

解説

読物企画

農薬の合成に有用な有機反応：
エステル化・アミド化・スルホニル化を例に挙げて

田 辺 陽*

関西学院大学理学部化学科

(平成 13 年 12 月 18 日受理)

Useful Reactions for the Pesticide Synthesis:
Esterification, Amidation, and Sulfonylation

Yoo TANABE

School of Science, Kwansei Gakuin University, 2-1 Gakuen, Sanda, Hyogo 669-1337, Japan

Kew words: esterification, amidation, sulfonylation.

はじめに

安定した食糧供給を維持するために農薬の利用は欠かせない。一方、直接人間の健康をつかさどる医薬と異なり、間接的な寄与をする農薬の製造には厳しいコストダウンの制約があり、従って、その工業的合成手段の開発は、ある意味で医薬以上の創意と努力が必要である。数～数百トン規模での生産が一般に要求される農薬合成では、高度で高価な炭素-炭素結合反応やアトムエコノミーの悪い置換反応等をなるべく避け、安価で供給可能な原料や反応剤を用いて、短段階で合理的に収率よく合成することが必要である。この手法に、ある種の芸術性すら感じるのは、この分野の開発研究に携わっておられる人々の実感であろう。

ここでは、農薬の合成に有用な有機反応、すなわち、必ずといっていいほど頻繁に用いられているが、まだまだ合理化さらには革新的な方法が望まれる反応として、「エステル化・アミド化・スルホニル化」を採り上げ、従来の優れた方法ならびに筆者の研究も交え、最近の進歩を眺めてみたい。

ところで、最近の医薬農薬の開発を見ると、一昔前と隔世の感がある。一つの研究グループがスクリーニングから工業化まで面倒を見る、といった旧来のシステムが稀有と

なっている。すなわち、コンビナトリアルやハイスループットというメディシナルスクリーニングが導入された化学とルート探索から本格生産に結びつけるプロセス化学の分野である。これらは研究から企業化の効率を追求した結果であるが、一方で、相互依存（おんぶにだっこ）といった状況を生みやすくしているのを否めない。この問題を考えると工業化をも意識、念頭においたスクリーニングを行うことが肝要である。従って、工業的製法の探索は言うに及ばずスクリーニング合成の初期研究段階から「エステル化・アミド化・スルホニル化」といった汎用反応を十分に理解し、農薬開発に取り組むことが、合成化学者にとって重要である。以下、順を追って解説したい。

1. エステル化

最も頻繁に用いられる基本的な反応であり、当然ながら多くの方法がある。詳細は優れた教科書・成書・総説を参照されたい¹⁾が、農薬合成に役立つ合理的なものを幾つかあげよう。(図 1)

1.1 酸クロリドとアルコールの縮合による方法

最もオーソドックスな収率・反応性・簡便性に優れた方法である。しかし、カルボン酸部位に酸に不安定な官能基を有す場合は用いられない。また、最近の環境化学の観点から、生産量が大きい場合、塩酸の副生が問題となり、さらには脱塩酸剤であるアミン、特に高価なピリジンなどの

* 〒 669-1337 三田市学園 2-1
E-mail: tanabe@kwansei.ac.jp

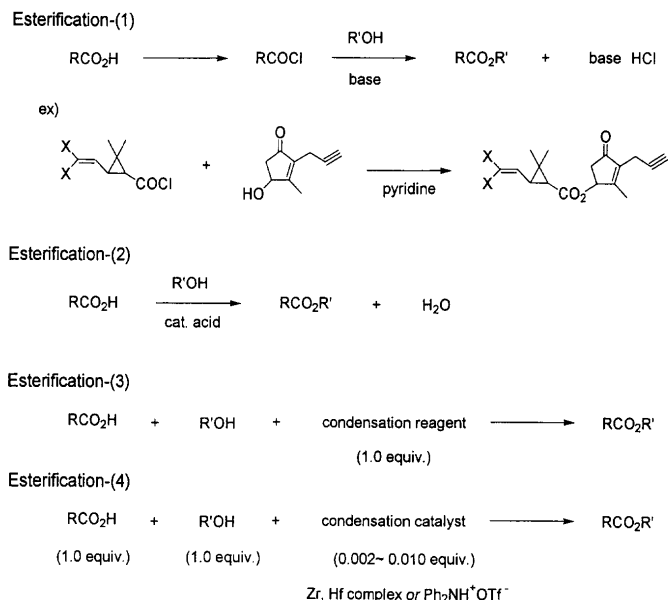


図1 エステル化

使用量の削減が望まれる。例えば、殺虫剤として最も汎用されているピレスロイド剤は主にエステル構造を有し、カルボン酸およびアルコールはいずれも貴重な中間体なので、この方法が適応される。ここでは、ピリジンを脱酸剤としているが、リサイクルシステムが確立されているようである。将来的にはカルボン酸とアルコールの直接エステル化が求められよう。

1.2 酸触媒による方法

直接エステル化であり、最も経済的な方法として古くから用いられてきた。触媒として硫酸や *p*-トルエンスルホン酸が主に用いられる。通常平衡をエステル側に偏らせるため共沸脱水操作を用いること、カルボン酸かアルコールかのどちらかを過剰（低級アルコールの場合が多い）に用いることが必要となる。場合によってはエステル交換反応も可能である。

しかし、中高分子量のアルコールの場合、高温・長時間を要したり転化率が完全でないなどの短所があり、当量同士のカルボン酸とアルコールの反応では困難で、どちらかが低分子量の単純な化合物に限られる。一方、5~7員環ラクトン化のようにエントロピー的に有利な場合は有効である。

1.3 中性縮合剤を用いる方法

酸性または塩基性に弱い官能基を含む基質の反応で、中性に近い温和な条件下に特定縮合剤を用いてエステル化を行うものである。1.1の酸クロリドを用いる方法の問題点である、塩酸の発生やアミン塩基の使用を抑える意味もある。ほとんどの場合、当量同士のカルボン酸かアルコールの縮合を目指しており、この目的のためこれまで精力的な研究がなされてきた。その結果、以下に示す優れたものがこれ

まで開発されてきた。後述のアミド化反応にも可能な場合が多い。すなわち、DCC²⁾、*N,N'*-カルボニルジイミダゾール³⁾、DEAD- Ph_3P ⁴⁾、2-ハロピリジニウム塩⁵⁾、2,4,6-トリクロロ安息香酸クロリド⁶⁾、BOP-Cl⁷⁾、DPC⁸⁾、DPTC⁹⁾など有機合成で盛んに用いられている。金属縮合剤として R_2SnO ¹⁰⁾ や $\text{TiCl}_2(\text{OTf})_2$ ¹¹⁾を用いる反応例もある。

これらの方法は、医薬などの高価な化合物の合成では十分可能であろう。しかし農業にはコスト的に困難な場合が多く、この適用例をほとんど耳にしない。しかし将来、高性能の低量農薬の場合には可能になろうし、少なくともスクリーニング・初期サンプル製造には十分役立てると思われる。

一方、近年重要視されているグリーンケミストリーの観点からは、さらに高性能・簡便・安価・アトムエコノミーに優れた反応剤による方法が強く望まれている。最近筆者らは新規な $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ および *N,N*-ジメチルアミン反応剤がこの役割を持つことを見出したので紹介する¹²⁾。カルボン酸とアルコールが共存していても $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$ はカルボン酸と選択的に反応して混合酸無水物を形成し、次いでエステル化が首尾よく進行する。従って、実験操作が簡便で、将来的には ω -ヒドロキシアルコールのラクトン化が期待できる。両反応剤とも比較的安価に入手でき、構造もシンプルでアトムエコノミーに優れている。

1.4 当量同士のカルボン酸とアルコールの直接・接触的反応

グリーンケミストリーの観点から最も理想的な反応様式である。元々はエステル交換反応から出発したものが多い。すなわち、これには Otera の優れた総説¹³⁾があるから参照されたい。ここでは、最近の動向について紹介したい。これらは農業のみでなく油脂・ポリエステル・医薬・化成品のファインケミカル、さらには高分子・バルクケミカルへの応用も期待される。Yamamoto らは多くのルイス酸触媒を探索した結果、IVA 族の Zr, Hf 金属塩触媒が優れた効果を有すことを見出した¹³⁾。中性に近い温和な条件でトルエンやキシレン中共沸脱水条件で進行する。これは極めて効率の良い方法であり、Zr 錯体は比較的安価であり使用量も極微量で触媒コストの面で期待できる。目的の反応に対して配位子を変化できる点も魅力ある。一方、筆者らは、非金属的な DPAT (ジフェニルアンモニウムトリフラート) が優れた触媒であることを示した¹⁴⁾。トルエンやパラフィン溶媒で使用できる。水に耐性のある非金属触媒であるため、特に共沸脱水操作を使用せず 80°C 付近で反応ができる。この両方の方法は *Angew. Chem. Int. Ed.* 誌の Highlight として紹介された¹⁵⁾。

このように、当量同士のカルボン酸とアルコールを効率良く縮合させる反応の開発は、究極の課題といえるので、今後さらなる研究が求められる。

2. アミド化

アミンをアルコールの代わりに用いて、カルボン酸（またはその誘導体）と反応させるものである。従って、エステル化の類推で考えることができる。アルコールに比べアミンの求核力はより大きくまた発熱的で、一般にエステル化より容易である。従ってエステル化と共通する方法が多いので前項も参照されたい。アミド結合はエステルに比べ安定で、そのため農薬の構造として頻繁に見られる。基本的な反応であるので詳細は優れた教科書・成書・総説^{1,16)}を参照されたい。ここでは、農薬合成に役立つようなものを概観する。（図2）

2.1 酸クロリドと第一級および第二級アミンの縮合

最も一般的な方法である。エステル化よりは反応が進行しやすい場合が多く、すなわち問題が少ないとも言える。合理的な方法の一つとして、Schotten-Baumann 法¹⁷⁾があり、水中で行われる。副生する塩酸を酸クロリドが加水分解されないように pH コントロール条件下、アルカリ水溶液中で中和すれば収率が向上する。アミンの求核力が水よりも高い性質を利用し、有機溶媒を用いない経済的にも優れたグリーンケミカルな方法といえる。

酸クロリドの代わりに酸無水物を用いることもある。環状酸無水物とアンモニアまたは第一級アミンの反応は環状イミドを与える。ヒドロキシルアミンとヒドラジンも類型の反応で各々ヒドラジドとヒドロキサミン酸を与える。ホスゲンも酸クロリドの一種であり、第一級アミンとの反応はイソシアナートを与え、第二級アミンとの反応はカルバモイルクロリドを与える。両者とも活性な中間体で、求核種と反応して $R(R')NCONu$ ($Nu = O, N, S$) ユニットを有する様々な誘導体を得ることができる。

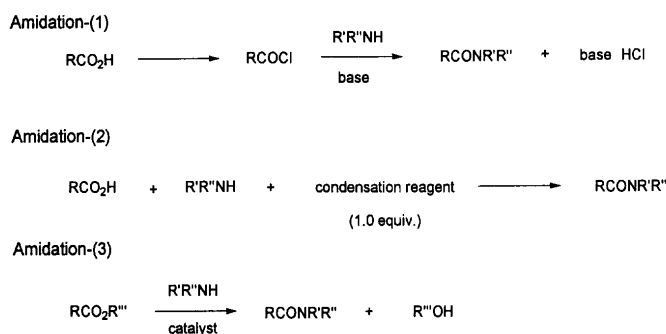


図2 アミド化

2.2 縮合剤を用いる方法

カルボン酸とアミンとの間での直接アミド化は通常進行しない。ここで縮合剤が必要となるが、基本的な反応機構はエステル化と同じである。最も有名なものは DCC を用いる方法で、これはペプチド合成から発展したものである。他に幾つかの縮合剤が開発されているが、農薬の製造レベルで使用できそうなものを挙げると、 N,N' -カルボニルジイミダゾール³⁾、 $POCl_3$ ¹⁸⁾、 $(MeO)_2POCl$ ¹⁹⁾、 $TiCl_4$ ²⁰⁾などである。エステル化で述べた Me_2NSO_2Cl および N,N -ジメチルアミン反応剤¹²⁾も適用できる。中性に近いので α,β -不飽和カルボン酸を用いてもほとんど異性化しない。

2.3 カルボン酸エステルのアミンによる置換反応

有用な反応であるが、一般に p -ニトロフェニル基のようにエステル部位の脱離能が高い必要がある。つまり通常のアルキルエステル（メチル、エチルなど）では反応性が低い。強塩基や Al や Sn 錯体触媒で収率良く進行するものもあるが、実際のところ農薬の合成には高価につくものが多い。詳細は成書を参照されたい²¹⁾。

3. スルホニル化

アルコールの p -トルエンスルホニル（トシル）化やメタンスルホニル（メシル）化は、アルコールをアルキル化剤に変換する基本的に重要な反応である。また、スルホニルエステル、スルホンアミド、スルホニルウレア自体も農薬としての活性を持つ基本構造である。

アルコールのトシル化の常法は、アルコールに対しピリジンを約 10 当量用いるものであった。ピリジンの量が多いこともさることながら、温度やピリジン量によっては一旦できたトシラートがクロリドに転化する副反応があった。最近、筆者らは、立体障害の小さいアミン（トリメチルアミンを塩酸塩の形で用いるなど）を共存させると反応性が格段に向上することを見出した²²⁻²⁴⁾。（図3）この方法は天然物合成やファインケミカルですでに用いられており、農薬のプラントで稼働しているものもある。すなわち、反応性・経済性・操作性等の点でグリーンケミカルな方法である。詳細な反応機構は原論文を参照されたい。

おわりに

エステル化・アミド化・スルホニル化の汎用反応について、網羅的ではないが、最近の進歩も交え解説した。こういったグリーンケミカルな観点に基づいた合成反応が今後

Sulfonylation

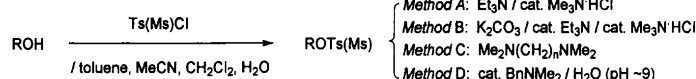


図3 スルホニル化

基礎的に研究されつづけ、実際の農薬のスクリーニング、さらには工業的生産に応用されるであろう。

引用文献

- 1) 例えば, (a) G. Beaz: "Comprehensive Organic Synthesis," ed. by B. M. Trost & I. Fleming, Vol. 6, Pergamon, Oxford, p. 323, 1991
(b) T. W. Greene & P. G. Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., Wiley-Interscience, New York, p. 372, 1999
(c) J. Otera: *Chem. Rev.* **93**, 1449 (1993)
- 2) (a) A. Hassner & V. Alexanian: *Tetrahedron Lett.* **46**, 4475 (1978)
(b) F. E. Ziegler & G. D. Berger: *Synth. Commun.* **9**, 539 (1979)
- 3) (a) H. A. Staab: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1**, 351 (1962)
(b) S. Ohta, A. Shimabayashi, M. Aono & M. Okamoto: *Synthesis*, 833 (1982)
- 4) O. Mitsunobu & M. Yamada: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **40**, 2380 (1967)
- 5) (a) K. Saigo, M. Usui, K. Kikuchi, E. Shimada & T. Mukaiyama: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **50**, 1863 (1977)
(b) T. Mukaiyama: *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 707 (1979)
- 6) J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki & M. Yamaguchi: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 1989 (1979)
- 7) J. D. Meseguer, A. L. P. Coll, J. R. F. Lizarbe & A. Z. Bilbao: *Synthesis*, 547 (1980)
- 8) (a) S. Kim, J. I. Lee & Y. K. Ko: *Tetrahedron Lett.* **25**, 4943 (1984)
(b) J. N. Denis, A. E. Greene: *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 5917 (1988)
- 9) (a) K. Saitoh, I. Shiina, & T. Mukaiyama: *Chem. Lett.* 679 (1998)
(b) Y. Tanabe: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62**, 1917 (1989)
- 10) K. Steliou, A. S.-Nowosielska, A. Favre, M. A. Poupart & S. Hanessian: *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7578 (1980)
- 11) I. Shiina, S. Miyoshi, M. Miyashita & T. Mukaiyama: *Chem. Lett.* 515 (1994)
- 12) K. Wakasugi, A. Nakamura & Y. Tanabe: *Tetrahedron Lett.* **42**, 7427 (2001)
- 13) K. Ishihara, S. Ohura & H. Yamamoto: *Science* **290**, 1140 (2000)
- 14) K. Wakasugi, T. Misaki, K. Yamada & Y. Tanabe: *Tetrahedron Lett.* **41**, 5249 (2000)
- 15) J. Otera: *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2044 (2001)
- 16) A. L. J. Beckwith: "The Chemistry of Amides," ed. by J. Zabicky, Wiley, New York, p. 73, 1970
- 17) (a) C. Schotten: *Ber.* **17**, 2544 (1884)
(b) E. Baumann: *Ber.* **19**, 3218 (1884)
- 18) J. Klosa: *J. Prakt. Chem.* [4] **19**, 45 (1963)
- 19) Z. M. Jaszay, I. Petnechazy & L. Toke: *Synth. Commun.* **28**, 2761 (1998)
- 20) J. D. Wilson & Weingarten: *Can. J. Chem.* **48**, 983 (1970)
- 21) R. C. Larock: *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley, New York, p. 1973, 1999
- 22) Y. Tanabe, H. Yamamoto, Y. Yoshida, T. Miyawaki & N. Utsumi: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **68**, 297 (1995)
- 23) Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada & Y. Tanabe: *Tetrahedron* **55**, 2183 (1999)
- 24) Y. Yoshida, K. Shimonishi, Y. Sakakura, S. Okada, N. Aso & Y. Tanabe: *Synthesis*, 1633 (1999)

略歴

田辺 陽

生年月日: 1955年2月7日

略歴: 1978年 東京大学農学部農芸化学科卒

1980年 京都大学理学部化学科修士課程修了

1980~1991年 住友化学工業(株)有機合成研究所・農業化学品研究所

1983~1985年 東京大学理学部化学科研究員

1991年 関西学院大学理学部化学科助教授

1996~1997年 オランダ・フローニンゲン大学客員教員

1997年 関西学院大学理学部化学科教授

研究テーマと抱負: 有機合成反応(新反応の開発・生理活性物質合成への応用) ファインケミカル合成のためのグリーンケミカルな反応の開発