂いた読者にお礼がある．「まえがき」にも記載したように，身近にいる先輩研究員や農薬関連書籍からも有用な情報を得ることができるが，是非，日本農薬学会の大会や学術小集会に参加頂き，大学の諸先生や他企業の方々と交流を持つように努力して頂きたい．というのも，そのような会に参加することによって，探索合成やプロセスケミストリー，評価試験や最新の他社の動向，さらには思いもよらない考え方やノウハウを知ることができる場合もある．手前ごとながら，日本農薬学会の学術小集会「第 29 回農薬デザイン研究会」を平成 26 年 11 月 6～7 日に熱海にて，日本曹達(株)ならびに筆者の所属する北興化学工業(株)の共同で開催する予定である．他では聴講できないような貴重な講演やポスター発表があり，また何年かぶりの 2 日間開催であることから盛大な懇親会が準備される予定である．そのような場で諸先生や色々な研究者とが交流し Win-Win の関係を構築できれば幸いである．

引用文献

- 1) <http://www.frac.info/>
- 2) <http://www.irac-online.org/>
- 3) <http://www.hracglobal.com/>

- 4) <http://www.jfrac.com/>
- 5) http://www.jcpa.or.jp/test/labo/pdf/2013/mechanism_irac.pdf
- 6) http://www.jcpa.or.jp/test/labo/pdf/2013/mechanism_hrac.pdf
- 7) <http://www.ipdl.inpit.go.jp/homepg.ipdl>
- 8) <http://www.epo.org/searching/free/espacenet.html>
- 9) <http://www.alanwood.net/>
- 10) 佐藤純一ら (住友化学) : 特開平08/208621.
- 11) 橋爪雅也ら (住友化学) : JP2000/226374.
- 12) 木村教男 (住友化学) : JP2002/316902.
- 13) R. Hatano *et al.* (Sumitomo Chemical Company, Ltd.): WO2010/143598.
- 14) H. Aihara *et al.* (Sagami Chemical Research Institute): WO2006/090778.
- 15) T. Hans *et al.* (Syngenta Participations AG): WO2007/048556.
- 16) 中村裕治ら (石原産業) : JP2007/023007.
- 17) Y. Nakamura *et al.* (Ishihara Sangyo Kaisya, Ltd.): WO2006/016708.
- 18) P. R. James *et al.* (E. I. DuPont De Nemours and Comp.): WO2008/013622.
- 19) P. R. James *et al.* (E. I. DuPont De Nemours and Comp.): WO2008/013925.
- 20) G. Vann *et al.* (E. I. DuPont De Nemours and Comp.): WO2009/055514.
- 21) 小堀武夫ら (大日本インキ化学工業) : JP2003/137875.
- 22) T. Suzuki *et al.* (Nippon Soda Co., Ltd.): WO2010/103783.
- 23) K. Yamamoto *et al.* (Meiji Seika Pharma Co., Ltd.): WO2006/013896.
- 24) Y. Katoh *et al.* (Nippon Kayaku Co., Ltd.): WO2010/007964.
- 25) S. Shimano *et al.* (Nippon Kayaku Co., Ltd., Meiji Seika Pharma Co., Ltd.): WO2012/067136.
- 26) L. Norbert *et al.* (Bayer Cropscience AG): WO2009/036899.
- 27) L. Norbert *et al.* (Bayer Cropscience AG): WO2010/105772.
- 28) H. C. William, Jr. *et al.* (E. I. DuPont De Nemours and Comp.): WO2011/017351.
- 29) P. T. Francis, Jr. (E. I. DuPont De Nemours and Comp.): WO2012/092115.
- 30) Z. Wenming *et al.* (E. I. DuPont De Nemours and Comp.): WO2013/090547.
- 31) K. Araki *et al.* (Bayer Cropscience AG): WO2006/008159.
- 32) K. Araki *et al.* (Bayer Cropscience AG): WO2007/031208.
- 33) Y. Tukamoto *et al.* (Sankyo Agro Co., Ltd.): WO2003/016286.
- 34) H. Ikushima *et al.* (Sankyo Agro Co., Ltd.): WO2011/040445.
- 35) R. Tamai *et al.* (Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.): WO2009/016841.
- 36) M. Ito *et al.* (Ihara Chemical Industry Co., Ltd., Kumiai Chemical Industry Co., Ltd.): WO2013/089002.
- 37) T. Furuya *et al.* (Nihon Nohyaku Co., Ltd.): WO2007/020986.
- 38) 阿部 登ら (日本農薬) : JP2010/275207.

略 歴

大野竜太 (おおの りゅうた)

生年月日: 1971年2月14日

最終学歴: 玉川大学農学部農学研究科 (農学博士)

主な職歴: 公益財団法人相模中央化学研究所, 2012年より北興化学工業株式会社

趣味: ゴルフ, スポーツ観戦, 将棋