除草剤キザロホップエチルの合成と工業化

(1990 年 11 月 8 日 受理)

浦 康 一**・橋 場 功*

選択性除草剤として、フェノキシプロピオン酸エステルあるいはピリジルオキシプロピオン酸エステルが知られている。著者らはフェノキシあるいはピリジルオキシに代わって縮合ヘテロ環を幅広く検討する中、キノキサリン類の中に細葉雑草の除草に卓効のある、有望な化合物群を見いだした。その中で、キザロホップエチル(コード No. NC-302) は特に強い効力を持ち、茎葉処理型除草剤として企業化された。

その工業化に際し、キノキサリン環部の合成は大きな課題の一つであったが、汎用な原料から合成できる簡単な方法を見いだした。

また、キザロホップエチルは不斉炭素を持ち、光学異性体が存在するが、その有効成分は (R)-(+) 体であり、ラセミ体にくらべて 2 倍の効果を持つ。(R)-(+) 体の製造は、分割法ではなく、光学活性な原料を使いラセミ化させない方法で行っている。また、(R)-(+) 体は、ラセミ体とは異なり結晶型が二つ存在する。この分別晶析法が発見され、(R)-(+) 体の工業化が可能となった。

本論文では、特に光学活性キザロホップエチルと、その重要な中間体である 2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオン酸エチルの製造法について、詳しく述べる。

1 はじめに

すでに 2-(4-アリアルオキシフェノキシ)プロピオン酸系除草剤としては、Hoechst 社のジクロホップメチルや、石原産業のフルアジホップブチルが開発され、前者は小麦中のカラスムギを選択的に枯殺し¹⁾、後者は大豆、綿、ビートなどの広葉作物中のイネ科雑草を選択的に枯殺する浸透移行型選択性除草剤として²⁾、いずれも大きな市場を確保するにいたっている。

日産化学工業(株)は、同じ 2-(4-アリアルオキシフェノキシ)プロピオン酸系列の中に幸いにもキザロホップエチル(コード No. NC-302)を見だし³⁾⁴⁾、開発することができたのでその合成法ならびに工業的製法を中心に述べる。

このキザロホップエチルを工業化するためには、生産性よく、経済的に製造することが必要である。初期段階における、大規模効力試験用のサンプル製造の時期には、工業的製法が確立されていないため、時間、費用、労力を要し、効率のよい製造法の必要性を痛感することとなったが、キザロホップエチルの工業的製法

としては、キノキサリン部の合成経路の探索がその根幹をなすものである。

また、キザロホップエチルには光学異性体が存在し、その有効成分は、(R)-(+) 体であり、その製造法の検討も一つの大きな課題である。

2 6-クロロ-2(1H)-キノキサリノンの合成

キザロホップエチルを経済的に製造するためには、その原料の 6-クロロ-2(1H)-キノキサリノンをいかに経済的に製造するかにかかっている。またその製造法としては、7-クロロ異性体が混入しないことが必要である。7-クロロ異性体を最終化合物に誘導

(1)

(2)

(3)

Ethyl 2-[4-(6-chloro-2-quinoxalinyloxy)phenoxy] propionate

Fig. 1 Herbicides

(1): Dichlofop-methyl, (2): Floazifop-butyl, (3): Quizalofop-ethyl

日産化学工業株式会社 小野田工場, 756 小野田市大字小野田

** 日産化学工業株式会社, 101 東京都千代田区神田錦町 3-7-1 興和一橋ビル

- 1) H. J. Nestler, 4th International Congress of Pesticide Chemistry, Zürich 7 1978 No 2-15 (Pergamon Press).
- 2) 西山隆三, 芳賀隆弘, 坂下信行, 日特公 昭 58-40947 (1983).
- 3) 浦 康一, 坂田五常, 牧野健二, 河村保夫, 河村雄司, 猪飼 隆, 日特公 昭 60-33389 (1985).
- 4) Y. Ura, G. Sakata, K. Makino, Y. Kawamura, T. Ikai, USP., 4,629,493 (1986).

Fig. 2 Synthesis of 6-chloro-2(1H)-quinoxalinone

すると除草活性が低いばかりでなく、安全性試験でも好ましくない結果であった。6-クロロ体、7-クロロ体を混合して製造した後^{5)~7)}、6-クロロ体を単離する方法もあるが⁸⁾、工業的製造という面では、煩雑で経済的ではない。種々経路探索の結果、図2に示す経路を工業的経路とした⁹⁾。この方法では、7-クロロ異性体が混入する可能性はない。

図2の反応において、最初の工程であるジケテンの2-ニトロ-4-クロロアニリンへの付加反応は、トリエチルアミン触媒を使用した際、ジケテンがさらに1 mol 反応した化合物8が少なからず生成することが判明した。

8をアセトアセトアニリド5から分離することは、困難であったので、その生成を抑制するため、触媒探索を行った。その結果、ピリジン触媒ではまったく8を生成せず、ほぼ定量的にアセトアセトアニリド5を得た。無触媒で反応しても8の生成は少ないが、反応時間が長くまたジケテンが大過剰必要であった。

N-オキシド6は、5を水酸化ナトリウム水溶液か水酸化カリウム水溶液で分子内縮合して合成する。反応混合物は水酸化ナトリウム水溶液の場合スラリーであり、水酸化カリウム水溶液の場合は均一水溶液である。

次工程の還元は、N-オキシドを単離してから行ってもよいが、水素化ホウ素ナトリウム水溶液、亜硫酸水素ナトリウム水溶液の場合は、N-オキシドを単離することなく高収率で、6-クロロ-2(1H)-キノキサリノンを得ることができる⁹⁾¹¹⁾。亜硫酸水素ナトリウム水溶液の場合は、N-オキシドの転位生成物である3-ヒドロキノン体が数%副生する。

その他にも、N-オキシドの還元にはいろいろな還元剤が使用される。亜鉛による還元、ヒドラジンによる還元¹⁰⁾、接触還元などがある。どの手法を用いるかは、N-オキシドのアルカリ塩が溶

Fig. 3 Rearrangement of N-oxide

Fig. 4 Synthesis of 2,6-dichloroquinoxaline

解するか否かで決まってくる。

3 2,6-ジクロロキノキサリンの合成

6-クロロ-2(1H)-キノキサリノンの塩素化は、チオニルクロリド、塩化ホスホリルおよび五塩化リンで行われる。チオニルクロリドの場合はDMFが触媒として必要である。DMFを使用すると分解して、ジメチルアミンの塩酸塩を生成するが、次工程で副反応生成物となり問題を起こすので、除去する必要がある。

4 キザロホップエチルの合成

製造プロセスは、次の二つの方法が考えられる。A法、B法として図5に示す。

A法は、DMF、DMSO、ジメチルアセトアミドなどの溶媒を使用し、2,6-ジクロロキノキサリン、ヒドロキノン、2当量の水酸化ナトリウムを仕込み反応させる。生成した4-(6-クロロ-2-キノキサリニルオキシ)フェノールを単離することなく、引き続き2-クロロプロピオン酸エチルと反応させキザロホップエチルを合成する⁹⁾。このとき、完全に水を除く必要があり、水が存在すると図6のように15が生成し、また12も生成する。

図5に示されるA法の4-(6-クロロ-2-キノキサリニルオキシ)フェノール13を合成する方法は、ビス置換体とフェノールのナトリウム塩との反応により、モノ置換体が定量的にできる反応である。この反応は、かぎられた置換基でのみ起きる反応で、収率的にきわめて有利な反応である。

B法は、2,6-ジクロロキノキサリンと2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオン酸エチル（以下HPEと略記する）とを、炭酸ア

- 5) F. J. Wolf, K. Pfister, R. H. Beulel, R. M. Wilson, C. A. Robinson, J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 6(1946).
- 6) W. C. Lumma, R. D. Hartman, W. S. Sarri, E. L. Engelhardt, V. J. Lotti, C. A. Stone, *J. Med. Chem.*, **24**, 93(1981).
- 7) 丸山寛茂, 土屋脩二, 日特開 昭 61-44877(1986).
- 8) 平田和正, 中島和久, 日特開 昭 58-15963(1983).
- 9) 坂田五常, 東京工業大学博士論文 (1985).
- 10) 石倉 司, 日特開 昭 60-158184(1985).
- 11) G. Sakata, K. Makino, K. Morimoto, *Heterocycles*, **23**, 143(1985).

Fig. 5 Synthesis of quizlofop-ethyl

Fig. 6 Product of hydrolysis

ルカリを縮合剤として反応する簡単な反応である。しかし、原料の HPE を製造するののも一つの検討課題となった。

5 HPE の製造

4-(6-クロロ-2-キノキサリニルオキシ)フェノールを合成するときのようにモノ置換体の選択合成は、HPE の合成では進行しない。そのため、モノ置換体の選択率を上げるのに工夫を要した。具体的には、ヒドロキノンとナトリウムエトキシドと 2-クロロプロピオン酸エチルを、エタノール中で反応させ HPE を製造する方法である。反応式を図 7 に示す。

この反応は逐次反応であり、目的物を効率よく得るためには、適切な反応率でこれを取り出す必要がある。反応が進みすぎると不要な 2 置換のヒドロキノン誘導体が生成してくる。この反応を二次反応と仮定し、速度定数をそれぞれ k_1 , k_2 とすると、その選択率は k_1/k_2 で示される。この反応の場合、選択率はエタノール量とアルカリ量で決定される。エタノール量は多いほどよく、またアルカリは 2 当量以上がよい条件となり、 k_1/k_2 は 30 となる。

6 光学活性キザロホップエチルの製造

6.1 概要

キザロホップエチルは、構造中に不斉炭素原子を含んでおり、光学異性体が存在する。そこで、(R)-(+) 体と (S)-(-) 体をそれぞれ合成し、薬効テストを行った。その結果、(R)-(+) 体はラセミ体の約 2 倍の効果があり、(S)-(-) 体は効果がなかった¹²⁾。すなわち、(R)-(+) 体のみを施用するとき、その量はラセミ体の半分ですむ。また、ラセミ体の 2 倍以下のコストで製造できれば、経済的な意味もある。以上二つの理由から、光学活性

Fig. 7 Synthesis of HPE

体の製造について、検討を開始した。

6.2 光学分割

光学活性化合物の製造方法は、ラセミ体を分割する方法と光学活性な原料を使用して製造する方法とに大別される。ラセミ体を分割する方法としては、優先晶析法が最も経済的であるが、図 8 の融点図から明らかなように、キザロホップエチルはラセミ化合物であるので、これを直接優先晶析はできない。

融点は、純粋な (R)-(+), (S)-(-) 体を混合して測定したが、使用した結晶は低融点型 (7.2 参照) である。融点図において、実線は融け終わりを、破線は融け始めを示す。

ラセミ体を分割するには、キザロホップエチルを加水分解して酸とした後、光学活性なアミンとジアステレオマー塩をつくり、それを数回再結晶して光学活性な酸を得た後、酸クロリドを合成しさらにエステル化してキザロホップエチルの光学活性体をつく

12) G. Sakata, K. Makino, K. Kusano, J. Satou, T. Ikai, K. Suzuki, *J. Pesticide Sci.*, 10, 75(1985).

Fig. 8 Melting point

る。(R)-(+) 体の場合はシンコニジン, (S)-(-) 体の場合はシンコニンを使用して, 光学的に純粋なものを製造した¹²⁾。しかし, この方法は煩雑すぎて工業的方法にはなり得ない。

6.3 光学活性な原料を使用する製造方法

光学活性フェノキシプロピオン酸誘導体を製造するための光学活性原料としては, 発酵法により製造される (R)-(+)-乳酸, または (S)-(-)-乳酸が市販されている。また, (R)-(+)-乳酸から誘導される (S)-(-)-2-クロロプロピオン酸エステル類も, 市販されている¹³⁾¹⁴⁾。

Fig. 10 Synthesis of chiral 2-chloro-propionate

これら光学活性な原料を使用する一つの方法は, 13 を出発原料とし, 光学活性な 2-クロロプロピオン酸エチルや光学活性乳酸エチルの *p*-トルエンスルホン酸エステル, メタンスルホン酸エステルを反応させ光学活性キザロホップエチルを製造する方法である。

もう一つの方法は, 2,6-ジクロロキノキサリンと光学活性な HPE とを反応させる方法である。反応時, ラセミ化が起きないように反応させる必要がある。その条件検討について図 12 に示す。

温度が高いとラセミ化が起きやすく, また塩基と溶媒の組み合わせによってもラセミ化が進行する。なお, キザロホップエチルの光学純度の測定は液体クロマトグラフィーにより行い, 詳細な経時変化について測定している。

7 光学活性 HPE の製造法

7.1 置換フェノールからの製造

パラ位に, 後にヒドロキシル基に誘導できる置換基があるフェノールを原料とし, (S)-(-)-乳酸エチルの *p*-トルエンスルホ

Fig. 9 Optical resolution of quizalofop-ethyl

Fig. 11 Syntheses of D-(+)-quizalofop-ethyl

13) 上中居弘明, 日特開 昭 61-57534(1986)。

14) ベルナール・ボティエール, アンドレ・ベルナール, 日特公 昭 63-66308(1988)。

Temp.	Base	Solv.	Optical purity
130°C	K ₂ CO ₃	Toluene + DMF	0% e. e.
110	K ₂ CO ₃	DMF	94
110	Na ₂ CO ₃	DMF	80
110	NaHCO ₃	DMF	97
90	K ₂ CO ₃	Acetonitrile	97

Fig. 12 Optical purity and reaction conditions

ン酸エステル, メタンサルホン酸エステルを反応させ, 2-(4-置換フェノキシ)プロピオン酸エチル類を合成した後, パラ置換基を OH 基とする, 光学活性 HPE の合成方法である。置換フェノールとしては, 4-ホルミフェノール¹⁵⁾, 4-イソプロペニルフェノール, 4-シクロペンチルフェノールを出発原料とした。

図 13 の方法で製造された光学活性 HPE は, いずれも高い光学純度を有し, しかも 4-ホルミル, 4-イソプロペニルフェノールの場合は収率もよいが, 原料の置換フェノールが現在高価なため

工業的製造法とはならない。しかし, 将来これらの価格が安くなると, 有力な方法といえる。

7.2 ヒドロキノンからの製造

7.2.1 2-クロロプロピオン酸ナトリウムを使用する製造: まず, 5 項のラセミ体の HPE を合成する方法を, 光学活性体に試みた。ヒドロキノンの二ナトリウム塩と (S)-(-)-2-クロロプロピオン酸エチルをエタノール中で反応させた。しかし, 生成物は完全なラセミ体であった。原料の (S)-(-)-2-クロロプロピオン酸エチルも生成した HPE も, この条件下ではラセミ化は非常に速い。

エステルではラセミ化するので, ヒドロキノンの二ナトリウム塩と (S)-(-)-2-クロロプロピオン酸ナトリウムとを反応させたところ, 生成物はほとんどラセミ化してなかった¹⁶⁾。水溶媒でも, エタノール溶媒でもラセミ化せず反応したが, モノ置換体の選択率はエタノール溶媒の方がかなり高い。

しかし, 水溶媒での反応の方が工業的に有利なので, 水溶媒でモノ置換体の選択率を上げる事を検討した。水の量が選択率に大きく影響し, 水が少なければ少ないほど選択率はよくなった¹⁷⁾。選択率の向上の理由は, 反応系内でモノ置換体が析出して逐次反応をしなくなるためであった。

水溶媒で反応後, 塩酸性としそのままエチルエステル化して, 光学純度 90% e. e. 以上の HPE を得ている。また, 塩酸性とした後冷却すると (R)-(+)-2-(4-ヒドロキシフェノキ

Fig. 13 D-(+)-HPE from *p*-substituted phenol

Fig. 14 Synthesis of D-(+)-HPE using sodium 2-chloropropionate

34 was precipitated

15) 橋場 功, 土屋脩二, 日特開 昭 60-81150(1985).

16) 鈴木謙二, 橋場 功, 土屋脩二, 高桑保夫, 日特開 昭 60-81150(1985).

17) S. Fujinawa, I. Hashiba, K. Suzuki, USP., 4,625,053 (1987).

Fig. 15 Synthesis of D-(+)-HPE

シ) プロピオン酸が析出し、析出物の光学純度は 100% e.e. である。

2-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピオン酸でも、キザロホップエチル同様、融点図を作成した。その結果、(R)-(+) 体 94%、(S)-(-) 体 6% の点に共晶点を持つ、ラセミ化合物であった。そのため、ラセミ体の優先晶析で (R)-(+) 体を製造するのは、困難である。

(R)-(+) 体、(S)-(-) 体の標品は、(S)-(-)、(R)-(+) の 1-フェニルエチルアミンを使用してジアステレオマー塩をつくり、それを再結晶して精製し、作成している¹⁸⁾。

7.2.2 乳酸エステルを使用する製造法：光学活性乳酸エステルの *p*-トルエンスルホン酸エステル、メタンスルホン酸エステルとヒドロキノンとを反応させても、光学活性 HPE の製造はできない。しかし、この場合もエステルはラセミ化が速いので、エステルとしては製造できなく、水酸化ナトリウムを過剰に使い生成した HPE を、即座に加水分解しラセミ化を防いでいる¹⁹⁾。HPE のアルカリ加水分解は非常に速い。

反応終了後、酸を取り出しエステル化して HPE を製造している。こうして得られた光学活性 HPE の光学純度は、80% e.e. 以上である。

8 光学活性キザロホップエチルの結晶型

8.1 二つの結晶型

以上の製造研究の結果、化学純度、光学純度とも高いキザロホップエチルが製造可能になったが、晶析の際に満足なスラリーが得られなくなったり、融点測定で 76°C のものと 83°C のものがあるなど、奇妙な現象が現れた。

その現象の解明を試みた。融点の違う光学活性キザロホップエチルをそれぞれ X 線回折分析をしたところ、違うパターンであり、二つの結晶型があることが確認された。顕微鏡での観察によると、高融点型の結晶は微細針状結晶が集まった毛髪状のものであり、低融点型の結晶は、柱状結晶である。著者らは、低融点型の結晶を α 型、高融点型の結晶を β 型と名づけた。

スラリー状態もこの二つの結晶型が関与していた。つまり、 α 型が析出したときはスラリーは良好であり、 β 型が析出したときはスラリーとならず、反応器からの抜き出しは不可能である。 α 型、 β 型結晶の特徴を表にして示す。

	融 点	結 晶 型	スラリー状態
α 型	76°C	柱 状	良 好
β 型	81°C	微細針状	不 良

α -Form β -Form

Photo. Crystals of chiral quizalofop-ethyl

18) 松本浩郎, 小原義夫, 新井和孝, 土屋脩二, 日特開 昭 61-83144(1986).

19) M. Makino, S. Akiyama, K. Fukuda, G. Sakata, USP., 4,665,212(1987).

8.2 α 型結晶の分別晶析²⁰⁾²¹⁾

晶析時、 α 型の結晶を析出させないと、汙過等の工業的操作ができないことが判明した。そこで分別晶析法を検討した。その結果、結晶型は晶析温度に依存することが判明した。温度が高いと β 型が、温度が低いと α 型が析出し、境界温度は 20°C であった。図16に見られるように、 20°C 以下で晶析した結晶は β 型はほとんど存在しない。 20°C 以上では温度が高くなるほど、また滴下速度が遅くなるほど、 β 型の存在量は多くなる。

キザロホップエチルの結晶析出はエタノールで行う。通常の方法、つまり高い温度でキザロホップエチルを溶解し徐冷する方法では、結晶析出温度が高いため、析出する結晶は大半 β 型である。また、純度のよいものほど、 β 型結晶になりやすい傾向にある。

20°C 以下で結晶析出を行う方法として、採用した方法は 20°C 以下に冷却したエタノール中に、 60°C 以上で少量のエタノールに溶解した光学活性キザロホップエチルの溶液を滴下する方法である。この方法で、実際の製造でも常に100%の α 型結晶を得てゐる。著者らは、この方法を滴下晶析法と名づけている。

結晶多型の化合物の分別晶析には²²⁾、さまざまな工夫がなされている。この滴下晶析法も、その有力な手法の一つと考えている。

9 終 わ り に

キザロホップエチルおよびその光学活性体は、現在日産化学工業株式会社小野田工場で工業生産されている。市場としては、アメリカ、ヨーロッパ、南米、オーストラリアなど世界各地で使用されてゐる。

農業の探索の場面で、リード化合物のベンゼン環をヘテロ環に

Fig. 16 Temp. and α -form crystal

置換することは、一つの分子設計の手法である。しかし、そのヘテロ環を製造する場面で、コスト面の困難な課題をかかえることは多い。キザロホップエチルの場合も、キノキサリンの製造には多くの労力を費やしたが、幸い安価な原料を使い、簡便で高収率のプロセスを開発でき、工業化できた。

光学活性体についても、光学活性 HPE の製造法の発見、分別晶析法の発見、という地味な基礎検討の結果、工業化に結び付けることができた。

本研究は著者らのほかに、多くの共同研究者とともに実施され、特に日産化学工業株式会社中央研究所、坂田五常氏、牧野健二氏、河村保夫氏には探索、合成法の基礎研究、同本社農業事業部、猪飼 隆氏には除草評価の中心的役割を果たしていただいた。ここに厚くお礼申し上げるとともに、その他の関係各位に謝意を表したい。

20) 橋場 功, 新宅秀明, 近藤敬一, 深沢昭夫, 日特願 平 1-037226(1989).

21) I. Hashiba, A. Shiroishi, R. Kokubo, K. Miyake, ACS Symposium Series, No.438 (1990).

22) M. Kitamura, *J. Cryst. Growth*, **96**, 541(1989).

Synthesis and Commercialization of Selective Herbicide Quizalofop-Ethyl

Yasukazu URA** and Isao HASHIBA*

*Onoda Factory, Nissan Chemical Ind., Ltd.; Onoda-shi 756 Japan**** Nissan Chemical Ind., Ltd; Kanda Nishiki-cho 3, Chiyoda-ku, Tokyo 101 Japan*

Phenoxy- and pyridyloxypropinates have been known as selective herbicides. In the course of extensive investigation on this series with various condensed heterocyclic moieties, we have found among the guinoxalines some promising compounds to replace phenyl or pyridyl, which show excellent herbicidal activities against grass weeds.

Among them, especially quizalofop-ethyl (Code No. NC-302) showed a potent herbicidal activity, so that it has been commercialized as a novel post-emergence herbicide. The quinoxaline moiety of quizalofop-ethyl, whose economical synthesis was one of the most important problems on the commercialization of this compound and has been intensively researched, is now able to be synthesized from low-priced raw materials economically.

Quizalofop-ethyl has an asymmetric carbon atom, so it exists as a mixture of two antipodes. Active ingredient of this compound depends upon (*R*)-(+) isomer, which is twice as active as the racemate. (*R*)-(+) isomer can be stereoselectively synthesized from a chiral compound on retaining its chirality. Furthermore, there are two crystal forms of (*R*)-(+) isomer, while the racemate shows only one crystal form. The discovery of this effective fractional crystallization of (*R*)-(+) isomer has enabled its commercialization.

In this paper, the economical syntheses of chiral quizalofopethyl and its important intermediate chiral ethyl 2-(4-hydroxyphenoxy)propionate are described in detail.