

## 低価格農薬を実現する革新的生産プロセスの開発

プラットフォーム名：低価格農薬を実現する革新的生産プロセス研究開発プラットフォーム

コンソーシアム名：超効率的有機合成を駆使した農薬製造プロセスに関する研究コンソーシアム

研究代表機関名：日産化学株式会社

### 背景とわらい：

これまでバッチ法が主流であったファインケミカル製品の革新的な製造法として、近年、連続フロー法が注目を集めている。連続フロー法は、バッチ法では不可能であった精密な反応制御を可能とするだけでなく、装置のコンパクト化や作業の省力化、エネルギーコストの削減など多くのメリットがあるとされている。そこで、このパラダイムシフトを農薬原体の製法へと適用し、農薬において重要な低コスト化を図るべく、技術開発を行った。

### 成果の概要：

#### 成果 1

ある農薬原体の製造において鍵反応となるニトリル還元を、従来のバッチ法ではなく、連続フロー法の中でも特に効率的な、カラムフロー方式によって実施すべく技術開発を行った。

東京大学にて開発されたカラムフローニトリル水添は、固定化触媒を充填したカラムにニトリル基質溶液と水素を流すことによって選択的に生成物を得ることができる優れた方法である。本手法を開発ターゲットである農薬化合物に適用したところ、非常に効率よく反応することが分かった。これを基盤に、工場生産を見据えてスケールアップ検討に移行したところ、予期せぬ課題に直面した。カラムフロー水添においては、スケールアップの際、小スケール検討に比べ反応効率が低下してしまうのである。

本課題を分析した結果、カラム内径を拡大することで、カラム内部に偏流が起きたことが原因であると結論できた。これに対し集中的に検討した結果、気液 on/off 交互流通制御が有効であることを見出した。すなわち、基質溶液の流通を、x 秒 on、x 秒 off、x 秒 on、x 秒 off... と繰り返し、その間、水素ガスを逆の位相で交互に流す非定常の周期操作を行なうのである(図1)。これにより、全く制御しない場合(表1, entry 1)に較べて、反応収率を大幅に向上させることができた(entry 3)。本手法は他基質のニトリル水添や他官能基の水添にも適用可能であり、多くのファインケミカル製品に適用可能な汎用的スケールアップ手法として期待できる。

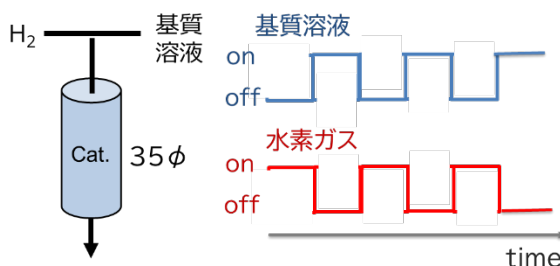
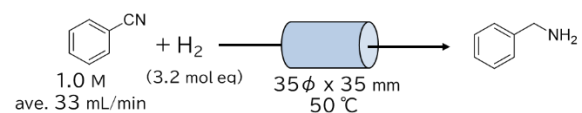


図1 気液on/off交互流通制御

表1 気液on/off交互流通制御による収率向上



制御法	LC (area %)		
	PhCN	BnNH <sub>2</sub>	Toluene
1 制御無	58	41	2
2 液on/off	29	71	n.d.
3 気液on/off	1	<b>99</b>	n.d.

## 成果2

ピラゾール誘導体を合成ターゲットに選定し、汎用性が高く独自性の高いルートを考案した。鍵となるビニリデンケトエステル化合物の合成法として、従来は過剰量の原料の使用と、高温条件が必要であったが、本研究では連続フロー法による固体触媒プロセスを開発できた。このビニリデンケトエステルの合成と連続フローピラゾール環化反応を組合せ、2連結フローによる高官能基化ピラゾール誘導体の合成法を開発した(参考文献 1)。両工程のスケールアップ検討を行い、各工程とも、最終目標である流量においてラボ同等以上の目的物収率を達成した。



写真1.

高官能基化ピラゾールフロー合成システム

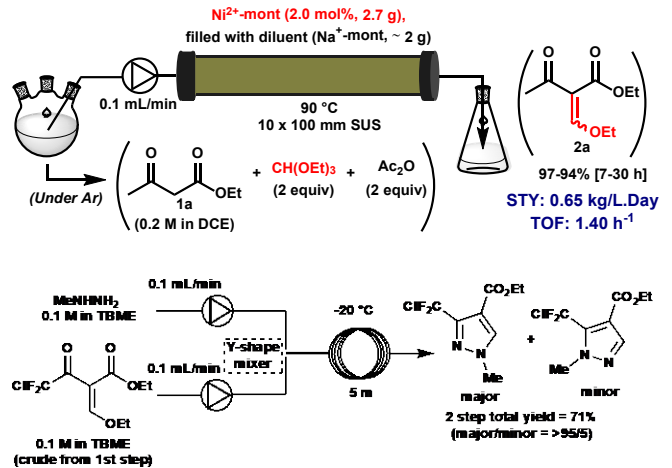


図2 高官能基化ピラゾールフロー合成結果

### 商品化と社会実装の構想:

成果 1: 農薬製造への適用検討を進めるとともに、その他ファインケミカル製品への応用を進める。加えて、本技術を産業界で広く活用できるよう技術普及に努める。

成果 2: 今回開発されたピラゾール誘導体制法を大量製造法として確立するため、更なる生産性向上に向けた開発を進める。また、今回開発した合成方法を広く産業界に活用してもらうべく技術普及に努める。

### 参考文献:

- (1) Toward Continuous-Flow Synthesis of Biologically Interesting Pyrazole Derivatives. Amrita Das, Haruro Ishitani, Shu Kobayashi, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2019**, 361(22), 5127-5132.

### 構成員名:

日産化学株式会社、富士フイルム株式会社、東京大学

### お問い合わせ先:

日産化学株式会社 物質科学研究所合成研究部 小沢征巳  
 (TEL 047-465-1114)