

学会賞受賞論文

(業績賞)

## 有機リン化合物の合成と農薬活性に関する研究

佐々木 満

住友化学工業株式会社農業化学品研究所

### Studies on the Synthesis and Pesticidal Activity of Organophosphorus Compounds

Mitsuru SASAKI

*Agricultural Chemicals Research Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.,  
Takatsukasa, Takarazuka 665, Japan*

#### はじめに

有機リン化合物の示す多様な生物活性と化学構造との関係に着目して合成デザイン研究を行ない、殺菌、殺虫、除草などの農薬活性を有する新規リン化合物を多数発見した。これらの過程で、とくに、土壌殺菌剤トルクロホスメチル (*O, O*-dimethyl *O*-(2, 6-dichloro-4-methylphenyl) phosphorothioate) を開発した。また、アミドチオリン酸エステルやホスフィン酸エステルなどの立体化学と殺菌活性との関係の重要性、リン化合物の絶対立体化学と殺虫活性との間の規則性、新チオノ-チオ転位反応や不斉誘起によるリン化合物合成の有用性、環状リン化合物の立体配座解析における置換基効果の特異性、ベンジルジメチルホスフィンオキシド類の除草活性などを見いだした。本稿では、これらの研究経緯について概説する。

#### トルクロホスメチル関連化合物の定量的構造活性相関

1944年にパラチオンが発見されて以来、置換フェニルチオリン酸エステル類はそのほとんどすべてが殺虫剤として使用されてきた。この関連化合物を合成スクリーニング中、2, 4, 6-トリクロロフェニルジメチルチオリン酸エステル (4) に抗菌活性を見いだした<sup>1)</sup>(Fig. 1)。これをリードとし構造改変を試みた。Table 1 に示すように、ベンゼン環上の置換位置と活性は、2, 4, 6->2, 4, 5->2, 3, 6->2, 3, 4->3, 4, 5->2, 3, 5-の順となった。P=S を P=O としたりメトキシ以外の置換基とすると活

性は激減した (Table 2)。*O, O*-Dimethyl *O*-(4-substituted-2, 6-dichlorophenyl)phosphorothioates の置換基効果を Hansch-Fujita 法で解析したところ式 1 が得られた。

$$-\log ED_{50} = -0.372L^2 + 0.936L - 0.296\pi^2 + 5.529 \quad (1)$$

(0.116) (0.489) (0.191)  
(0.445)

$$n=19, s=0.258, r=0.952, F_{(8,15)}=48.16$$

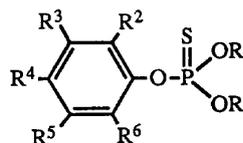
置換基の長さ (L) と疎水性パラメーター ( $\pi$ ) に関して放物線状となった。また、*O*-alkyl *O*-methyl *O*-(2, 4, 6-trichlorophenyl) phosphorothioates について解析したところ、疎水性の増大は活性に不都合であることが判明した (式 2)。

$$-\log ED_{50} = -1.420\pi + 7.000 \quad (2)$$

(0.464) (0.856)

$$n=6, s=0.292, r=0.973, F_{(1,4)}=72.19$$

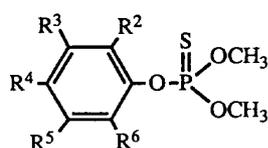
これらの結果は、4-位の電子的效果に大きく影響される類似構造の殺虫性置換フェニルチオリン酸エステルとはまったく異なる知見であった。したがって、作用発現にエステラーゼ阻害は関与していないと思われた。トルクロホスメチル (7) が製造上の容易さおよび圃場試験での効果の安定度から選抜され、現在土壌殺菌剤として世界 40 か国で使用されている。



R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> = H, R<sup>4</sup> = NO<sub>2</sub>; parathion  
 R = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> = Cl, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> = H: 4

Fig. 1 Chemical structure of substituted phenylphosphorothioates.

Table 1 Antifungal activity of the position isomers of trichlorophenyl phosphorothioates against *Rhizoctonia solani*.

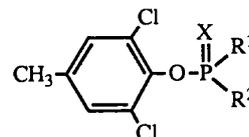


No.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	ED <sub>50</sub> (μM)
1	Cl	Cl	Cl	H	H	18.0
2	Cl	Cl	H	Cl	H	180.0
3	Cl	Cl	H	H	Cl	11.8
4	Cl	H	Cl	H	Cl	0.83
5	Cl	H	Cl	Cl	H	4.60
6	H	Cl	Cl	Cl	H	46.0

### メタクレホス関連化合物の抗藻菌類病活性

除草剤メタクレホス (*O*-ethyl *O*-(5-methyl-2-nitrophenyl)*N*-*s*-butyl phosphoramidothioate) の構造改変中, その 5-メトキシ体に薬害は強いもののベト病, エキ病などの藻菌類病害に活性が見いだされた<sup>2,3</sup>. そこ

Table 2 Antifungal activity of *O*, *O*-dimethyl *O*-(2, 6-dichloro-4-methylphenyl)phosphorothioate and related compounds against *Rhizoctonia solani*.



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	ED <sub>50</sub> (μM)
7	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	S	0.31
8	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	O	105.0
9	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> S	O	15.5
10	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> S	S	2.5
11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	S	145.0
12	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-		S	75.0
13	CH <sub>3</sub> O	NH <sub>2</sub>	S	15.0
14	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> NH	S	6.0
15	CH <sub>3</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	11.0

で, 薬害の低減と活性の向上を目的に構造最適化を行った (Fig. 2). 2-ニトロ基を他の電子吸引基や供与基で置換すると活性は激減した. アミド部分の α-位の枝分かれしたアルキル基は必須で, これへ親水性基 (CN, MeO など) を導入すると活性は保持されたまま, 薬害も低減されることがわかった. P=S を P=O に換えるとトルクロホスメチルの場合と同様活性は消失した. Fig. 3 にベンゼン環上の置換基と活性との関係を示したが, Van der Waals volume に対してパラボリックとなった. Fig. 2 の化合物 **17** が薬害の低減化に成功したのとして選抜された. 次に, 本系統化合物の光学異性と抗菌活性との関係を調べるために化合物 **16** のジアステレオマー分割を試みた. (*S*)-(+)-*sec*-ブチルアミンを用いて光学活性ジアステレオマー混合物を得, これをカラム

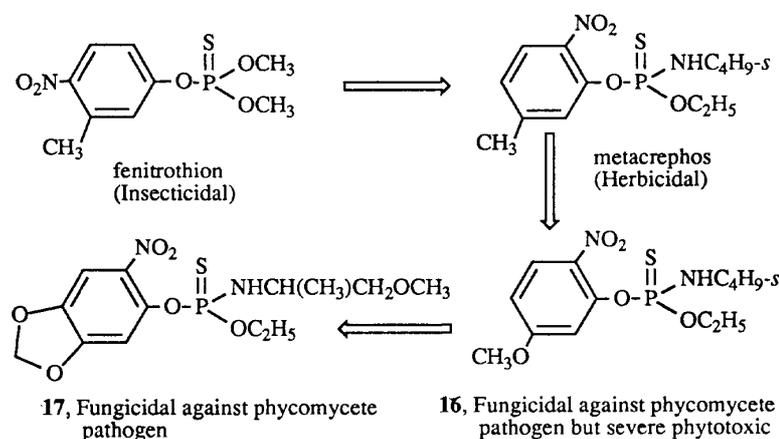


Fig. 2 Structural modification of phosphoramidothioates.

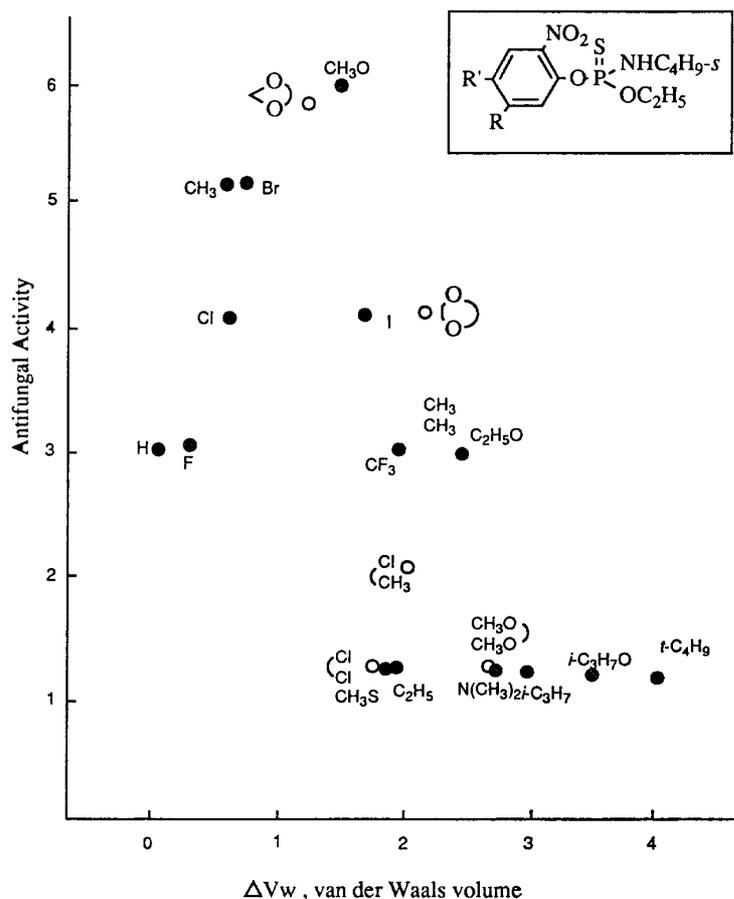
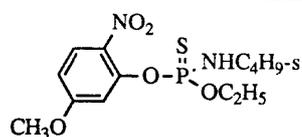


Fig. 3 Effects of substituents (R, R') on the benzene ring.

Table 3 Antifungal activity of the optical isomers against *Pseudoperonospora cubensis* on cucumber.

No.	50 ppm	12.5 ppm	3 1 ppm
(+)- <b>16</b>	100	19	0
(-)- <b>16</b>	100	100	88
(±)- <b>16</b>	100	94	50

Phytotoxicity at 200 ppm.  
(-)>(+) )

クロマトグラフィーにより分離精製した。Table 3 に生物試験結果を示したように (-) 体の活性が強いことが判明したが、これは同時に薬害も激しかった。また、リン原子の回りの絶対立体配置については X 線解析のための良い結晶が得られず決定することができなかった。

この研究過程において、メタクレホス合成のための重要中間体 5-メチル-2-ニトロフェノールの選択合成をはじめ、いくつかのフェノール類の新規製法を開発した<sup>4)</sup>。

### エルゴステロール生合成阻害型 含リン化合物のデザイン

殺虫剤トリクロロホンの構造改変を展開中、O-ethyl (hydroxy(pyridin-3-yl)methyl)phenylphosphinate, **19** に抗うどんこ病活性を見いだした<sup>5)</sup> (Fig. 4)。また、本系統化合物は、*Saccharomyces cerevisiae* の cell-free homogenate を用いたエルゴステロール生合成阻害実験でも強い活性を示した。これは、アゾール系の殺菌剤の作用性と類似した知見であり、構造最適化を行なううえでヒントになった。合成上、本系統化合物は 1:1 のジアステレオマー混合物として得られたので、そのまま生物試験に供試した。Table 4 に示したように、エチル

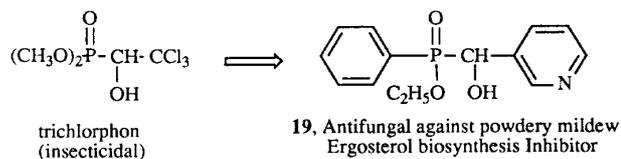
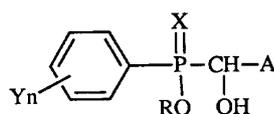
Fig. 4 Structural modification of trichlorphon to the phosphinate, **19**.

Table 4 Antifungal activity and inhibitory potency of some phosphinates.



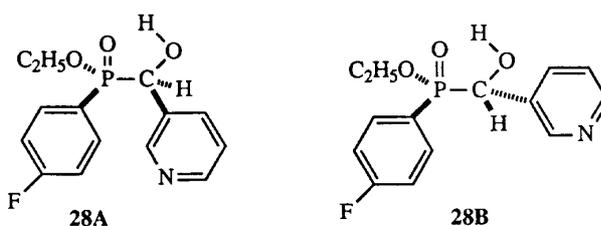
No.	R	X	Yn	A	Protective value (%)		Inhibitory <sup>a)</sup> potency (%)
					500 ppm	50 ppm	
18	CH <sub>3</sub>	O	H	3-Pyridyl	65	0	72
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	H	3-Pyridyl	100	48	70
20	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	H	3-Pyridyl	63	0	45
21	<i>i</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	O	H	3-Pyridyl	0		28
22	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	O	H	3-Pyridyl	0		76
23	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	H	Phenyl	0		0
24	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	H	2-Pyridyl	0		0
25	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	H	4-Pyridyl	0		55
26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	H	5-Pyrimidinyl	0		44
27	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	H	3-Pyridyl	0		93
28	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	4-F	3-Pyridyl	100	100	82
29	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	4-Cl	2-Pyridyl	85	0	94
30	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	4-CH <sub>3</sub>	3-Pyridyl	23	0	51
31	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Pyridyl	0		34
32	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	2, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-Pyridyl	63	0	56
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	2, 5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-Pyridyl	0		20
34	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	3, 4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-Pyridyl	0		20
35	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	2, 4-(Cl) <sub>2</sub>	3-Pyridyl	43	0	76

<sup>a)</sup> At 10<sup>-5</sup> M. Inhibitory potency (%) = [1 - (C/D)] × 100. C: radioactivity of 4-desmethylsterols on treated homogenate of *Saccharomyces cerevisiae*, D: untreated ones.

基が活性発現に必須であった (cf. 18, 19, 20, 21, 22).

また、3-ピリジル基を他の基に変えると活性は低下した。とくに、ピリミジル基での活性消失は意外であった。ベンゼン環上にハロゲン原子、とくに、4-位にフッ素原子を導入すると活性は飛躍的に向上した。抗うどんこ病活性とエルゴステロール生合成阻害活性との相関性はほとんどの置換基の場合で良好であった。例外的に、P=S 体はエルゴステロール生合成阻害活性がきわめて高いにも関わらず抗菌活性を示さなかった。これには、化合物の浸透性が関与しているものと推察された。次に、ジアステレオマーを分離し活性差を測定することを試みた<sup>6)</sup>。カラムクロマトグラフィーにより容易に分離精製された化合物 28 (A, B) の結果を表 5 に示した。Threo 体である 28B のほうが高活性であることが判明したが、このことは、アゾール系殺菌剤でヘテロ環部とベンゼン環部とが *anti* の関係にあるほうの活性が高いこととよく一致している。28A も、200 ppm では活性がみられたが、28A' のような *anti* 型の conformer 分布の寄与によるものと推定している (Fig. 5)。化合物 28 をさらに展開してアゾールを含むホスフィン スルフィド

Table 5 Antifungal activity of the diastereomers.



No.	Type	Protective value (%)		
		200 ppm	50 ppm	12.5 ppm
28A	<i>Erythro</i>	100	50	0
28B	<i>Threo</i>	100	100	88

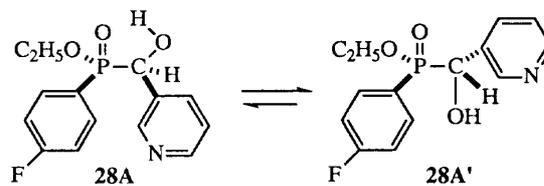


Fig. 5 Conformation of the phosphinate, 28A.

類に同様の抗菌活性があることを見いだした<sup>7)</sup>。これは、有機ケイ素系アゾール殺菌剤フルシラゾールの Si-CH<sub>3</sub> を P=S に等価変換したと考えられ、たいへん興味深い。また、このスクリーニング過程で、中間体として用いたクロロメチル 4-クロロベンジルホスフィンオキシドの除草性発見をきっかけとして、dimethyl 3, 5-dichloro-4-methylbenzylphosphine oxide を含む一連の化合物群にイネ科雑草に対して選択性があることを見いだした<sup>8)</sup>。

### 1-ヒドロキシエチルホスフィン酸の抗菌活性

1-ヒドロキシエチルホスフィン酸は 1800 年代の後半にすでに合成されているが、乳酸のもっとも近いリンアナログでありその生物活性を調べることは興味深く<sup>9)</sup>、また Fig. 6 に示すように、殺菌剤ホセチルの構造異性体でもあり、さらに、フェニルホスフィン酸にも抗菌性が知られていることから<sup>10)</sup>、本系統の合成スクリーニング研究を行なった。結果的には、1-ヒドロキシエチルホスフィン酸のみ抗菌活性を示すことが判明した。この非常に狭い構造要求性は、フェニルホスフィン酸の抗フザリウム病活性で知見されたこととよく一致している。1-ヒドロキシエチルホスフィン酸は *in vivo* 試験（ポット試験）で活性を示し、*in vitro*（シャーレ試験）では活性をほとんど示さない。したがって、作用発現には植物の抵抗性獲得や菌の病原性の低減化などが推定された。次に、 $\alpha$ -位の不斉炭素に基づく対掌体の生物活性を調査した。光学活性なナフチルエチルアミンとのジアステレオマー塩を分別再結することにより、純粋な光学活性 1-ヒドロキシエチルホスフィン酸を得ることができた<sup>11)</sup>。絶対配置は部分分割法により、(+)-体を S 配置と決定した。Table 6 に生物試験結果を示した。抗菌活性は (S)-(+)-体が強く、除草活性は逆に (R)-(-)-体が強い。しかも、急性毒性は圧倒的に (R)-(-)-体が高いことが判明した。ちなみに、急性毒性の高い (R)-(-)-体のホスフィン酸部分は天然に存在する (S)-(+)-乳酸のカルボン酸部分と同じ立体配置となっており興味深い。このように、抗菌性と、除草性および急性毒性とが光学異性体

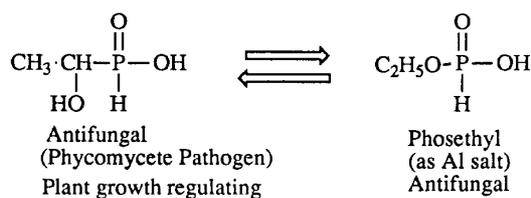


Fig. 6 Relationships of 1-hydroxyethylphosphonic acid and phosethyl.

Table 6 Biological activity of the optical isomers of 1-hydroxyethylphosphonic acid.

	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{P}-\text{OH} \\   \quad \diagdown \\ \text{HO} \quad \text{H} \end{array}$
Antifungal	(S)-(+)>(R)-(-)
Herbicidal	(R)-(-)>(S)-(+)
Acute toxicity	(R)-(-)>>>(S)-(+)
LD <sub>50</sub> (mice) mg/kg	30 > 300

間で分離したことは光学活性体を使用する意義が大きいことを示唆して重要である。

### サリチオンおよび関連化合物の分子内環化による合成と配座解析

殺菌剤サリチオンを含めベンゾジオキサホスホリン類は、従来、サリゲニンとリン酸ジクロリドとを縮合させることにより合成されてきた。Fig. 7 に示すような分子内環化反応による環状リン酸エステル類の合成を考案した<sup>12)</sup>。たとえば、サリチオンは、前駆体アルデヒドを水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより合成された。青酸カリウムを用いるとフランシス型の反応が進行し、4-位がシアノ化された **36** が得られた。これは、1:1 の

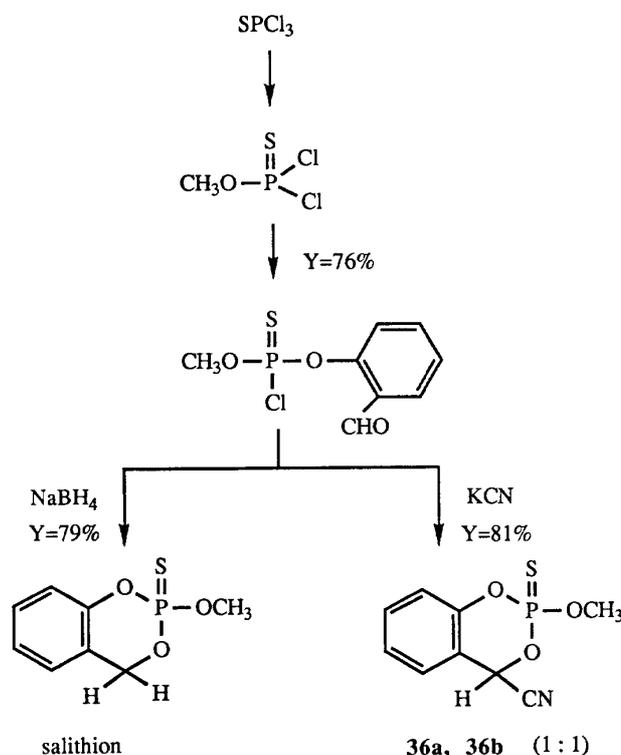


Fig. 7 Synthesis of salithion and its 4-cyano derivatives utilizing intramolecular cyclization.

ジアステレオマー混合物でカラムクロマトグラフィーにより容易に分離精製できた。2-位の置換基を  $C_2H_5$  (**37**),  $CH_3NH$  (**38**) とした化合物を合成し、それぞれジアステレオマーをカラム分離し、立体構造を決定することを試

みた。奇妙なことに、カラムの溶出順序と  $J_{PH_4}$  の関係が  $CH_3O$  体と  $C_2H_5$  体とで逆転していた。 $CH_3NH$  体は  $C_2H_5$  体に類似していた (Table 7)。さらに精査すべく結晶性の **36a** と **37b** との X 線構造解析を行なった (Fig.

Table 7 Some spectral data of the benzodioxaphosphorins.

No.	R	mp or $n_D$	Order	$\delta$ H-4	$J_{PH_4}$	$\delta$ CN	$J_{PCN}$	Assignment
<b>36a</b>	$CH_3O$	79–80°	1	6.25	16.0	114.60	6.2	(RR, SS)
<b>36b</b>	$CH_3O$	1.5665 (18)	2	6.25	7.0	113.85	12.4	(RS, SR)
<b>37a</b>	$C_2H_5$	1.5700 (20)	1	6.50	7.0	114.90	12.2	(RR, SS)
<b>37b</b>	$C_2H_5$	58–60°	2	6.10	17.0	114.60	4.9	(RS, SR)
<b>38a</b>	$CH_3NH$	68–69°	1	6.45	7.0	114.98	15.2	(RR, SS)
<b>38b</b>	$CH_3NH$	1.5750 (26)	2	6.20	19.0	114.64	4.2	(RS, SR)

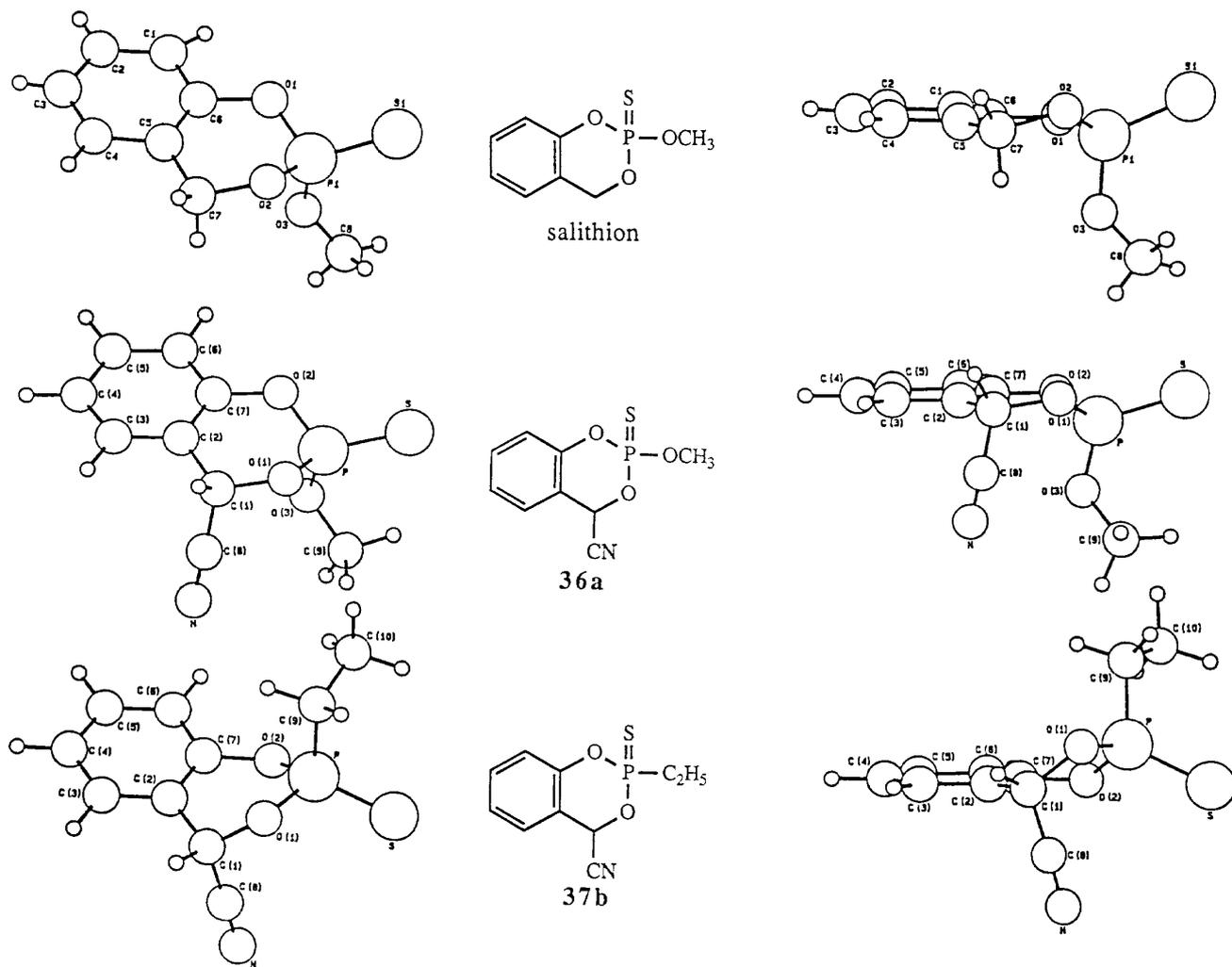
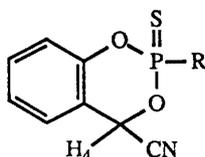
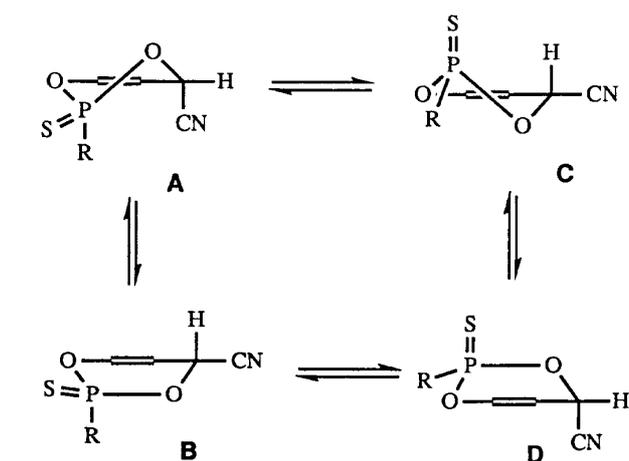


Fig. 8 X-ray analysis of cyclic phosphorus compounds.



Conformational preference

	Conformational preference	
36a (R=CH <sub>3</sub> O)	A	Half-chair
37a (R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	B (or C)	Half-boat
38a (R=CH <sub>3</sub> NH)	B (or C)	Half-boat

Fig. 9 Conformation of the benzodioxaphosphorins.

8). この結果, **36a** ではサリチオンと同様, ヘテロ環部分がゆがんだ半イス型構造となっており, 一方, **37b** では半ボート型となっていることが判明した. すなわち, 2-位

の *exo* 置換基の種類によって環の優位コンホメーションが原因で, さきの溶出順と  $J_{\text{PH}_4}$  値の間で逆転が起こっていることがわかった. さらに, NMR 測定により溶液中では, Fig. 9 に示すように, **36a** では A の conformer が, **37a**, **38a** では B (または C) のそれが優先しているものと推定している. *Ab initio* 分子軌道法による計算の結果, これらの置換基効果は分子内静電相互作用および分極度合いの差により説明された<sup>13,14)</sup>.

#### アルコキシミノチオリン酸エステル類の幾何異性体の選択合成, 異性化および殺虫活性

アルコキシミノ部分を有するリン酸エステル類の殺虫活性は特許上多数報告されているが, C=N 結合に基づく幾何異性についての詳細な検討はなされていない. そこで, 幾何異性と殺虫活性の関係を明らかにすべく, Fig. 10 のような反応式にしたがって実験を試みた<sup>15)</sup>. Table 8 に結果を示す. 塩基として水酸化ナトリウムや生石灰を用いると高選択的に *anti* 体が得られた. 炭酸カリウムだと *syn/anti*=15/85 となった. 一方, 相関移動触媒に塩化第一銅を共存させ, 炭酸水素ナトリウムを塩基に用いると高収率かつ高 *syn* 選択的に反応が進行した. 水酸化ナトリウムを代わりに用いると収率が低下し, テトラエチルジチオピロリン酸が副生した. *Syn* 選択性は, 中間体の *N*-メトキシアセトアミドの二つの酸素と

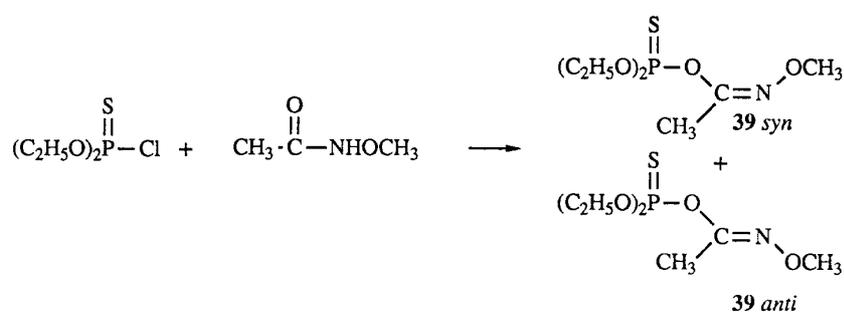


Fig. 10 Selective synthesis of the geometrical isomers.

Table 8 Selective synthesis of the geometrical isomers.<sup>a)</sup>

No.	Base	Solvent	Yield (%)	<i>Syn</i>	<i>Anti</i>
1	NaH	THF	90	1	99
2	CaO	MIBK	95	1	99
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MIBK	80	15	85
4	NaHCO <sub>3</sub> /CuCl	Toluene/H <sub>2</sub> O	93	99	1
5	NaOH/CuCl	Toluene/H <sub>2</sub> O	80 <sup>b)</sup>	99	1

<sup>a)</sup> The *syn/anti* ratio was determined by means of HPLC analysis.

<sup>b)</sup> *O, O, O', O'*-Tetraethyl dithiopyrophosphate was obtained in 12% yield as a by-product.

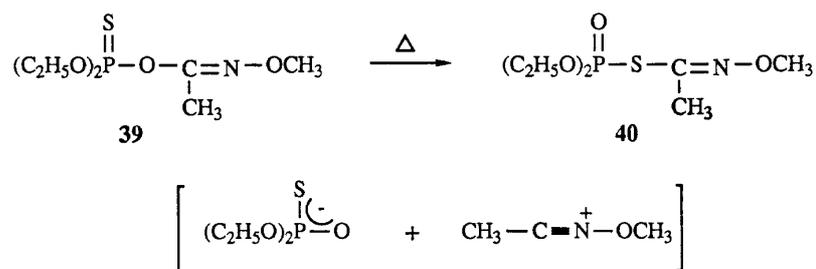
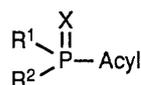


Fig. 11 (O, S)-Transposition.

銅イオンとの間のキレーションにより説明できる。殺虫活性に関しては *anti* 型のほうが強かったが、これは、従来のメビンホスなどのビニル部分を有する殺虫性リン酸エステル類でみられた *trans* の関係が活性に重要であるとの知見とよく一致した。得られたチオノ体, **39** (*syn* 体, *anti* 体とも) を  $60^\circ\text{C}$  に 2 日間置くと、相当するチオール体, **40** に異性化した。系中に *O, O*-ジエチルチオリン酸を加えるとこの反応は促進された。一方、アクロレインやアクリロニトリルなどのいわゆる Micheal acceptor を添加すると、転位反応は抑制された。したがって、反応機構としては、Fig. 11 に示すような解離-再結合を介しているものと推定された。生じたチオール体の殺虫活性はチオノ体に比して弱かった。

#### 有機リン殺虫剤の絶対立体化学と活性との関係

1952 年, Bayer 社の G. Schrader は、生物活性を示すリン化合物は、平面式、



$\text{X}=\text{O}, \text{S}$ ,  $\text{R}^1, \text{R}^2$ =アルキル, アルコキシ, アルキルアミノなど, Acyl=有機酸, 無機酸残基, で表されるとし、

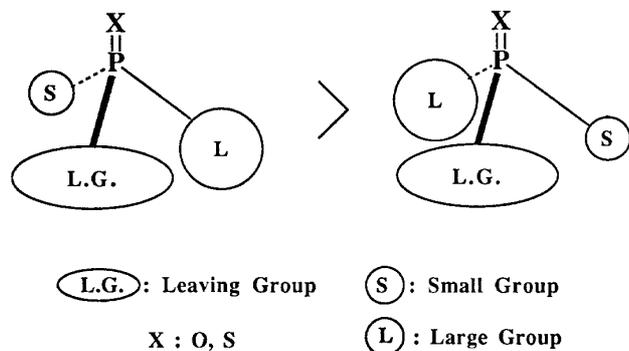


Fig. 12 Stereostructure-insecticidal activity relationships.

有名なアシル則を提唱した。1970 年代後半より EPN やホノホスなどの光学活性リン化合物が合成され、その立体構造と殺虫活性との関係も明らかにされるようになった。たとえば、これまで得られた結果を基に、イエバエに対して活性の高い立体構造を、脱離基を紙面の手前に置いて描くと、他の二つの置換基のうち、立体的にみて小さいほうを紙面の左手向う側に置けるという Fig. 12 に示すような規則性 (アシメトリック則) が生ずるようである<sup>16,17)</sup>。これらは、アシル則の  $\text{R}^1, \text{R}^2$  を含めこれまで平面的に捉えられていたリン原子の回りの状態を立体化するとともに、作用点において許容される空間を示唆しているようでたいへん興味深い。

#### フェニルホスフィン酸エチルの不斉合成

前述したように、リン化合物もラセミ体としてよりも光学活性体で使用するほうが望ましい場合が数多くあることは明らかである。しかし、現状では、光学活性リン化合物の合成難度、いいかえれば製造コスト面からの制約が多く、経済的な光学活性体の製造法の開発が望まれているところである。この観点から、重要合成中間体であるフェニルホスフィン酸エチル (**42**) の不斉合成を Fig. 13 に従って試みた。ラセミ体については Hewitt が報告しており<sup>18)</sup>、その第 3 級アミンを不斉化し、フェニルホスフィン酸と造塩させ、chiral salt を作り、これをクロル炭酸エチルと反応させ生成した目的物, **42** に不斉誘導させることを考案した<sup>19)</sup>。種々の光学活性第 3 級アミンをスクリーニングした結果を Table 9 にまとめた。No. 6 に示すように、(+)-DNEA を用いた場合、21.5% e.e. であった。本法は、未だ e.e. は低いものの副生するアミン塩酸塩は、水洗後、アルカリ処理することにより光学純度を落とすことなく光学活性第 3 級アミンとして再使用できる利点がある。

この関連研究として、 $\text{P}=\text{O}$  化合物の  $\text{P}=\text{S}$  化合物への立体特異的硫化法<sup>20)</sup>や 2 価サマリウムを用いる  $\text{P}-\text{Cl}$  化合物の  $\text{P}-\text{H}$  化合物への還元法<sup>21)</sup>などを開発した。

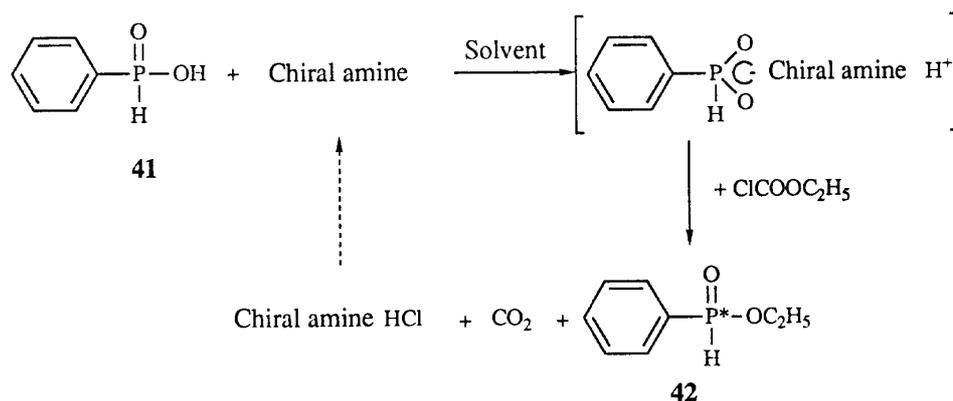
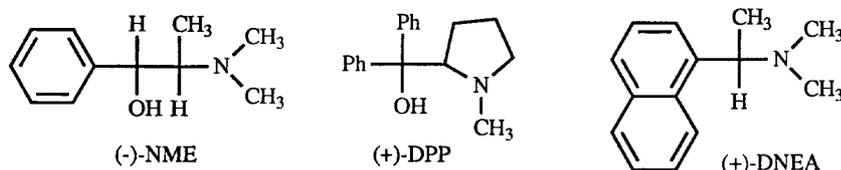


Fig. 13 Asymmetric induction at phosphorus center in the esterification of chiral ammonium salts of phenylphosphinic acid with ethyl chloroformate.

Table 9 Asymmetric synthesis of *O*-ethyl phenylphosphinate.

No.	Chiral amine	Temp. (°C)	Solvent	Yield (%)	$[\alpha]_D$	e.e. (%)	Configuration
1	(-)-NME	0	Toluene	84	-3.1	7.5	<i>S</i>
2	(-)-NME	-70	Toluene	84	-4.5	10.8	<i>S</i>
3	(+)-DPP	-70	Toluene	61	-1.1	2.5	<i>S</i>
4	(+)-DPP	-70	<i>c</i> -Hexane <i>n</i> -Hexane	29	+6.0	14.3	<i>R</i>
5	(+)-DPP	-70	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	74	+1.8	4.5	<i>R</i>
6	(+)-DNEA	-70	Toluene	77	+9.5	21.5	<i>R</i>
7	(+)-DNEA	-70	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	77	+3.3	8.0	<i>R</i>



### おわりに

以上のように、リン原子を中心とした構造修飾は多様な展開が可能であり、殺菌、殺虫、除草などの新規農薬活性化合物をデザインすることができた。また、立体化学と生物活性との関係を解明することにより多くの新知見が得られた。今後これらを生かし、さらに研究を発展させるためには、高効率かつ経済的な光学活性有機リン化合物の不斉合成法の確立が急務のように思われる。

本研究を遂行するに当たりご指導、ご鞭撻いただいた九州大学名誉教授・江藤守総先生（有機リン化学）、東京大学名誉教授・松井正直先生（有機合成化学）、東京大学教授・森謙治先生（有機合成化学）、および南パリア大学教授・H. B. Kagan先生（有機金属化学、有機立体化学）に感謝いたします。また、本研究は住友化学工

業株式会社農業化学品研究所において西澤吉彦博士（現同社顧問）をはじめとする方々のご指導の下、多くの協力者を得て行なったものでありここに謝意を表するとともに、引用文献中にその名を掲げさせていただきました。

### 引用文献

- 1) M. Sasaki, T. Ooishi, T. Kato, C. Takayama & K. Mukai: *J. Pesticide Sci.* **9**, 737 (1984)
- 2) H. Kohsaka, Y. Oguri, M. Sasaki & K. Mukai: *J. Pesticide Sci.* **12**, 415 (1987)
- 3) H. Kohsaka, Y. Oguri, M. Sasaki & K. Mukai: *J. Pesticide Sci.* **13**, 277 (1988)
- 4) M. Sasaki, K. Nodera, K. Mukai & H. Yoshioka: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **50**, 276 (1977)
- 5) M. Sasaki, T. Kato, S. Yamamoto & K. Mukai: *J. Pesticide Sci.* **9**, 717 (1984)
- 6) M. Sasaki & T. Kato: *J. Pesticide Sci.* **11**, 121 (1986)

- 7) M. Sasaki, H. Takano & T. Kato: *Agric. Biol. Chem.* **51**, 1727 (1987)
- 8) 香坂秀雄・水戸信彰・佐々木 満・奥田浩喜: 特開昭 63-218684 (1988)
- 9) Y. Yamada, Y. Oguri, M. Sasaki, T. Kato & K. Mukai: *J. Pesticide Sci.* **13**, 443 (1988)
- 10) Y. Yamada, T. Ooishi, K. Mukai & T. Kato: *J. Pesticide Sci.* **11**, 627 (1986)
- 11) M. Sasaki: *Agric. Biol. Chem.* **50**, 741 (1986)
- 12) M. Sasaki, K. Moriguchi & K. Yanagi: *Agric. Biol. Chem.* **52**, 159 (1988)
- 13) Y. Kurita, C. Takayama & M. Sasaki: *J. Comput. Chem.* **13**, 560 (1992)
- 14) Y. Kurita, C. Takayama & M. Sasaki: "Computer Aided Innovation of New Materials II," ed. by M. Doyama, J. Kihara, M. Tanaka & R. Yamamoto, Elsevier Science, Amsterdam, pp. 801-804, 1993
- 15) M. Sasaki, Y. Itoh, N. Yamamoto & Y. Yamada: *Chem. Lett.* 1835 (1993)
- 16) 佐々木 満: 農薬の生有機化学と分子設計, 江藤守総 編, ソフトサイエンス, pp. 210-222, 1985
- 17) 佐々木 満: 続医薬品の開発, 農薬の開発 18 巻の 3, 岩村 俣・上野民夫・鴨下克三 編, 広川書店, pp. 537-557, 1993
- 18) D. C. Hewitt: *Aust. J. Chem.* **32**, 463 (1979)
- 19) 佐々木 満: 特願平 5-327942 (1993)
- 20) 佐々木 満: 特開昭 62-81395 (1987)
- 21) M. Sasaki, J. Collin & H. B. Kagan: *Tetrahedron Lett.* **32**, 2493 (1991)

**略歴**

佐々木 満

生年月日: 1946年7月26日

最終学歴: 九州大学農学部農芸化学科

趣味: スポーツ, 美術鑑賞