ラウンジ

殺ダニ剤テブフェンピラド(ピラニカ®) 創製への道

岡田 至*

Way to Discovery and Development of Novel Acaricide, Tebufenpyrad (Pyranica®)

Itaru OKADA*

Key words: Acaricide, Tebufenpyrad, Pesticide, *N*-benzylpyrazole-5-carboxamide, Discovery, Development.

1. はじめに

テブフェンピラド(商品名: ピラニカ®; ピラはピラゾール系, ニカはダニを意味するラテン語の一部)は, 1987年筆者らによって発見された独自のピラゾールカルボキサミド骨格を有する新しい殺ダニ剤であり, 1993年4月日本における農業登録を取得し上市された。海外においても10数か国で販売されている。テブフェンピラドは, 果樹, 茶, 野菜, 花卉などの作物を加害する各種ハダニに対して優れた殺成・幼虫および殺卵活性を示す。

本稿ではテブフェンピラド発見までの経緯から製造ルート探索までの裏話, 苦労話などを中心に述べる。総合論文と共に読んでいただければ幸いです¹⁾。

tebufenpyrad (Pyranica®)

2. 研究歴

筆者は大学における3年間の研究で先輩のアイデアによるβ-アミノアルコール1からトリフェニルホスフィンジブロミドによるアジリジン2の新合成法を確立した(図1)²⁾。また2, 3の新反応も見いだすことができた^{3,4)}。こうした経験から複素環化学に深い興味を抱き会

Fig.1 Synthesis of aziridines.

社では医薬の探索研究をしたいと思い1970年に三菱化成工業(株)に入社した。しかし, 図らずも11年間染料の探索研究に身を置くことになったが, ジアゾ化, カップリング, ハロゲン化, ニトロ化, スルホン化および鉄粉還元等の単位反応を通して有機工業化学を学ぶことができた。また, ピラゾール, ピリドン, チオフェン, イミダゾール, チアゾール, トリアジンおよびナフタル酸イミド等の複素環を有する染料の探索研究が殺ダニ剤テブフェンピラドの創製につながったと思っている。中でも入社1年後に黄色染料のカップリング成分として合成した3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン3がアセト酢酸エチルとフェニルヒドラジンから1段階で簡単にできることは実に深く印象に残る体験であった(図2)(余談だが, 本反応は19世紀末Knorr⁵⁾によって見いだされ, 本化合物から各種ピリン系解熱鎮痛薬が創製された。また, 弊社では100年以上も前の本化合物がMCI-186となって中枢系の医薬品として開発されている)。ま

Fig.2 Synthesis of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-one.

* 三菱化学株式会社開発本部横浜総合研究所 ()

* Mitsubishi Chemical Corp., Yokohama Research Center ()

た、上司から「特許にならない研究はするな」と言う研究に対する哲学は、その後の研究活動を続ける大きな原動力になった。企業での探索合成研究のありかたは、「タイミング良く新商品を上市し、利益を稼がなければ意味がない」ことも徹底的に頭にたたきこまれた11年間であった。

1981年4月末、染料研究の縮小、農薬研究の拡大ということで晴れて農薬(医薬ではないが)の探索研究を始められるようになった。

3. 新規農薬の探索研究

はじめに与えられたテーマは土壤病害剤としてのチアゾリジンチオンの合成であった。その後イミド系除草剤の探索合成を経て自分でテーマを考えなければいけない状況になった。当時、水田用除草剤ピラゾレートが三共で開発中であり、また他社もこれを手本に化学修飾していることを知り、筆者も染料のカップリング成分を利用し化合物4を合成したが、除草活性は全くなかった(図3)。生理活性物質の探索は極めてむずかしいと実感し

Fig.3 Synthesis of compound 4 like pyrazolate.

た。その後、イミダゾロン系除草剤イマザメタベンズの構造が学会でアメリカンサイアナミド社から発表されたとの出張報告を聞き、本化合物の化学修飾を開始した。Du Pont が創製した除草剤クロルスルフロンのベンゼン環をピラゾール環に変換したピラゾスルフロンのエチルが日産化学で成功しているとの情報から筆者も同様の考えで5を合成したが除草活性は激減した(図4)。人と同じ考えでは成功しないと実感した。他のヘテロ環も試みたが除草活性はほとんど示さなかった。

次いでK社の見いだしたナフトキノ系除草剤の研究を1年程共同研究した。アミン部位の置換基としてアルキル、置換フェニル、置換ベンジルと変換したが実用化できる除草活性化合物は得られなかった。

1986年4月、チーム変えがありO嬢と2人で新規農薬の探索合成をすることになった。しかし、これといったテーマがなかった。困った。「テーマに困った時は昔の

Fig.4 Drug design for new pesticides by chemical modification.

研究を思い出してみると良い」と言うことを大学時代先輩のI氏から教わったことがある。「手元には上記の研究で合成した10数種のピラゾールカルボン酸誘導体6とベンジルアミン誘導体7が5~20gある(筆者は将来の探索を考えて中間体はなるべくたくさん合成している)。そうだ、N-ベンジルピラゾール-5-カルボキサミド誘導体8の探索合成をしてみよう」と思い立った。さらに、「他社ではベンジルアミノ基を有する除草剤の研究開発が盛んだが、我々はなぜやらないの」と言う除草剤評価チームM氏の励ましや「代謝研究の立場から考えるとアニリン誘導体よりベンジルアミン誘導体の方が好ましい。なぜならアニリン誘導体は、N-ニトロソアニリン誘導体に代謝され発がん性の懸念があるから」と言う安全性研究所O氏の助言が筆者にやる気を奮い立たせてくれた(図5)。筆者らに課せられたテーマは新規除草剤

Fig.5 Drug design for new pesticides, N-benzylpyrazole-5-carboxamides.

の探索であったので「新規除草剤の探索-ピラゾール系化合物の探索」というテーマで探索合成を開始した。ほとんどの化合物は何ら活性を示さなかったが、化合物 9 に弱いながらももち病に対する殺菌活性を認めた。この 9 の殺菌活性向上を目的にベンゼン環上に各種置換基を有するピラゾールカルボキサミド誘導体を合成したが、活性は向上しなかった。当時、*N*-フェニルピラゾールカルボキサミド誘導体が殺菌活性を示すことは White らによって報告されていた⁶⁾。「*N*-ベンジルピラゾールカルボキサミド誘導体の農薬活性についての報告がないのは、活性がないからかもしれない。もうあきらめようか」と焦燥を感じた。しかし、「誰も合成していないのではないか。活性がなくても詳細な文献調査の結果、新規化合物系統である」と言うのが唯一心の拠り所であった。そこで殺菌活性向上を目標に薬をもつかむ思いでベンゼン環上 4-位に *t*-ブチル基を導入した化合物 10 (探索開始以来 43 個目) を合成した (当時、*t*-ブチル基を有する殺菌剤フェンプロピモルフをヒントに探索していた O 氏のチームがあったこと。メチル基では活性はほとんどないものの立体的にかさ高い *t*-ブチル基にすると高活性になる農薬プロモブチドやオキサジアゾンで以前追試実験し、知っていたことによる (図 6))。

当時、筆者は農薬探索に対する乏しい経験と知識からもうこれ以上探索を続けることはできなかった。*t*-ブチル体以前の化合物は、ほとんど農薬活性を示さなかったためか上司から本テーマを中断するように言われ何か救われたような気になった。それから 2~3 か月たった 10 月、生物評価のグループの T 氏からの電話は今でも忘れることはできない。「化合物 10 に殺ダニ (ナミハダニ, *Tetranychus urticae*) 活性が認められた。リード化合物として面白い。もう少し展開してみたらどうか。しかし、商品化するにはあと 10 倍以上の殺ダニ活性向上が必要だが」。「市場の小さい殺ダニ剤をやっても面白くない」との上司の反対意見もあったが、殺ダニ剤を是非開発したいと言う T 氏の上司に対する熱意ある進言、「もう少し探索をやらせたら」という K 氏の暖かい励ましもあり探索を再開することができた。さらに N 嬢も加わり 3 人で変換部位を分担して新規殺ダニ剤創製に向けて積極的に各種化合物を合成した。化合物の最適化は筆者にとって初めての機会であり期待と不安に心が揺れながら、いや必ず活性を向上さ

せると言う意気込みで 3 人で探索合成に熱中した頃が懐かしく思い出される。周囲から「ベンゼン環の置換基やピラゾール環とベンゼン環の結合部位を検討してみたら」と言う種々の意見があったが、カルバモイル部位は

Fig. 6 Chemical structures of pesticides containing *t*-butyl group.

Table 1 LC₅₀ values of representative compounds against *Tetranychus urticae*.

No.	Chemical structure	LC ₅₀ (ppm)
9		>>500
10		60
11		9.8
12		7.7
tebufenpyrad		3.7

4-*t*-ブチルベンカルバモイル基が最適であると信じ、まずピラゾール環上1, 3および4-位置換基の検討を行った。1-位はメチル基のみ活性が認められた。3-位は水素原子、メチル基、エチル基の順に活性が向上したが、さらにアルキル鎖を長くすると活性は低下した。4-位は塩素原子が最も活性が高く、次にメチル基、メトキシ基であった。次いで臭素原子で、水素原子と同等の活性であった。こうして小さな変換で探索開始11か月後の1987年3月テブフェンピラドを見いだすことができた。探索開始後98個目であった(表1)。実に運が良いと思ったが本化合物は工業化できないのではないかと言う不安があった。

4. テブフェンピラド製造ルートの探索

テブフェンピラドを工業化するには中間体である文献未記載の4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル19と4-*t*-ブチルベンジルアミン23をいかに製造するかがポイントである。Y氏との共同研究により3か月という短期間で工業化可能な製造ルートを見いだすことができた。

(1) 4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル19の合成(図7)

1) 2, 4-ジオキソヘキサン酸エチル13の合成

メチルエチルケトンとシュウ酸ジエチルとのClaisen反応では各種溶媒を検討しても不要の3-メチル-2, 4-ジオキソペンタン酸エチル14が5%副生してしまう。沸点差が小さいため蒸留精製は困難と考え断念した。これで

は作物を枯らす懸念のある化合物が副生してしまう。何としても0.5%以下にしなければならない。Y氏は豊富な経験から「この工程でダメなら次の工程で除けるさ」と自信に満ちていた。

2) 3-エチルピラゾール-5-カルボン酸エチル15の合成

13と14の混合物とヒドラジンヒドレートとの反応で容易に合成できたが、14に起因する副生物16を本工程で除去するのは得ではないと考えた。非常に高沸点で蒸留精製は困難であり、ロスが多いと思われる再結晶はしなかった。

3) 3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル17の合成

13とメチルヒドラジンとの反応では不要の5-エチル-1-メチルピラゾール-3-カルボン酸エチル20を17の2~3倍副生してしまう(図8)。そこで筆者らは15と16の混合物とジメチル硫酸との反応について鋭意検討した結果、塩基を使用せずにジメチル硫酸のみを用いた場合選択的にメチル化され17と18のみを得られることを見いだしたが、蒸留しても14に起因する副生物18は除けなかった。筆者は「だめか」と思ったが、Y氏は諦めず次の工程に賭けた。

4) 4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸エチル19の合成

「塩化スルフリルで塩素化後ガスクロで分析すると14に起因する副生物18はなく、ほぼ純品が得られた」Y氏の言葉は直ぐには信じられなかった。Y氏も若干半信半疑で「もう一度追試してみる」と言ってくれた。結果は同

Fig. 7 Synthetic route of ethyl 4-chloro-3-ethyl-1-methylpyrazole-5-carboxylate 19.

Fig. 8 Synthetic route of ethyl 3-ethyl-1-methylpyrazole-5-carboxylate 17 using methylhydrazine.

様だった。ほっとした。これで工業化できると確信した。その後の検討により 1, 3, 4-トリメチルピラゾールカルボン酸エチル 18 の 3 個のメチル基は塩素によって順次塩素化されレジン状高沸点化合物になり、蒸留時に釜残となって取り除けることがわかった。

(2) 4-*t*-ブチルベンジルアミン 23 の合成 (図 9)

探索時はフタルイミドカリウムを用いる Gabriel 反応で合成していたが副生するフタルヒドラジドのため工業化は困難であると考えた。ベンジルアミンがベンズアルデヒドのアンモニアによる還元アミノ化で生産されていることを本で知り、「これでいける。フタルヒドラジドの

ような廃棄物のない極めて優れた反応である」と思った。しかし、各社の試薬カタログを見たが 4-*t*-ブチルベンズアルデヒドはなかった。「精製の難しいアルデヒドを合成するのはいやだなあ、どうしよう」と思い悩み 1 週間が過ぎた。同じグループの S 氏との雑談の中から総合研究所内の他の研究所の Y 氏が酸化ジルコニウム触媒を用いて 4-*t*-ブチル安息香酸 21 から 4-*t*-ブチルベンズアルデヒド 22 の研究をしているらしいとの情報を得た⁷⁾。早速、Y 氏に相談に行くと「ほぼ技術が完成し工場へ引き継いだ」とのこと。また、本プロジェクトの推進役が染料時代お世話になった本社の F 氏であることは大変幸運であった。F 氏の計らいで工場の K 氏らによってパイロットプラントで徹夜して 4-*t*-ブチルベンズアルデヒド 22 を十数 kg 試作してくれた。これを本協会誌の広告で知った K 社で還元アミノ化していただいた。こうして高純度の 4-*t*-ブチルベンジルアミン 23 を合成することができた(余談だが、Y 氏によると数%のオルト体を含む 4-*t*-ブチルベンズアルデヒドは当時香料用に販売されていた。これを使用すると数%のオルト体を含むテブフェンピラドになってしまい、開発はてこずったと思う)。

以上 2 つの中間体から常法により極めて高純度のテブフェンピラドを得ることができた(図 10)。

Fig. 9 Synthetic routes of 4-*t*-butylbenzylamine 23.

Fig. 10 Synthetic route of tebufenpyrad.

5. テブフェンピラドの開発

高活性化合物の1987年夏の圃場試験結果は良好であった。同年10月の開発会議で筆者は「探索経緯, テブフェンピラドの製造法, コストおよび特許関係」, 生物評価担当のF氏は「殺ダニ剤のあるべき姿, テブフェンピラドの特徴および開発スケジュール」について開発できる自信を持って説明した。本社T部長は「テブフェンピラドの開発は認めるが, スケジュールはすぐ見直してほしい。先行剤が2剤あるのでできるだけ早く開発するように」と指示された。早速開発スケジュールは見直され, 1994年上市の予定で認められた。

1989年, 昭和64年(虫どし, 本来平成元年だが特許はすでに印刷されていた)1月27日, 筆者と本社開発担当者N氏の誕生日にテブフェンピラドの特許が公開された。幸先良いと思った。開発担当者の血の滲むような努力によって本格的製造検討, 試作, 製剤検討, 圃場試験, 安全性試験, 代謝研究, 環境分析, 農薬登録申請および販売準備業務が行われ当初のスケジュールより早く1993年4月上市された。開発決定から5年半, テブフェンピラド発見から6年, 探索開始から7年と農薬業界でも自慢できる程早く開発できた。

6. テブフェンピラド創製の有機化学的意義

こうして新規農薬テブフェンピラドを創製することができた。しかし, 中間体である1, 3-ジメチルピラゾール-5-カルボン酸エチル, 4-クロロ-1, 3-ジメチルピラゾール-5-カルボン酸および4-*t*-ブチルベンジルアミンの合成法は, それぞれ1926年 Auwers, 1994年 Hüttel および1935年 Baker によって報告されている。テブフェンピラドを創製できたのもこれら先人の研究によるところが大きい。深く感謝する。筆者らの研究は有機合成化学の進歩には何ら貢献せず恥ずかしい次第であるが, 上記のように工業化ルートを見いだしたことは価値あると思う。

7. テブフェンピラドからの展開

独自の骨格を有するテブフェンピラドからさらに二環式ピラゾール環に変換することにより殺ダニ, *t*-ブチル基をフェノキシ基にすることにより殺虫⁸⁾, ベンジル基をピリジル基にすることによって殺ダニおよび殺菌⁹⁾, さらに除草活性を有する化合物を見いだすことができた。また, ピラゾールカルボキサミド誘導体は農薬の新しい骨格として他社からも注目された独自骨格であることは研究者としては実に嬉しい。

1990年以降のピラゾール系農薬を図11にまとめた。

Fig.11 Chemical structures of pyrazole pesticides since 1990.

Fig.12 Chemical structures of main acaricides since 1990.

現在も続々とピラゾール系農薬が探索開発されている。この中でフィプロニル、アジメスルフロンを除く他の六農薬がすべて日本人による発明である。除草剤ピラゾレート(図3)の成功に端を発し農薬各社がピラゾール系化合物の探索に精力的に取り組んだ結果であると理解している。また、1990年以降の主な殺ダニ剤を図12にまとめた。この中でフェナザキン以外はすべて日本人による発明である。ピラゾール系、殺ダニ剤共に日本が世界に誇れる発明である。

8. おわりに

とりとめのないことを書いてしまったが「ピラゾール環への思い」からいくつかのハードルを乗り越えて殺ダニ剤テブフェンピラドを創製できた。今思うと簡単に乗り越えられる低いハードルであったような気がするが、当時直面している時には非常に高いハードルであったと思う。しかし、たくさんの人の努力と出会いがこれを可能にした。農薬の探索、開発においては次に何をすべきかを考えながら早め早めに対処することが成功への近道と考える。今後の日本の化学工業は医農薬、情報用機能性色素等の頭脳集約型工業が主流となることを念じ、本稿が若い研究者への刺激となれば幸いである。

筆者がピラゾール系化合物の探索を始めた頃から毎日常用している医薬品がピラゾール骨格を有しているのも何かの因縁だろうか。

(平成9年3月31日受理)

文 献

- 1) 岡田 至, 福地俊樹, 吉田健二, 奥井周子, 詫摩勇樹, 日化, **1995**, 865
- 2) (a) I. Okada, K. Ichimura, R. Sudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 1185(1970); (b) 岡田 至, 市村国宏, 須藤六郎, 有合化, **28**, 971(1970)
- 3) I. Okada, N. Itoh, R. Sudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **42**, 547(1969)
- 4) I. Okada, T. Takahama, R. Sudo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 2591(1970)
- 5) L. Knorr, *Chem. Ber.*, **16**, 2597(1883)
- 6) G.A. White, J.N. Phillips, J.L. Huppatz, B. Wittrzens, S.J. Grant, *Pest. Bio. Phy.*, **25**, 163 (1986)
- 7) 真木隆夫, 横山壽治, 有合化, **49**, 195(1991)
- 8) I. Okada, S. Okui, M. Wada, Y. Takahashi, *J. Pesticide Sci.*, **21**, 305(1996)
- 9) I. Okada, S. Suzuki, S. Okui, T. Fukuchi, Y. Takahashi, *J. Pesticide Sci.*, **22**, 230 (1997)