

**日本農薬学会**  
**農薬科学研究成果報告書**  
 (平成 29 年度研究奨励金交付課題)

研究課題

新奇農薬デザインのツール：SF<sub>5</sub>化合物を簡便に作る方法の開発とその生物活性評価

筆頭研究者氏名 徳永恵津子

所属 名古屋工業大学大学院工学研究科

共同研究者名 (所属)

柴田哲男 (名古屋工業大学大学院工学研究科 教授)

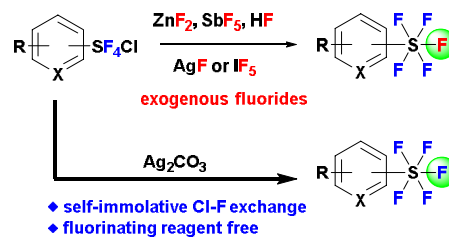
研究成果 (目的・方法・成果の順に概要を記載してください)

**研究目的：**欧米の農薬関連の学会に参加すると必ず、日本の農薬研究は実に独創的だと言われる。特徴的な化学構造を持つフルベンジアミド (日本農薬) やブラベクト (日産化学) の快進撃がその好例であろうと思われる。実際、二剤に対して、欧米では後追いで類似品開発に力を注いでいる状況にさえある。このように日本は、農薬研究の先端を牽引していると言える。日本の強みは、農薬デザインにあり、奇抜な化学構造 (有機化学) にある。しかしながら、このような奇抜なデザインは簡単に生まれるものではない。そこで私は、これまでに農薬としても医薬としても全く実績の無い新しい官能基、ペンタフルオロスルファニル (SF<sub>5</sub>) 基に着目した。SF<sub>5</sub> 基が生み出す強力な電子吸引性と高い脂溶性は、農薬候補物質の双極子を大きく変化させ、分子が持つタンパク質との相合作用を最大限まで引き出す。SF<sub>5</sub> 基が農薬開発を加速する「特効薬」になると考え、SF<sub>5</sub> 基を持つ物質群の合成研究に取り組む。さらに、より未開拓な官能基であるテトラフルオロスルファニル (SF<sub>4</sub>) 基を持つ物質群の合成法の開拓にも着手する。

**研究方法：1. SF<sub>5</sub> 基を持つピリジン類の新しい合成法の開発**

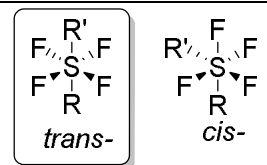
周知のように農薬は、構造中に複素環やフッ素を含む場合が多い。特にピリジンに CF<sub>3</sub> の付与したトリフルオロメチルピリジンの世界的需要は高い。例えば、トリフルオロメチルピリジンを主成分とする殺菌剤/殺ダニ剤フルアジナム (石原産業) 一つをとっても、国内だけ売上高約 26 億円という。従

って、SF<sub>5</sub> 基を持つ複素環素材、特にピリジン誘導体を製造出来れば、現在市場に出ているトリフルオロメチルピリジンを主成分とする物質が全て SF<sub>5</sub> 基ピリジンに取って代わる可能性は否定できない。このようなことから、私たちの研究グループでは、2016 年に SF<sub>5</sub> 基を持つピリジン類の合成に成功した。この手法は SF<sub>4</sub>Cl 基を持つピリジンを合成した後に、塩素 Cl をフッ素化試薬で SF<sub>5</sub> 基変換する手法である。しかしながら、この塩素フッ素変換反応は、用いる反応基質の置換様式や電子状態に大きな影響を受けるため簡単では無く、その都度、適切なフッ素化試薬を探索して用いる必要がある。そこでこの問題を解決すべく検討したところ、炭酸銀を用いる自壊型 SF<sub>5</sub> 合成法を見出した。驚くべきことに、この手法では、HF, AgF や IF<sub>5</sub> といったフッ素化剤を用いることなく塩素・フッ素交換反応が首尾良く進行する。この反応機構について、出発物質の ArSF<sub>4</sub>Cl 自身がフッ素化剤として作用する自壊型フッ素化反応機構を提唱した。そのため変換収率は最高 80% 程度にとどまる。

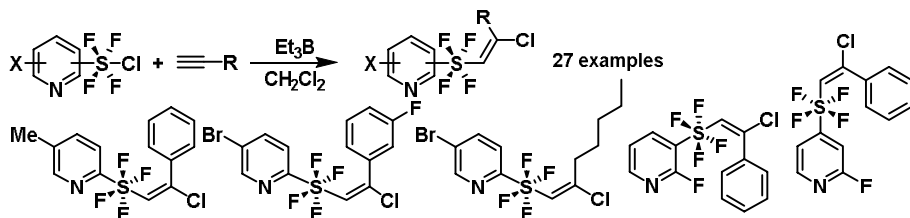


## 2. トランス型 SF<sub>4</sub>基を有するピリジン誘導体の合成法の開発

硫黄とフッ素が組み合わさったフッ素官能基は、硫黄の酸化度や結合するフッ素の数によって、反応性や物性に違いがある。テトラフルオロスルファニル基 (SF<sub>4</sub>基) は、4つのフッ素原子に起因した疎水効果、電子的効果、および立体的効果を示す。SF<sub>4</sub>基にはシス型、トランス型の二つの構造異性体が存在し、トランス型では独立した部位を非共役的にほぼ直線状に連結できるため、



、農薬候補化合物をはじめとする機能性分子の分子設計に多様性をもたらしることが可能である。そこでピリジン環に trans-SF<sub>4</sub>基が結合したピリジン

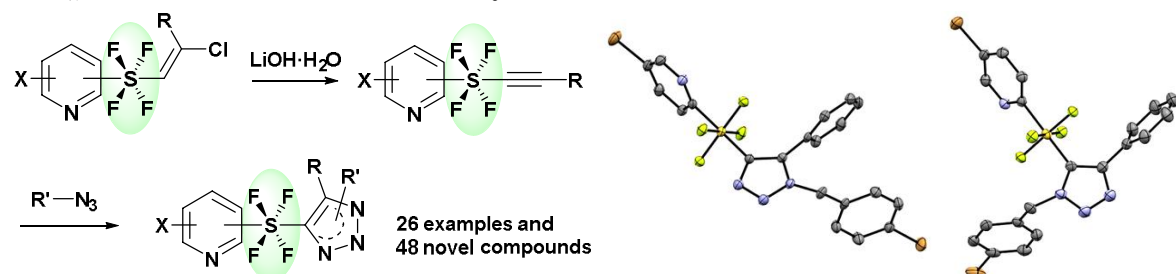


-trans-SF<sub>4</sub>類の合成を検討した。

ピリジン-SF<sub>4</sub>Cl に対し、Et<sub>3</sub>B を用いてアルキンとのラジカル付加反応を検討した。その結果、いずれの基質においても反応はうまく進行し、良好な収率で生成物を得ることに成功した。また、本反応はアルキンだけでなく、アルケンでも同様に付加反応が進行し、アルキル基が trans-SF<sub>4</sub>基に結合した飽和化合物を中程度の収率で得ることに成功した。

## 3. トランス型 SF<sub>4</sub>基で連結した複素環の合成：ピリジン-トリアゾール化合物の合成

農薬候補化合物としてピリジンと同様に汎用される骨格にイミダゾールやトリアゾールがある。そこで先に開発した手法を展開し、トランス型 SF<sub>4</sub>基で連結したピリジン-トリアゾール化合物の合成を検討し、成功した。まず、上記で得られた、トランス型 SF<sub>4</sub>基を有するアルケンピリジン誘導体に対して、水酸化リチウムで処理すると収率よくアルキン体を合成することが出来た。次にこのアルケンに対するクリック反応を種々検討した。反応は思うように進行しなかったが、最終的にトルエン中、触媒を用いずに高温で反応させることによって目的のトランス型ピリジン-SF<sub>4</sub>基-トリアゾール化合物を得ることに成功した。X線結晶構造解析の結果から、予測通り二つの複素環が SF<sub>4</sub>基により直線的に連結されていることが明らかとなった。



**研究成果：**これまで合成困難であった芳香族および複素環 SF<sub>3</sub>化合物や SF<sub>4</sub>化合物の合成に成功した。今後、農薬メーカー等共同研究へと展開させ農薬化学構造に組み込まれることを期待して研究を継続する。

### 発表論文

1. Cui, B.; Jia, S.; Tokunaga, E.; Saito, N.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12738-12741. **Inside Cover Picture** に採択
2. Das, P.; Takada, M.; Tokunaga, E.; Saito, N.; Shibata, N. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 719-724. **Front Cover** に採択
3. Das, P.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4803-4815 (Digest paper).
4. Das, P.; Niina, K.; Hiromura, T.; Tokunaga, E.; Saito, N.; Shibata, N. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 4931-4936.

**Front Cover** に採択

