

殺虫性ピリジルピリドン系化合物の発見とその有機化学的展開

住友化学工業(株) 農業化学品研究所

坂本 典保
松尾 憲忠

Discovery of Insecticidal Pyridyl-pyridone Compounds and Development of their Organic Chemistry

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Agricultural Chemicals Research Laboratory

Noriyasu SAKAMOTO

Noritada MATUO

In our research to find new pesticides, we found out a novel compound, [1(2*H*)-3,3'-dichloro-5,5'-bis(trifluoromethyl)-2'-bipyridin]-2-one, showed insecticidal activity, which was isolated as an unusual by-product during the reaction of 2,3-dichloro-5-trifluoromethylpyridine with sodium acetate. This result prompted us to apply some structural modifications to the compound to yield several promising compounds. We developed an efficient synthetic method for their compounds, and moreover, we could find, during the above modifications, some interesting chemical reactivities of them and a new perfluoroalkylation reaction.

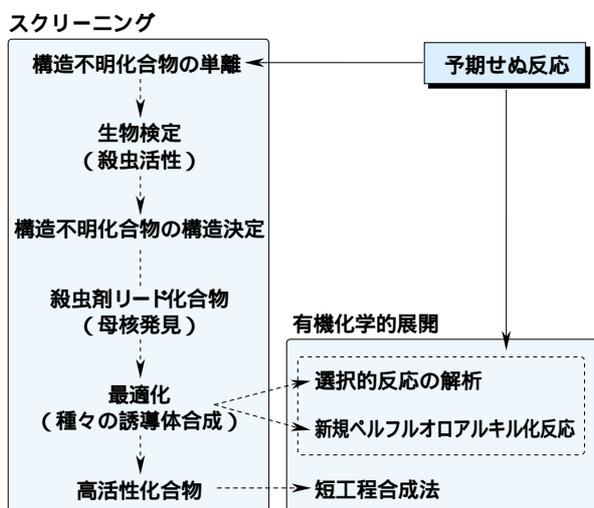
はじめに

新しい農薬の創製は、最初の出発点となるリード化合物を見出すことから始まる。その方法は種々存在するが、よく用いられる方法としては天然物や既存活性物質をリードとして構造修飾する方法、コンピュータを用いて分子設計する方法などがある。また最近では絨毯爆撃式に化合物を合成するコンビナトリ

アル合成もよく用いられるようになってきた。これらの方法は、ターゲット化合物を合目的に合成していくが、極めてまれに副生成物が予想しなかった生物活性を示すことがある。

本稿では、偶然に得られた構造不明化合物の単離、構造決定をきっかけに、新しい殺虫剤リード化合物ピリジルピリドン([1(2*H*)-2'-Bipyridin]-2-one)系骨格を発見したこと、この母核から最適化された高活性化合物の短工程合成法、さらにはこの最適化過程(種々の誘導体合成)において得られた選択的反応の解析や偶然に見つかった新規ペルフルオロアルキル化反応についても紹介する(第1図)。

第1図 ピリジルピリドン系化合物のスクリーニングとその有機化学的展開

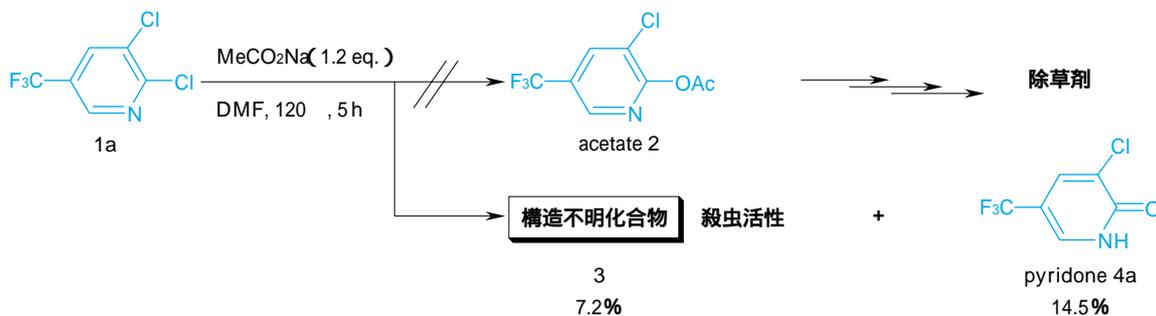


ピリジルピリドン系殺虫剤のスクリーニング

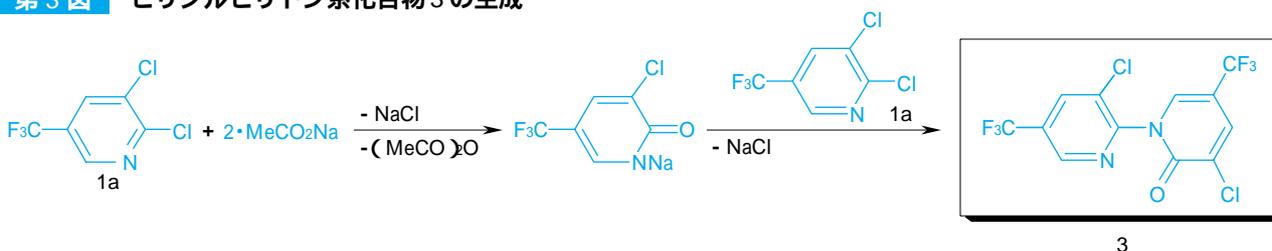
1. 母核の発見

医農薬分野では、複素環化学やフッ素化学を駆使した構造展開は新規薬剤開発の重要な手段になっている。我々も容易に入手できる含フッ素複素環原料である2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(1a)¹⁾を用いて活性化合物の探索を行っていた。ある時、原料1aに酢酸ナトリウムを反応させて除草剤探索に必要なアセタート体2を得ようとしたところ、目的物のアセタート体2は全く得られず構造不明

第2図 構造不明化合物3の単離



第3図 ピリジルピリドン系化合物3の生成

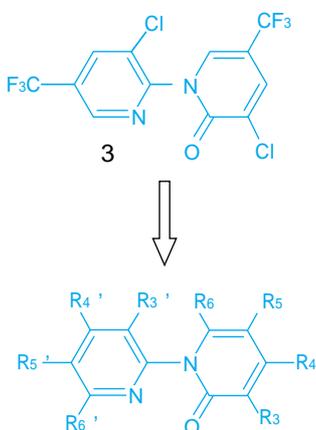


化合物3とピリドン体4aが得られた(第2図)。この構造不明化合物はチャネゴキブリ等に高い致死効力を有することが判明したため構造解析を行った。¹H NMR、¹⁹F NMR、¹³C NMR、IR等の各種スペクトル分析により、この活性化合物は新規なピリジルピリドン3であると推定され、最終的にはX線結晶構造解析によりその構造を確定した。化合物3はピリドン4aのナトリウム塩を経て生成したものと推定される(第3図)。

2. リード化合物からの展開(誘導体の合成)

化合物3をリードとし、殺虫活性を向上させるべく種々の誘導体の合成に着手した。以下に両環上の置換基変換(第4図)に着目して検討した合成結果を報告する(第1-3表、第8図)。

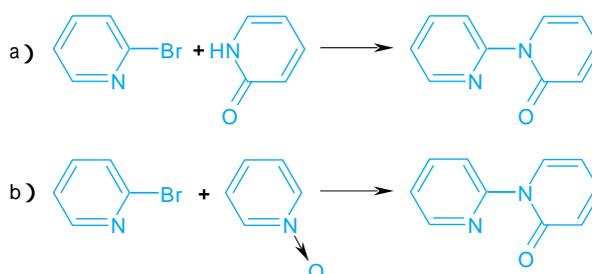
第4図 構造変換



(1) ピリジルピリドン誘導体の合成

ピリジルピリドン骨格の一般合成法としては、a) ハロピリジンとピリドン化合物の反応、b) ハロピリジンとピリジンN-オキシドとの反応が報告されている(第5図)³⁾。

第5図 ピリジルピリドン骨格の一般合成法



K. Takeda, K. Hamamoto, and H. Tone : *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 72, 1427 (1952)

置換基に多様性がもたせられることや原料入手事情を考慮し、a)の反応を中心に種々の誘導体を合成した。ハロピリジン類1とピリドン類4の反応を検討した結果、3位置換ピリドンではN-ピリジル化が選択的に起こることが確認された(第1表)。

(2) 置換反応を利用した誘導体の合成

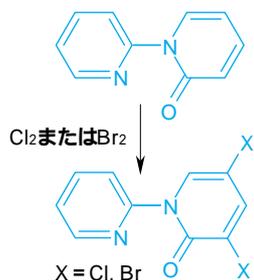
① 求電子置換反応による合成

ピリジルピリドン化合物の置換反応としては、ピリドン環の3および5位への塩素または臭素による求

第 1 表 誘導体の合成 I



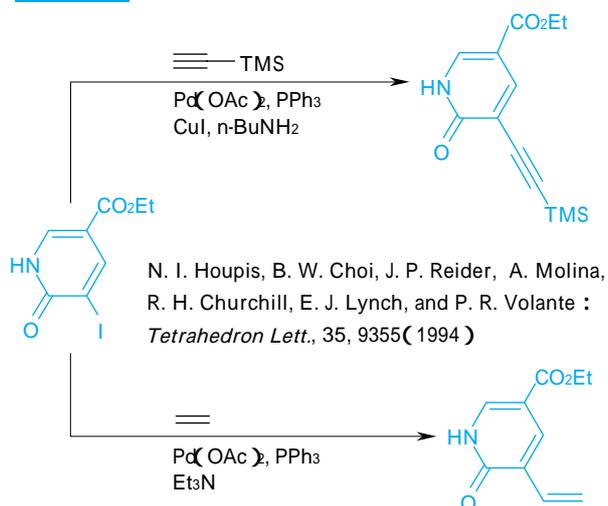
Run	Pyridine 1 (eq.)	Pyridone 4	Conditions	Pyridyl-pyridone	Yield / %	Bipyridyl ether	Yield / %
1	 1a(1.05)	 4a	K ₂ CO ₃ 120 °C, 24 h		3 65.0	Not detected	
2	↑ (1.05)	 4b	NaH, DMF CuCl(0.1 eq.) 140 °C, 3 h		5 27.7		6 35.8
3	↑ (1.09)	 4c	NaH, DMF 100 °C, 3 h		7 34.2		8 47.5
4	↑ (1.05)	 4d	NaH, DMF 100 °C, 3 h		9 64.0	Not detected	
5	 1b(1.40)	 4a	NaH, DMF CuCl(0.1 eq.) 140 °C, 3 h		10 20.5	↑	
6	 1c(1.50)	↑	NaH, DMF 140 °C, 8 h		11 58.0	↑	
7	 1d(1.10)	↑	NaH, DMF 100 °C, 24 h		12 78.0	↑	
8	 1e(1.20)	↑	NaH, DMF CuCl(0.1 eq.) 140 °C, 8 h		13 41.0	↑	
9	 1f(0.95)	↑	NaH, DMF 100 °C, 24 h		14 76.0	↑	
10	 1g(1.05)	↑	K ₂ CO ₃ 120 °C, 24 h		15 53.0	↑	
11	 1h(1.0)	↑	NaH, DMF 100 °C, 12 h		16 74.0	↑	
12	 1i(1.0)	↑	NaH, DMF 50 °C, 48 h		17 74.0	↑	

第6図 ピリジルピリドン化合物の求電子置換反応⁴⁾

F. Ramirez and P. W. von Ostwalden :
J. Pharm. Soc. Jpn., 81,156(1959)

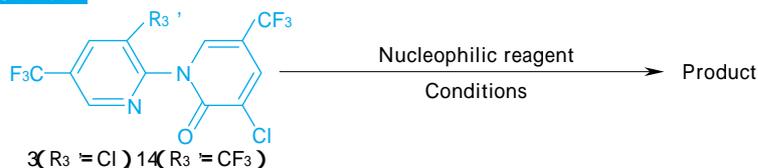
第2表 誘導体の合成 II

Run	Starting material	Condition	Product	Yield(%)
1		Cl ₂ , AcOH 0 → 24, 48 h		50.0
2	↑	Br ₂ , AcOH 0 → 24, 24 h		52.0

第7図 3-ハロピリドン化合物の置換反応^{5,6)}

B. W. Choi, N. I. Houpis, R. H. Churchill, A. Molina,
 E. J. Lynch, P. R. Volante, J. P. Reider, and O. A. King :
Tetrahedron Lett., 36, 4571(1995)

第3表 誘導体の合成 III



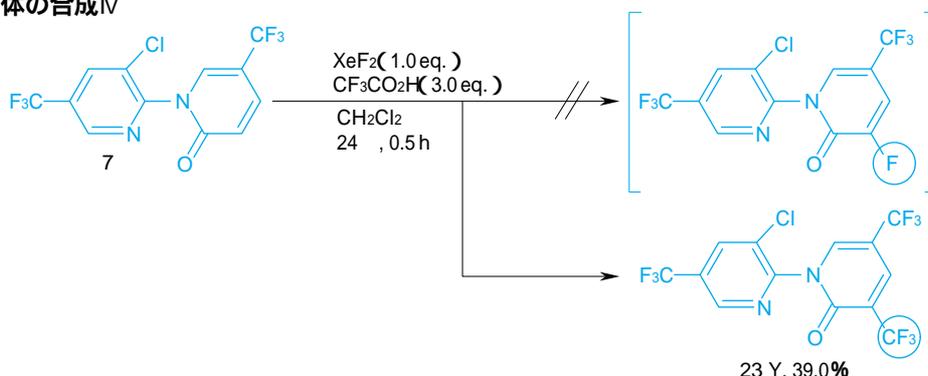
Run	Starting material	Reagent	Condition	Product	Yield(%)
1	3	KCN (1.0 eq.)	DMSO 25, 12 h		71.0
2	14	KCN (1.0 eq.)	DMSO 25, 24 h		72.0
3	3	KF (2.0 eq.)	DMSO 120, 5 h		40.0

電子置換反応が知られている(第6図⁴⁾)。化合物5を用いて、ピリドン環の3および5位へのハロゲン化を行った(第2表)。

② 求核置換反応による合成

3-ハロピリドンの求核置換反応は、TMSアセチレンやエチレンをパラジウム触媒存在下で反応させるSonogashira反応⁵⁾やHeck反応⁶⁾のみが報告されている(第7図)。化合物3や14のようにピリドン環のカルボニル基により活性化された3位の炭素原子は、KCN、KFなどの種々の求核剤と容易に置換反応が進行(第3表)し、対応する3-シアノおよび3-フッ化ピリドン体が生じるものと予想された。KCNの場合は予想通り3位の塩素原子がシアノ基で置換された化合物20および21を与えたが、KFの場合では、予想に反してピリドン環の3位ではなく、ピリジン環の3位の塩素原子がフッ素原子と置換された化合物22が選択的に生じることが判明した。化合物20および22の構造はX線結晶構造解析により確定した。

第8図 誘導体の合成IV



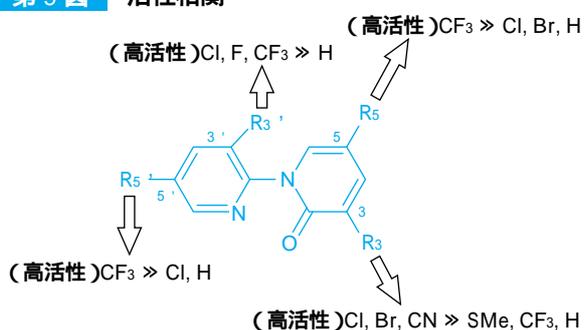
③ 新規トリフルオロメチル化反応

求核置換反応によるピリジルピリドン化合物3の3位へのフッ素原子の導入が予想外の位置選択性を示したため、化合物7を用いてピリドン環の3位への直接フッ素化反応を、既知の条件であるXeF₂-CF₃CO₂Hを用いて試みた。ところがフッ素原子が導入された化合物は全く得られず、意外にもピリドン環の3位にトリフルオロメチル基が導入された化合物23が得られた(第8図)。この新規トリフルオロメチル化反応の考察およびペルフルオロアルキル化反応への展開については後述する。

3. 誘導体の殺虫活性

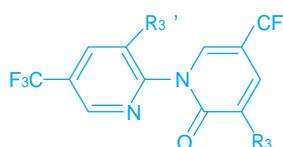
次にゴキブリに対する殺虫活性を指標としてスクリーニングを行った結果について述べる。ピリジルピリドン系化合物の既知合成法並びに新しい反応を駆使してこれまで百数十点以上の化合物を合成した。活性の強さは両方の環の3, 5位及び3', 5'位の電子吸引性置換基に大きく依存すること、活性発現のためには両方の環の5及び5'位にそれぞれトリフルオロメチル基が必須であることが示唆された²⁾(第9図)。

第9図 活性相関



チャネゴキブリ及びイエバエに対して高い殺虫効力を示した化合物の試験結果を第4表に示す。さらに他の害虫への効力やゴキブリに対する実用試験の検討より、化合物3および20が開発候補化合物として

第4表 ピリジルピリドン誘導体の殺虫活性



化合物	R ₃ '	R ₃	殺虫活性*1	
			チャネゴキブリ (0.2%*2)	イエバエ (500ppm*2)
3	Cl	Cl	4	4
9	Cl	Br	4	4
20	Cl	CN	4	4
22	F	Cl	4	4
14	CF ₃	Cl	4	4

*1: 4(100% 死虫率), 3(90-99%), 2(60-89%), 1(30-59%), 0(0-29%)

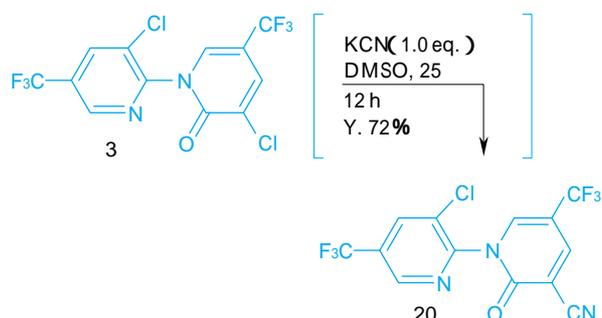
*2: 活性成分(化合物)の濃度

選択された。リード化合物自身が開発候補として選ばれ、実用試験でも対照剤を上回る効力を示したことは極めて異例のことである。

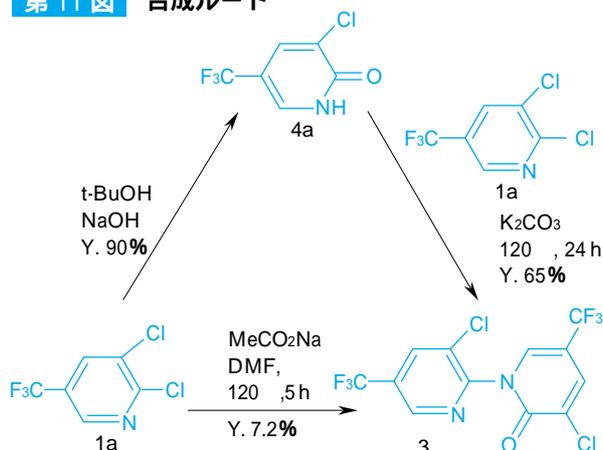
4. 短工程合成法の開発⁷⁾

次に選抜化合物3および20の合成法の検討を行った。ピリドン環の3位にシアノ基を有する化合物20は、塩素原子置換体3より収率72%にて合成することができる(第10図)。前述のように、この塩素原子置換体3は2つのルートによりその生成が確認されて

第10図 高活性化合物3および20



第11図 合成ルート

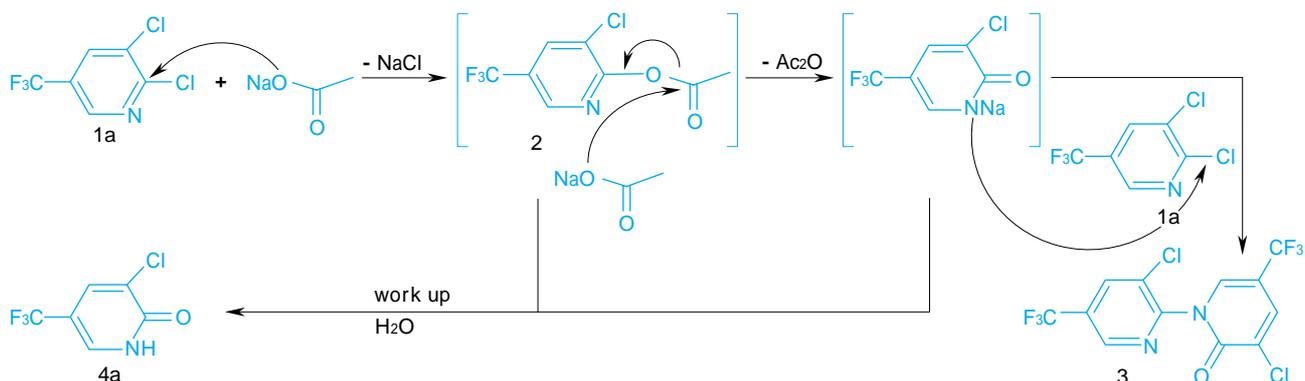


第5表 酢酸ナトリウムの影響

Reaction scheme showing the synthesis of 3 and 4a from 1a using MeCO_2Na in DMF at 120°C for 5h.

Run	MeCO_2Na	3	Yield (%)	4a
1	1.2 eq.	7.2		14.6
2	0.5 eq.	3.8		18.3

第12図 ピリジルアセタート経由の推定反応機構



いる(第11図)、ピリジン1aから公知の方法によりピリドン体4aを得、さらに1aとの縮合により3を得る2段階ルートおよびピリジン1aと酢酸ナトリウムからの1段階ルートである。我々は低収率ながら1段階にて得られる後者のルートに着目し、収率の改良を行った。ピリジルアセタート体2の単離は不成功に終わったが(第2図)、この中間体を経由してピリジルピリドン化合物3やピリドン体4aが生成している可能性が高い。まず本反応の機構を推察するために酢酸ナトリウムの効果を調べた(第5表)。

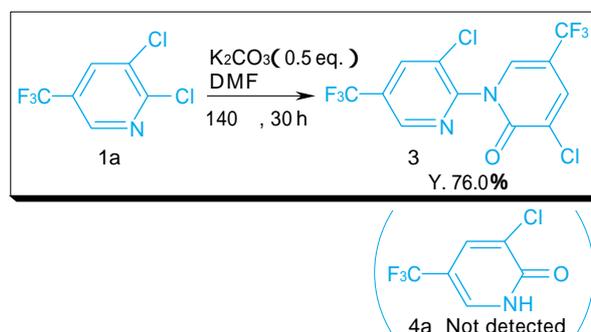
アセタート体2を経由しているとすれば、ピリジン1aに対する酢酸ナトリウムの化学量論量は一見、0.5当量である。しかしながら化合物3の収量は1.2当量の場合と比べ約半分近く減少し、これに対応してピリドン体4aの生成量が増加した(第5表、Run 2)。この結果より、化合物3の生成には酢酸ナトリウムが、1モルのピリジン1aに対して2モル以上要することが考えられる。

すなわちアセタート体2ともう1分子の酢酸ナトリウムが反応し、無水酢酸(acetic anhydride)の脱離を伴いながらピリドンのナトリウム塩が生じる。さらにこのナトリウム塩ともう1分子のピリジン体1aが縮合することにより化合物3が生成する。なおピリドン体4aはアセタート体2もしくはピリドンのナトリ

ウム塩が後処理時の水により生じたものと推定される(第12図)。生成物3および4aが低収率である主な原因としては、ピリジン体1aに対する酢酸ナトリウムの反応性の低さが考えられるが、さらにはアセタート体2の安定性もしくは無水酢酸の脱離能の低さが起因していることも考えられる。

そこで我々は、ピリドアニオン体を容易に得るために、脱無水酢酸よりも効果の期待できる“脱炭酸”機構に着目し、酢酸ナトリウム同様、弱塩基性試薬である炭酸カリウムでの反応を試みた。その結果、予想通り目的物3を76.0%の高収率にて得ることができた(第13図)。本反応においてピリドン体4aの生成

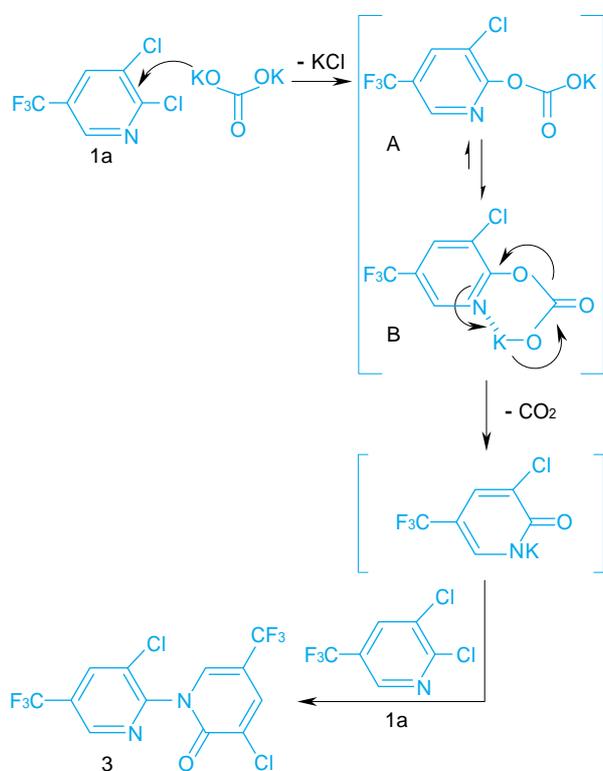
第13図 炭酸カリウム法



は認められなかった。一般に、炭酸カリウムの求核性は低い、実験結果からピリジルカルボナート経由にて化合物3が生成した可能性が高い。ピリジン1aと炭酸カリウムから生じたピリジルカルボナート体は、分子内でカリウムカチオンを介したより安定な6員環キレートを形成し、これが脱炭酸を経て反応種であるピリドアニオン体になったのではないかと推測される。したがってピリジルカルボナート体を経由する反応ではもう1分子の塩基(炭酸カリウム)を必要としないと考えられ、この推論は実験事実と一致する(第14図)。

このように高活性化合物3(高活性化合物20の中間体)の効率的1段階合成法を見出すことができた。

第14図 ピリジルカルボナート経由の推定反応機構



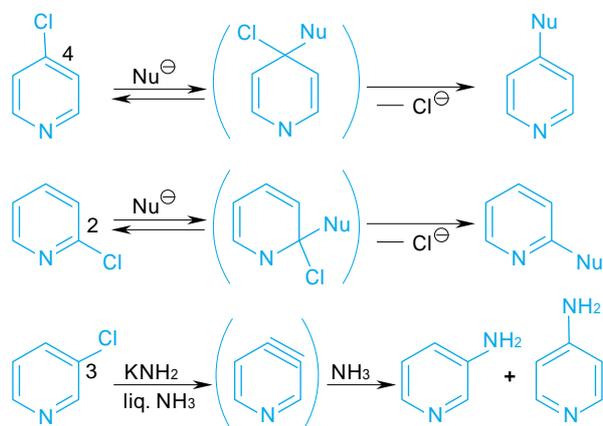
ピリジルピリドン系化合物からの有機化学的展開

1. 選択的反応の解析⁸⁾

(1) クロロピリジンの置換反応

第15図にモノクロロピリジンの一般的な置換反応を示す⁹⁾。2-および4-クロロピリジンの場合、Meisenheimer型中間体を経由して、それぞれ2-および4-置換ピリジンを与えることが知られている。一方、3-クロロピリジンでは、対応する S_NAr 機構での反応が一般的に起こりにくいと言われており、反応の進行には200以上の高温や高圧下という過酷な条件が必要であり¹⁰⁾アリン中間体を経て3-または4-置換ピリジンを与える。

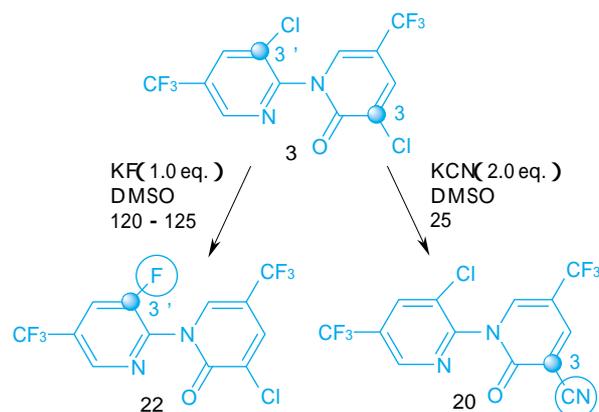
第15図 クロロピリジン類の置換反応



(2) 3-ハロピリドン誘導体3への求核置換反応

一方、化合物3とKFとの反応は、常圧下、120~125という比較的温和な条件にもかかわらず、フッ化物イオンが化合物3のピリジン環の3位で置換しており、これまで報告されている3-クロロピリジンの置換反応からは予想し得ない結果であった(第16図)。すなわちシアニドイオンの場合はピリドン側の塩素原子と置換した化合物20が、フッ化物イオンの場合は予想に反してピリジン側の塩素原子と置換した化合物22が得られた。この位置選択性は極めて意外な結果であり分子軌道計算を用いて説明できないか検討した。

第16図 求核剤KF、KCNによるそれぞれの生成物



(3) 分子軌道計算による解析

これら求核剤(KF、KCN)による反応生成物の違いを分子軌道計算AM1法にて検討した。まず化合物3の各原子上の電荷、HOMO、LUMO等の軌道エネルギー、電子密度、生成熱、フッ素原子またはシアノ基がそれぞれの反応点(3または3位炭素原子)で付加したMeisenheimer型中間体のエネルギー等を算出し、位置選択性を調べたが良好な相関は見られな

かった。またフッ化物イオンおよびシアン化物イオンが反応点(3 または3 位炭素原子)に接近する際に算出することができる振動エネルギーの考察も本反応を説明することができなかった。

そこで我々は、フッ化物イオンおよびシアン化物イオンがそれぞれ典型的な“硬い塩基”および“軟らかい塩基”であることに着目し、HSAB 原理(Hard, Soft, Acids and Bases)¹⁾による解析を試みた。すなわち“硬い塩基”であるフッ化物イオンは“硬い酸”に反応し、“軟らかい塩基”であるシアン化物イオンは“軟らかい酸”に反応すると仮定し、化合物3の2つの反応点(3 または3 位炭素原子)の相対的な硬さ、軟らかさを *ab initio* MO 計算により求めてみた。

Fleming らによって、

- ・より硬い酸は、より大きい正電荷(より小さい負電荷)を有し、LUMO の電子密度はより小さい。
- ・より軟らかい酸は、より小さい正電荷(より大きい負電荷)を有し、LUMO の電子密度はより大きい。

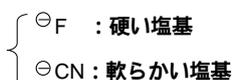
と報告されている¹²⁾。

したがってその指標として、化合物3の反応点である3 または3 位炭素原子の電荷情報(net charges 計算方法によりCHELPG 法およびMulliken 法の2種類がある) およびこれらの原子上におけるLUMO の最大電子密度(LUMO Density 最低被占軌道LUMO のローブの大きさ、求核剤の電子の受け入れ易さを表す)に注目した(第17 図)。結果を第6 表に示す。CHELPG 法およびMulliken 法の電荷ともどもピリジン環炭素原子3C 上の負電荷はピリドン環炭素原子3C 上のそれよりも小さいことが算出された。一方LUMO の最大電子密度の最大値については、ピリドン環炭素原子3C の周囲の方がピリジン環炭素原子3C の周囲よりも大きいことがわかった。

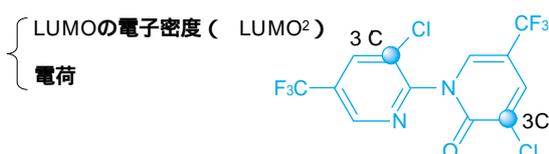
したがって、“より硬い塩基”であるフッ化物イオンは“より硬い酸”であるピリジン環炭素原子3C 上で反応が起こり、“より軟らかい塩基”であるシアン

第17 図 HSAB原理の利用

R. G. Pearson : *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 3533(1963)



G. Klopman : *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 223(1968)



第6 表 化合物3の *ab initio* MO 計算結果



ab initio MO Calculations { HF/6-31G* level
GAUSSIAN 94

	Net Charges		Maximum LUMO Density(LUMO ²)
	Mulliken	CHELPG	
3 C	-0.178	-0.232	2.26 × 10 ⁻⁴
3C	-0.303	-0.282	2.89 × 10 ⁻⁴

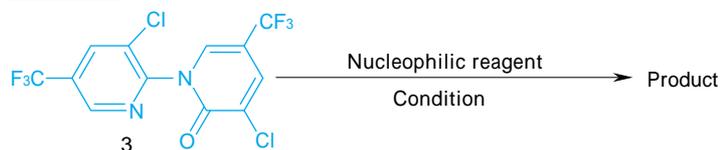
化物イオンは“より軟らかい酸”であるピリドン環炭素原子3C 上で反応が起こったと考えるとうまく説明できた。

(4) 他の求核剤との反応

フッ化物イオンとシアン化物イオンの化合物3に対する反応選択性はHSAB 原理により説明することができた。さらに我々は化合物3の両性求電子剤(ambident electrophile)としての可能性を検証するために、他の求核剤と化合物3の反応について検討を行った。用いた反応試剤は、硬い塩基としてナトリウムメトキシド(MeONa)およびH₂O、中間塩基として臭化ナトリウム(NaBr)、両性塩基としてスルフィン酸ナトリウム(PhSO₂Na)、軟らかい塩基としてヨウ化ナトリウム(NaI)およびナトリウムチオメトキシド(MeSNa)である。ナトリウムメトキシドおよびH₂Oの場合を除いて反応溶媒はDMFを使用した。その結果、ナトリウムチオメトキシドは予想通り3位の塩素原子がメチルチオ基で置換された化合物7が得られた(第7表、Run 1)。ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリウム、スルフィン酸ナトリウムおよびH₂Oの場合、未反応で、原料回収であった。一方、ナトリウムメトキシドの場合もピリジン環3Cまたはピリドン環3Cにて反応した生成物は得られず、ピリドン環のトリフルオロメチル基がメタノリシスを受けたエステル化合物等が得られた(第7表、Run 2)。

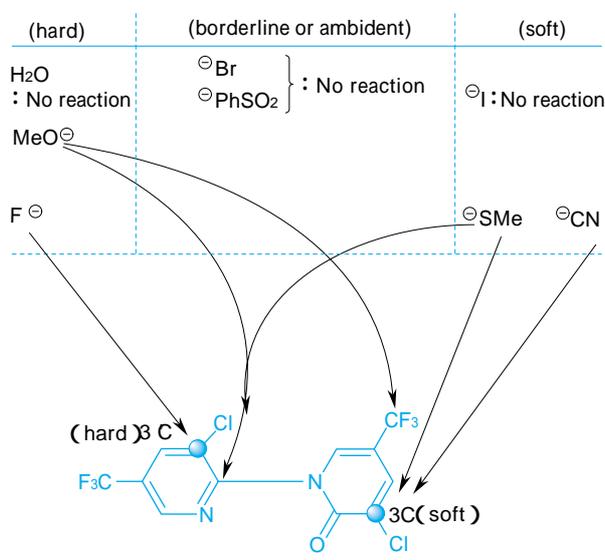
以上、化合物3と求核剤との反応を第18 図にまとめた。分子軌道計算により化合物3上の2つの反応点3Cおよび3Cの硬さ-軟らかさを求め、フッ化物イオンおよびシアン化物イオンの反応選択性の説明を試み、さらに種々の求核剤との反応を検討してきた。その結果、フッ化カリウム、シアン化カリウムおよびナトリウムチオメトキシドがこれら反応剤の硬さ-軟らかさに応じて反応生成物を与えたことになる。今後、特に両性求核剤の二つの反応点での生成物の確

第 7 表 他 の 求 核 剤 と 化 合 物 3 の 反 応

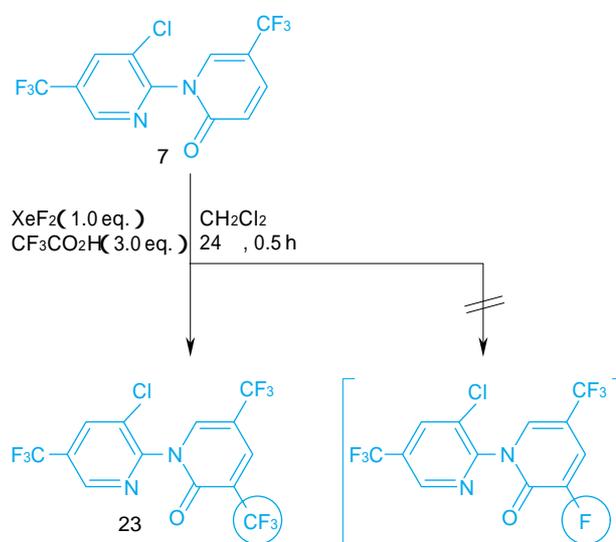


Run	Reagent	Conditions	Product
1	MeSNa (2.0 eq.)	THF 24, 0.5 h	
2	MeONa (3.0 eq.)	MeOH 24, 0.5 h	

第 18 図 求核剤との反応 まとめ



第 19 図 化 合 物 7 と ニ フ ッ 化 キ セ ノ ン - ト リ フ ル オ ロ 酢 酸 の 反 応



認やカウンターカチオン、溶媒の効果等の検討をさらに行う必要があるが、化合物 3 は、ある種の求核剤に対して両性求電子剤(ambident electrophile)であると言える。

2. 新規ペルフルオロアルキル化反応の発見¹³⁾

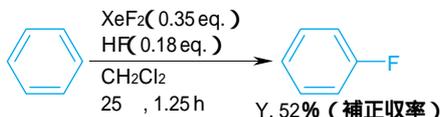
(1) フッ素化剤としての二フッ化キセノン(XeF₂)

先にも述べたように、化合物 7 を用いてピリドン環の 3 位への直接フッ素化反応を二フッ化キセノン(XeF₂)、酸触媒としてトリフルオロ酢酸(CF₃CO₂H)を用いて試みたところ、フッ素原子が 3 位に導入された化合物は全く得られず、実際に得られた化合物は意外にもピリドン環の 3 位にトリフルオロメチル基が導入された化合物 23 であった(第 19 図)。本トリフル

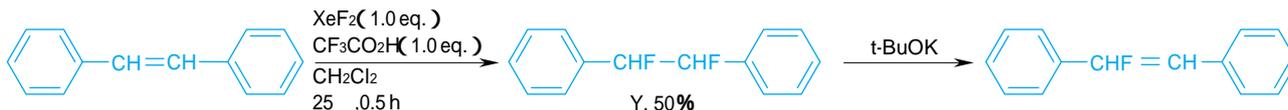
オロメチル化反応は、室温で反応が起こり 30 分で反応が完結した。ベンゼン環や複素環への直接トリフルオロメチル化反応は、いくつか報告(CF₃ラジカル法: CF₃I-h¹⁴⁾、TNS-Tf、CF₃アニオン法: CF₃I-Cu 等)されているが、二フッ化キセノン-トリフルオロ酢酸系によるトリフルオロメチル化反応は全く報告されておらず、このような室温下での直接トリフルオロメチル化反応は例を見ない。

二フッ化キセノンは無色の結晶で、湿気を絶てば長期間保存可能な比較的安定な化合物であり、芳香族化合物、オレフィン誘導体、エノール誘導体等のモノフルオロ化剤(場合によってはジフルオロ化剤)として使用されている。フェノール誘導体やエノール誘導体などの反応性の高い基質の場合を除いて、通

第20図 ニフッ化キセノンによるフッ素化



M. J. Shaw, H. H. Hyman and R. Filler : *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 6498(1970)



M. Zupan and A. Pollak : *Tetrahedron Lett.*, 12, 1015(1974)

常、無水フッ化水素、フッ化水素 - ピリジン、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、トリフルオロ酢酸等の酸触媒が必要である¹⁵⁾(第20図)。

(2) ニフッ化キセノンとトリフルオロ酢酸の推定反応機構

トリフルオロメチル体23が生成したことは、ニフッ化キセノン - トリフルオロ酢酸反応系において、トリフルオロメチルラジカルが発生し、これが反応種となった可能性が高い。Zupanらはオレフィンへのフッ素化反応にて、フッ素ラジカルやトリフルオロメチルラジカルの発生メカニズムを提案している¹⁶⁾。

トリフルオロメチルラジカル($\text{CF}_3\cdot$)の発生機構は以下のように考えられる。ニフッ化キセノン(XeF_2)とトリフルオロ酢酸($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)はキセノンのモノアセタート24またはビスアセタート25(24がさらに $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ と反応した)を生成する。両者とも爆発性の中体であり単離は困難であるが、その存在を裏付けるデータもある。アセタート24は安定な希ガスであるキセノン(Xe)、フッ素ラジカル($\text{F}\cdot$)およびトリフルオロアセトキシラジカル($\text{CF}_3\text{CO}_2\cdot$)にラジカル分解する。次いで $\text{CF}_3\text{CO}_2\cdot$ は安定な二酸化炭素

(CO_2)を放出して $\text{CF}_3\cdot$ が発生する。一方、ビスアセタート25も類似のラジカル分解を行い、この場合は $\text{F}\cdot$ を発生することなく $\text{CF}_3\cdot$ と CO_2 を生成する。この $\text{CF}_3\cdot$ が芳香環を攻撃してトリフルオロメチル化が進行する。なお、残る $\text{F}\cdot$ の挙動ははっきりとしないが、まず $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ から水素引き抜きを行い安定なフッ化水素(HF)と $\text{CF}_3\text{CO}_2\cdot$ を生成すると考えられる。また、溶媒や基質から水素引き抜きを行い HF となるか $\text{CF}_3\cdot$ と反応して CF_4 となるとも考えられる。従って、24は25に変化して反応が進行するという機構がもっとも妥当といえる。

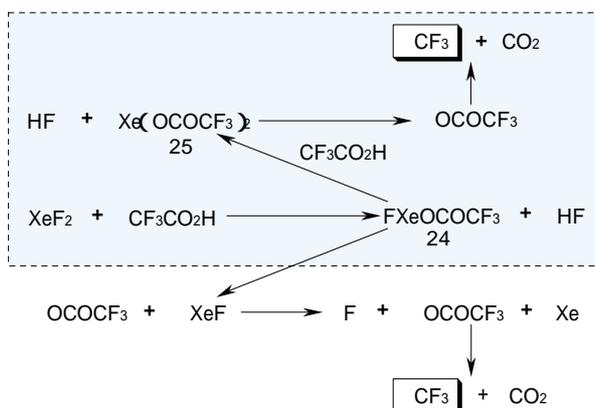
我々は第21図に示しているように、ニフッ化キセノン1モルに対して触媒量の添加で十分だったトリフルオロ酢酸を3モルも加えてしまった。すなわち、反応種としてトリフルオロメチルラジカルのみが発生し、化合物23が偶然生成するに至ったものと推定される。反応条件の調査を十分に行わずに実験したことが逆に新規な反応を見出すきっかけになった。

(3) ペルフルオロアルキル化反応

次にトリフルオロメチル基以外のペルフルオロアルキル基の導入は可能なのか、またピリドン環以外の芳香・複素環でもトリフルオロメチル化されるのかに注目し、この新しい反応の応用性を検討した。その結果、用いるカルボン酸については、ペルフルオロプロピオン酸($\text{C}_2\text{F}_5\text{CO}_2\text{H}$)やヘプタフルオロブタン酸($\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}_2\text{H}$)でも同様に反応が進行し、またハロゲン、エステル基等の適当な電子吸引基が置換されたベンゼン環やフラン環でも対応するペルフルオロアルキル基が容易に導入されることが判明した(第8表)。

ニフッ化キセノンは高価であるものの、新規なペルフルオロアルキル化された化合物が、温和で簡便な方法で容易に得られるという点で本反応の利用価値は高い。フッ素原子同様、ペルフルオロアルキル基(特にトリフルオロメチル基)の導入は、時として飛躍的な活性向上をもたらすことがあり、偶然に見つ

第21図 トリフルオロメチルラジカルの発生



A. Gregorcic and M. Zupan : *J. Org. Chem.*, 44, 4120(1979)

第 8 表 種々のペルフルオロアルキル化反応

Substrate		$\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}, 2\text{h}]{\text{XeF}_2, \text{RfCO}_2\text{H}}$		Rf - Product		*1 : ^{19}F NMR yield	*2 : GLC yield	*3 : Isolated yield
Run	Substrate	XeF ₂ (eq.)	Rf(CO ₂ H) (eq.)	Product	Isomer ratio	Yield(%)		
1		1.5	CF ₃ (2.0)					33* ¹
2A		2.0	CF ₃ (3.0)					72* ²
2B		↑	C ₂ F ₅ (3.0)					62* ²
2C		↑	C ₃ F ₇ (3.0)					55* ²
3		↑	CF ₃ (3.5)		a : b = 3 : 1			45* ³
4A		↑	CF ₃ (3.0)					52* ³
4B		↑	C ₂ F ₅ (3.0)					43* ³
5		↑	CF ₃ (3.0)		a : b = 1.5 : 1			47* ³
6		↑	↑		a : b : c = 8 : 1 : 4			53* ³
7		↑	C ₂ F ₅ (3.0)		a : b = 1.2 : 1			49* ³
8		↑	CF ₃ (3.0)		a : b = 1.2 : 1			33* ³
9A		1.1	↑					40* ³
9B		1.3	C ₂ F ₅ (1.5)					25* ³
10		2.0	C ₃ F ₇ (2.0)					33* ³

かった本反応はスクリーニング探索合成には極めて有効な手段となっている。

おわりに

“偶然に”得られた構造不明化合物の活性をきっかけに、新しい殺虫剤リード化合物ピリジルピリドン系骨格を発見したこと、このピリジルピリドン化

合物の種々の誘導体合成時に得られた選択的反応の解析や、“偶然に”得られたトリフルオロメチル誘導体からの新規ペルフルオロアルキル化反応への展開等について紹介してきた。化合物 3 および 20 は本系統の候補化合物として、多くの応用試験がこれまで検討されてきたが、種々の理由で開発は断念された。しかしこの一連の研究から得られた教訓は数多い。

- ・目的の生成物のみにとらわれず副生物の構造は可能な限り決める
- ・過去の文献知識にこだわらない
- ・目的以外にも目を向けられる余裕をもつ

この研究の原点は、“偶然に”得られた構造不明化合物である。現在、住友化学農業化学品研究所では、日常、行っている有機化学実験で得られた副生物を構造不明のいかに問わず、微量で農業活性を検定できるシステム(マイクロスクリーニング)をすでに確立し、実施している。これらを含めた多角的アプローチにより、今後、数多くの当社独自の新規剤が見出せるものと確信している。

なお本報告で、新規ペルフルオロアルキル化反応の研究については関西学院大学理学部田辺陽教授(1986年住友化学ご在籍)との共同研究であり、この場を借りて深く感謝いたします。

引用文献

- 1) R. Nishiyama, K. Fujikawa, T. Haga, T. Toki, and K. Nagatani : Japanese Patent 54061183 [79061183] 1979 ; Chem. Abstr., 90, 72070 (1979)
- 2) (a) N. Sakamoto, T. Ishiwatari, and N. Matsuo : *J. Pesticide Sci.*, 25, 373(2000) (b) N. Matsuo, N. Sakamoto, T. Yano, and T. Ishiwatari : Japanese Patent 3178964 [91178964]
- 3) K. Takeda, K. Hamamoto, and H. Tone : *J. Pharm. Soc. Jpn.*, 72, 1427(1952)
- 4) F. Ramirez and P. W. von Ostwalden : *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 156 - 160(1959)
- 5) N. I. Houpis, B. W. Choi, J. P. Reider, A. Molina, R. H. Churchill, E. J. Lynch, and P. R. Volante : *Tetrahedron Lett.*, 35(50), 9355 (1994)
- 6) B. W. Choi, N. I. Houpis, R. H. Churchill, A. Molina, E. J. Lynch, P. R. Volante, J. P. Reider, and O. A. King : *Tetrahedron Lett.*, 36(26), 4571(1995)
- 7) N. Matsuo and N. Sakamoto : Japanese Patent 532628[9332628]
- 8) N. Sakamoto, Y. Kurita, K. Yanagi, and N. Matsuo : *J. Org. Chem.*, 65, 1225(2000)
- 9) B. C. Uff, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky and C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, Vol. 2, Chapter 2.06, pp. 316(1984)
- 10) (a) K. Kumai, R. Seki, and A. Wada : Japanese Patent 4164068[92164068] (b) V. Balakrishnan and B. Rouge : EP Patent, EP 710649(1996) (c) R. E. Fernandes, B. Del, M. H. Krackov, and W. C. Pa : U.S. Patent, US 5315043(1992)
- 11) R. G. Pearson : *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3533 (1963)
- 12) (a) G. Klopman : *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 223 (1968) (b) J. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley & Sons, NY, pp. 34(1976)
- 13) Y. Tanabe, N. Matsuo, and N. Ohno : *J. Org. Chem.*, 53, 4582 (1988)
- 14) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, S. Murakami, and T. Nakano : *Chem. Pharm. Bull.*, 26, 1247(1978)
- 15) (a) M. Zupan and A. Pollak : *Tetrahedron Lett.*, 12, 1015(1974) (b) M. J. Shaw, H. H. Hyman and R. Filler : *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 6498(1970)
- 16) (a) J. J. Musher : *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 7371(1968) (b) A. Gregorcic and M. Zupan : *J. Org. Chem.*, 44, 4120 (1979)

PROFILE



坂本 典保
Noriyasu SAKAMOTO
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
主席研究員
理学博士



松尾 憲忠
Noritada MATSUO
住友化学工業株式会社
農業化学品研究所
リサーチフェロー
農学博士