



技術解説

ナフトキンを原料とする新規農薬の製造プロセスの開発

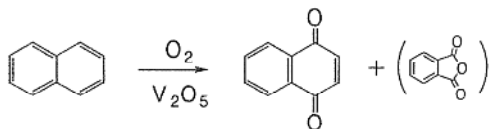
菅 沼 弘 之*

Development of Production Process of a New Pesticide from 1,4-Naphthoquinone

Key Words : 1,4-Naphthoquinone, Acequinocyl, Mitecide,
2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone, Pesticide

1. はじめに

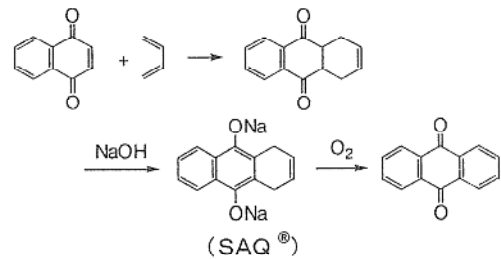
芳香族化合物のベンゼン環に二つのカルボニル基を持つ、ジカルボニル化合物の総称を「キノン」と言い、現在工業用原料として大量に製造されているキノン類は、ベンゾキノン、ナフトキノン、アントラキノンの3種のパラキノンである。ベンゾキノンはハイドロキノンの形で写真薬の原料として、またアントラキノンは染料中間体として工業化され、その後パルプ蒸解助剤¹⁾としての用途が開発された。一方1,4-ナフトキノンは、バナジウム系触媒を用いたナフタレンの接触気相酸化法²⁾により得られ(式1)、現在工業的には世界で川崎化成工業でしか製造されていないユニークな有機ファイン中間原料である。



式1 1,4-ナフトキノンの工業的製造法

当社では生産される1,4-ナフトキノンを、主にブタジエンとディールス・アルダー反応に使用してアントラキノンを製造している²⁾(式2)。このディールス・アルダー反応付加物のアルカリ塩水溶液(SAQ[®])やアントラキノンは、現在製紙工業界でパルプ蒸解

助剤として広く世界で使用されており¹⁾、森林保護・環境保護の一端を担っている。



式2 アントラキノンの工業的製造法(ナフトキノン法)

3種類のパラキノンの中で1,4-ナフトキノンは、その酸化還元電位が中間に位置し、種々の興味ある物性を示す。また片側をベンゼン環で保護されている為、多くの場合反応は活性の高いキノン骨格の2,3位側でのみ起こり、各種の特徴ある選択的な反応が可能である。ビタミンK類に代表される様にその誘導体は天然物中にも数多く含まれているが、工業的には医薬や農薬の原料に、または機能材料として染毛剤や写真薬或いは脱硫触媒の原料に使用されている他、重合防止剤やスケール防止剤³⁾としても用いられている(図1)。

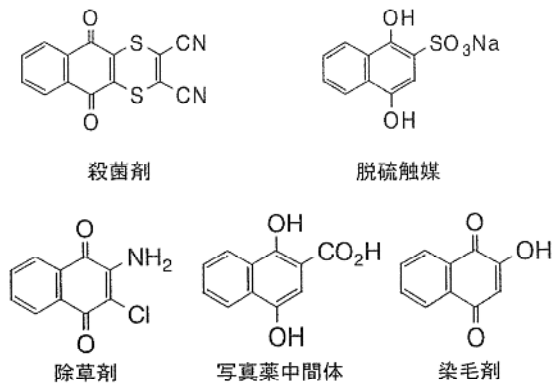


図1 主なナフトキノン誘導体の工業製品



*Hiroyuki SUGANUMA
1953年3月13日生
1978年大阪大学大学院工学研究科
石油化学専攻博士課程前期修了
現在、川崎化成工業株式会社・
技術研究所、部長研究員、修士、
有機合成化学
TEL 044-288-0122
FAX 044-288-4647

本稿では、昨年新たに開発されたナフトキノ系農薬「アセキノシル」について、製造プロセスの開発過程を中心にその開発の経緯を紹介する。

2. ナフトキノ系新規農薬アセキノシル開発の経緯

ナフトキノ系新規農薬である「アセキノシル(2-アセトキシ-3-ドデシル-1,4-ナフトキノ)」(図2)は、1975年に米国デュボン社で創成された1,4-ナフトキノ骨格を持つ農業用殺ダニ剤⁴⁾であるが、実際の野外圃場での効果が低く、また原体の製造コストに問題がありデュボン社では開発を断念した化合物である。

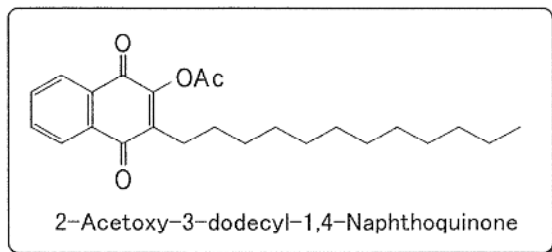


図2 「アセキノシル(カネマイト®)」の構造

しかし、日本の農薬メーカーであるアグロ・カネシヨウ株式会社は、本化合物の殺ダニ剤としての構造及び作用機構の新規性に着目し新たな製剤方法の検討を行ない、その結果農薬としての実用性を高める事に成功した⁵⁾。そこで当時ナフトキノ誘導体での新規農薬の開発を検討していた川崎化成工業との間で本剤の共同開発を行なう事となった。当社ではこのアセキノシルの原体製造方法の開発検討を1986年末より開始し、1988年には基本となる製造ルートの開発を終え工業化の検討に入った。毒性試験は1992年より開始され、1997年には原体製造用の新プラントの建設を開始、昨年1999年4月に登録認可されると同時にこのアセキノシルは「カネマイト®」として販売が開始された。

3. 農業用殺ダニ剤とその特徴

農作物に発生するハダニ類は、作物の葉および果実に寄生し、その作物の収量・品質に大きな影響を与え被害をもたらすため、日本のみならず海外においても重要な害虫の一つである。このハダニ類は、一世代の期間が短く年間の発生回数が多いので、同一薬剤を連用すると、薬剤に対する抵抗性の出現する確率が高くなる。この事が殺ダニ剤の最も大きな

問題点である抵抗性発現の最大の原因である。そのため、多種多様な作用機構を持つ殺ダニ剤が次々に開発されて来たが、多くの場合速やかに抵抗性を持つダニが発生して来ているのが現状である。特に日本では、ダニの発生し易い気候である事もあり、殺虫剤の中での殺ダニ剤の占める比率は高く、新規の殺ダニ剤が順次開発されている。しかし同じ系統の薬剤では交差抵抗性を生じ易く、その為にこれまでの剤と違う構造で異なる作用機構を持つ、交差抵抗性の無い殺ダニ剤が常に求められている。

4. アセキノシルの特徴とその殺ダニ効果

1990年代に開発・登録された殺ダニ剤は、アセキノシルを除くとその中心骨格に複素環を持つ化合物が多い。それらの中で代表的な剤を図3に示すと、ピラゾール誘導体のフェンピロキシメート(日本農薬：ダニトロン®)、ピリダジノン誘導体のピリダベン(日産化学：サンマイト®)、ピラゾール誘導体のテブフェンピラド(三菱化学：ピラニカ®)、オキサゾール誘導体のエトキサゾール(八洲化学：パロック®)の4化合物である。

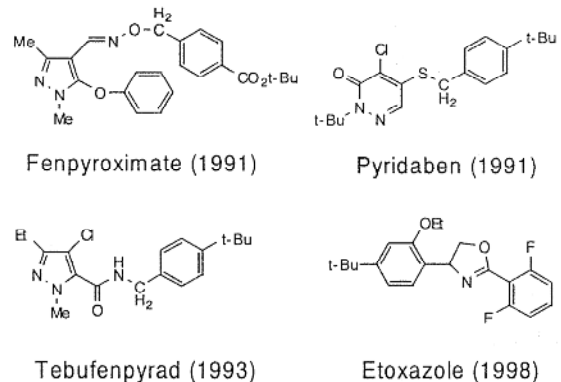
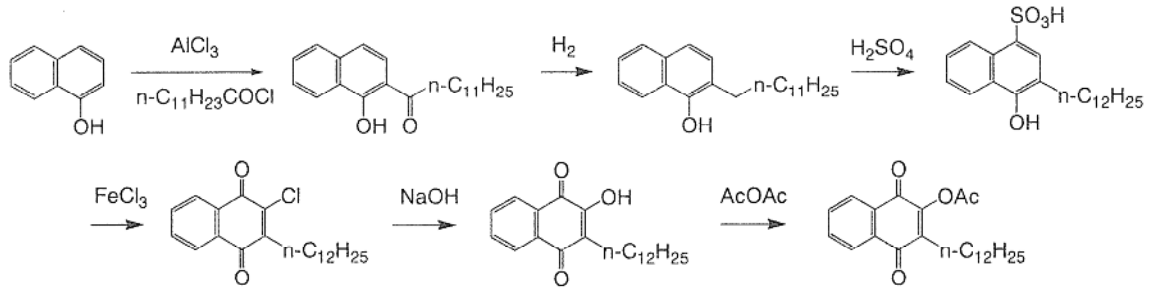


図3 1990年代に開発された主な農業用殺ダニ剤

アセキノシル以外は複素環を中心とした化合物であり、特にピラゾール誘導体とピリダジノン誘導体の3化合物については、部分的に非常に似通った構造を持つため既に交差抵抗性の発現が観察されている。一方本件のアセキノシルは、これら従来の殺ダニ剤とは異なり、窒素やハロゲン原子を含まないナフトキノ骨格を中心とする全く新しい構造の殺ダニ剤である。このアセキノシルは、ミトコンドリア内での酵素複合体IIIに作用する初めての殺ダニ剤であり、図4に示す様に酵素複合体IIIのユビキノ-



式3 α-ナフトールを原料とするアセキノシルの製造ルート⁷⁾

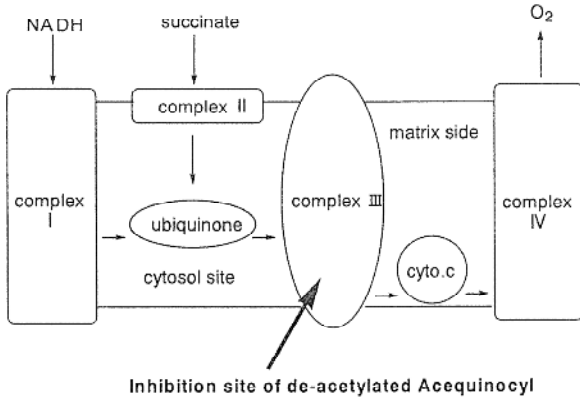


図4 アセキノシルの作用機構⁶⁾

ル酸化サイトに結合し、呼吸鎖電子伝達系の電子の流れを阻害しATPの生産を阻害する、従来のものと異なる作用機構を有する殺ダニ剤である⁶⁾。

表1 アセキノシルの各種ハダニ類に対する殺ダニ活性⁶⁾

Mite	LC ₅₀ (ppm)		
	adult	larva	egg
<i>Tetranychus urticae</i>	1.4	0.6	3.6
<i>Tetranychus kanzawai</i>	3.5	1.0	5.3
<i>Panonychus citri</i>	1.2	0.5	3.4

LC₅₀(ppm) by leaf disk/spray method

表1にはこのアセキノシルの各種ハダニ類に対する殺ダニ活性の例を示すが、本剤はハダニの各発育ステージに有効で、速効性でしかも残効性のある優れた殺ダニ剤である⁶⁾。

5. アセキノシルの合成ルート探索

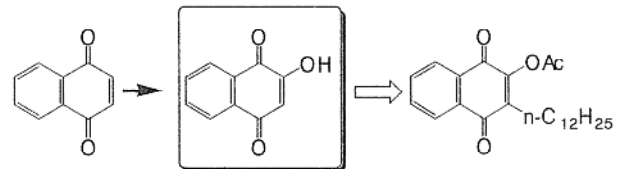
デュポン社によりアセキノシルが創成された1970年代には、まだ工業的に且つ安定に1,4-ナフトキノンが製造されていなかった事もあり、アセキノシルの合成ルートの中で、このナフトキノン骨格を選

択的に且つ収率良く構築する事が、最も重要な反応の一つになっていたと考えられる。例えば、デュポン社の製造特許⁷⁾では、α-ナフトールを原料として多段階の反応を経て直鎖のドデシル基の導入、ナフトキノ骨格の構築を行なっているが(式3)、このようなナフトキノ骨格の導入反応を途中に含むプロセスで、工業的にアセキノシルを安価に製造するのはかなり困難であったと推測される。

一方1,4-ナフトキノンを原料として、直接ドデシル基をナフトキノ骨格に導入する合成ルートとしては、アルキルラジカルの付加反応⁸⁾や有機金属試薬によるドデシル化反応の例⁹⁾があるが、これらの反応は一般的に制御が困難でありまた製造の安全性を考慮すると、当社において農薬の製造方法として工業的に導入するのは困難であると判断した。

6. ナフトキノンを原料とする製造ルートの開発

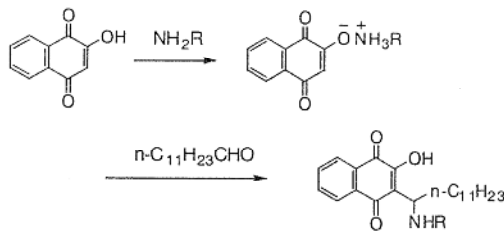
そこで一般的な反応を用いた新規な工業的製造ルートの可能性を検討した結果、2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノ(ローソン)を原料とし、その3位の反応性を利用してドデシル基を導入する製造方法を開発する事(式4)が最も工業化の可能性が高いと判断し、製造ルートの開発に取り掛かった。



式4 アセキノシルの工業的製造ルートの探索

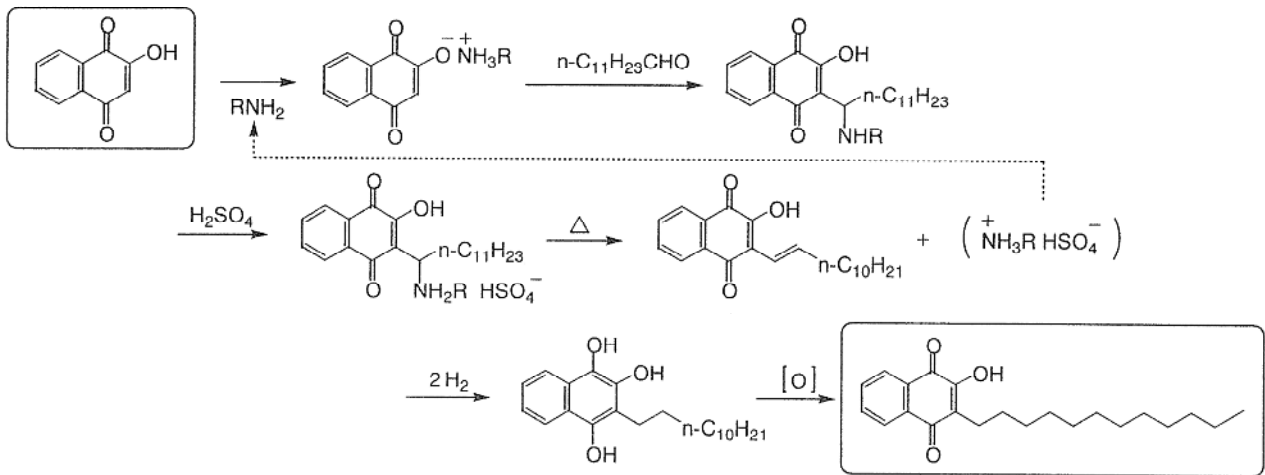
この2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンを原料として、3位にドデシル基へ変換可能な基を導入する方法として、アミンを用いたアルデヒドとのアミノアルキル反応が報告されていたが、この反応は反応性の高

いアルデヒドとしか反応は進行せず、目的とするドデシルアルデヒドの様な脂肪族アルデヒドとは反応しないと報告されていた¹⁰⁾。しかしこの反応を詳細に検討した結果、第一アミンを用いて溶媒と反応条件を選択する事によりドデシルアルデヒドの様な長鎖の脂肪族アルデヒドとの反応においても、ほぼ定量的にこのアミノアルキル化反応が進行する事を見出し(式5)、1,4-ナフトキノン骨格へドデシル基を導入するルートの基礎反応が出来あがった¹¹⁾。



式5 アミノドデシル化反応の開発

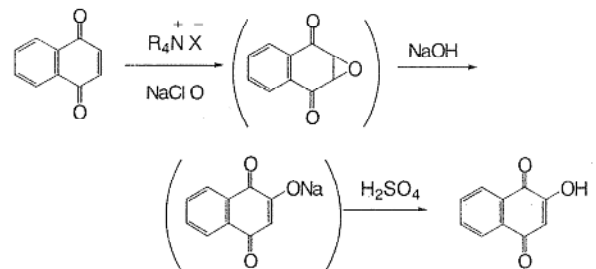
導入したアミノドデシル基を直鎖のドデシル基へ変換する反応は、このアミノドデシル基のアンモニウム塩が、比較的温和な条件で非常に簡単に且つ高収率で熱分解反応を起こす事を発見した結果、ルートとしては直接ドデシル化反応より遠回りになるが、反応操作としては簡単で高収率な、アンモニウム塩の熱分解反応を利用した脱アミノ化反応を新たに開発する事が出来た¹²⁾。しかもドデシル基を導入するのに使用した第一アミンは、熱分解反応後に反応系外へ第一アミンの硫酸塩として簡単に分離して取り出す事が出来るので、第一アミンの回収再生使用が可能なるプロセスとなった(式6)。この反応で生成する



式6 2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンの3-位へのドデシル基導入反応の開発

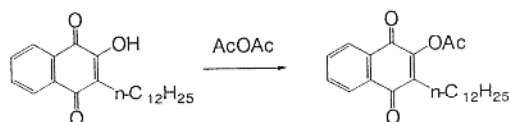
中間体はそのまま反応系内から単離する事無く、そのまま3位のドデセニル基のドデシル基への変換の為の水素化反応及び酸化反応が可能である。従って、2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンのから、最終工程のアセチル化反応の原料である2-ヒドロキシ-3-ドデシル-1,4-ナフトキノンをまでを、途中中間体を単離する事無く、高収率且つ高純度に製造する事が可能になった。

一方、このドデシル基の導入反応の原料となる2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンの製造方法は、従来行なわれていた過酸化水素でエポキシ化する方法にかえて、相間移動触媒を用いた次亜塩素酸ナトリウムによる選択的エポキシ化反応を開発し、高純度のエポキシ体が簡単に製造出来る様になった結果、従来単離工程が必要であったエポキシ化反応、アルカリによる異性化反応更に酸性化反応を、連続して反応する事が可能となり、途中で中間体を単離する必要の無いしかも高純度の2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンを高収率で簡単に製造できるプロセス¹³⁾として完成させる事が出来た(式7)。



式7 2-ヒドロキシ-1,4-ナフトキノンの工業的製造法

最終製品のアセキノシルへの変換反応は、式6により中間体として単離した2-ヒドロキシ-3-ドデシル-1,4-ナフトキノンが高純度である為、無水酢酸でアセチル化した後濃縮してフレーカーで固化させるだけで良く、最終工程でも精製工程が不要な簡単なプロセスを組む事が出来る様になり、アセキノシルの製造プロセスが完成した¹⁴⁾(式8)。



式8 アセキノシル製造の最終工程

7. アセキノシル製造プロセスの特徴

このアセキノシルの製造プロセスが工業化出来た最大の要因は、以下の3点である。

(1) アセキノシルの製造プロセスは、ヒドロキシ化工程・ドデシル化工程・アセチル化工程の三つの工程に分けられ、その三つの反応工程が何れも原料を反応系内に順次添加して行くだけで、中間生成物の単離や特別な精製工程を必要としないプロセスである。(2) 反応条件および反応操作等を工夫した結果、ヒドロキシ化工程とドデシル化工程を同一の溶媒だけで反応が行なえる。(3) 簡便且つ一般的な反応および装置と操作だけを用いてアセキノシルの製造が出来る。

その結果として製造プラントの建設費および製造コストの大幅な削減を実現し、プラント新設ベースでの工業化が十分可能となった。この新設製造プラントにより、現在最大百トン/年の生産能力で原体のアセキノシルの製造が行われている。

8. おわりに

アセキノシルは、これまでに無い全く新しい作用機構を持つ殺ダニ剤で、交差抵抗性に悩む殺ダニ剤市場で大いに期待される新剤である。また当社においても、デュボン社が工業化出来なかったこのアセキノシルの製造プロセスの開発に成功した事が、更

に新たな1,4-ナフトキノン誘導体製品の展開を図って行く上で大きな自信となっている。

農業用殺ダニ剤アセキノシルは、アグロ・カネショウ株式会社との共同開発により工業化されたものであり、多数の関係各位及び共同研究者諸氏の熱意と献身的な努力により開発・工業化が行なわれ完成したものであり、ここに改めて関係諸氏に感謝の意を表します。

最後に本欄への執筆の機会を与えて下さった大阪大学工学部応用精密化学科教授馬場章夫先生に深く感謝いたします。

なお本稿の内容は、第77回有機合成シンポジウム講演要旨集(119頁)の内容を要約したものであります。

参考文献

- 1) (a) 野村芳禾他, 紙パ技協会誌, 32, 713 (1978),
(b) 浅沼靖生他, 日化協月誌, 40, 9 (1987),
(c) 日沖克彦, 紙パ技協会誌, 53, 1116 (1999)
- 2) (a) 松浦亮, 日化協月報, 31, 10 (1978), (b) 松浦亮, 有機合成化学協会誌, 39, 423 (1981)
- 3) 特開昭61-51002, 特開平6-80797 (信越化学) 他
- 4) 特許第1193966号 (デュボン)
- 5) 特開平1-233201, 特開平9-208404 (アグロ・カネショウ)
- 6) F. Wakasa et al., *Agrochemicals Japan*, 75, 17 (1999)
- 7) *USP*, 4049705 (デュボン)
- 8) N. Jacobsen et al., *Acta. Chem. Scand.*, 27, 3211 (1973)
- 9) G. P. William et al., *J. C. S. Chem. Comm.*, 853 (1983)
- 10) C. E. Dalgliesh, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1697 (1949)
- 11) 特許第2592421号 (川崎化成)
- 12) 特許第2846939号, 特開平10-218829 (川崎化成)
- 13) 特許第2528444号 (川崎化成)