

日本曹達の除草剤開発 セトキシジムへの道

日本曹達株式会社
農業化学品事業部普及部

1. はじめに

日本曹達は、昭和 40 年代に各種ヒドロキサム酸誘導体の研究を進めた結果殺ダニ剤のベンゾメート（シトラゾン）の開発に成功した。これをさらに構造変換をする過程でイネ科雑草に選択的に活性をもつ系統を見だし、さらに検討を加え、まずアロキシジムを販売、ついでさらに活性が高くかつ作物に対する薬害が少ないセトキシジムに到達した。アロキシジム（クサガード）とセトキシジム（ナブ）は日本曹達が世界で初めて発明した全く新しいシクロヘキサンジオン系という構造を有するイネ科雑草に特異的に活性を示す除草剤となった。

2. ヒドロキサム酸誘導体からアロキシジム（クサガード）とセトキシジム（ナブ）への展開

ベンゾメートの開発研究のなか合成した数多くの化合物中に土壌処理試験でイネ科雑草に活性を示す化合物を見いだした。活性的には室内レベルで 5kg/ha 以上の薬量が必要であり、除草剤としてはまったく不十分な効力であったが、待ち望んでいたイネ科雑草に作用を示す化合物を見いだした（化合物Ⅱ）（図 1）。

化合物Ⅱの周辺合成を鋭意進めたが、それ以上の

進展は見られなかった。アルコキシアミノ基部分を残し、ピロン環に類縁のヘテロ環の導入を試みた結果（表 1）、茎葉処理試験でジメドン誘導体中にわずかながら高い活性を示す化合物が見いだされた（化合物Ⅲの基本骨格）。

化合物Ⅲの周辺化合物で茎葉処理による高い殺草活性を示す化学構造部分の最適条件が判明し、工業的製造法の検討等からアロキシジムを選抜し、ナトリウム塩として安定性を強化した。アロキシジムは 0.75 ～ 1 kg/ha で 1 年生イネ科雑草に卓効を示し、しかもその薬量では広葉の作物にまったく薬害がなく、作物の生育期に全面散布しイネ科雑草を防除することができた。

しかしながらアロキシジムは米国等で重要害草といわれているセイバンモロコシに効力が不十分であり、その防除には 4 kg/ha 以上を必要とし、経済的な面等からその使用は困難であった。そこで日本曹達研究員たちは、さらに多年生のイネ科雑草にも使用できる除草剤の開発を試みた。

ジメドン誘導体の置換基検討箇所として残されていた 5 位に各種の置換基を導入したところ環状アルキル基で比較的高い活性を認めたが、セイバンモロコシに不十分な活性であった（表 2）。イオウ原子を含んだアルキル基置換体には顕著な高い活性を見いだしたこと、酸素原子の場合には活性の向上は認

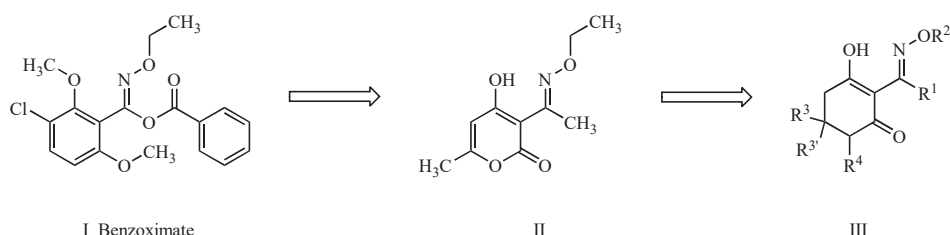


図 1. ベンゾメートから派生した化合物Ⅱ

表 1. 周辺合成物の除草効果

Chemical structure	X	<i>Digitaria adscendens</i> (メヒシバ)		<i>Echinochloa crus-galli</i> (イヌビエ)	
		0.25	1.0	0.25	1.0 ^{b)}
	O	0	1	0	1
	N-Me	0	0	0	0
	N-OEt	0	0	2	7
		0	1	1	3
		2	4	3	10
		3	10	8	10
		3	8	1	10
		1	6	1	10
		0	0	0	0
		5	10	8	10
		1	2	0	3
	O	0	0	0	0
	N-Me	0	3	0	3
	N-O allyl	9	10	10	10

^{a)} post-emergence treatment, 2 weeks after application.^{b)} application rate (kg/ha).

0: no effect, 10: total control.

められなかったことなどからイオウを含むアルキル基の分子内存在が1年生雑草と同時に多年生雑草のセイバンモロコシにも高い活性を示す重要な置換基と考えられたのでイオウを含む各種のアルキル基の導入を試みた結果、ほとんどの化合物が高い活性を示した(表3)。しかし5位以外への導入は活性を大きく低下させた(No. 27～29)。イオウ原子における酸化誘導体(No.21～26)は、酸化が進むにつ

れて活性は低下する傾向にあった。とくに優れた化合物について低薬量でアロキシジムの活性を比較した結果、冬雑草のスズメノテッポウ、野性エンバクには約4倍の効力差があり、セイバンモロコシにはさらに大きな効力差が認められた(No.7)。以上の研究より選抜された化合物中から、製剤面、合成面等の各種の試験検討がなされセトキシジム(No.12)が選抜された。

表 2. ジメドン誘導体に各種置換基を導入した化合物の除草効果

X	R ₁	<i>Digitaria adscendens</i> (メヒシバ)		<i>Sorghum halepense</i> ^{a)} (セイバンモロコシ)
		0.25	0.5 (kg/ha)	0.5 (kg/ha)
Me	Et	1	2	—
Pr	Pr	2	8	5
<i>i</i> -Pr	Et	2	5	2
<i>i</i> -Bu	Pr	0	4	1
<i>s</i> -Bu	Pr	3	10	4
Hex	Pr	1	5	1
◁	Pr	8	10	3
	Pr	2	10	4
C ₂ H ₄ I	Pr	0	2	0
COOMe	Pr	0	7	2
C ₂ H ₄ OMe	Pr	3	9	6
C ₂ H ₄ OEt	Pr	2	9	4
CH ₂ O-	Pr	3	7	2
CH ₂ SEt	Pr	10	10	7
C ₂ H ₄ SMe	Pr	10	10	8

^{a)} seedling.
0: no effect, 10: total control.

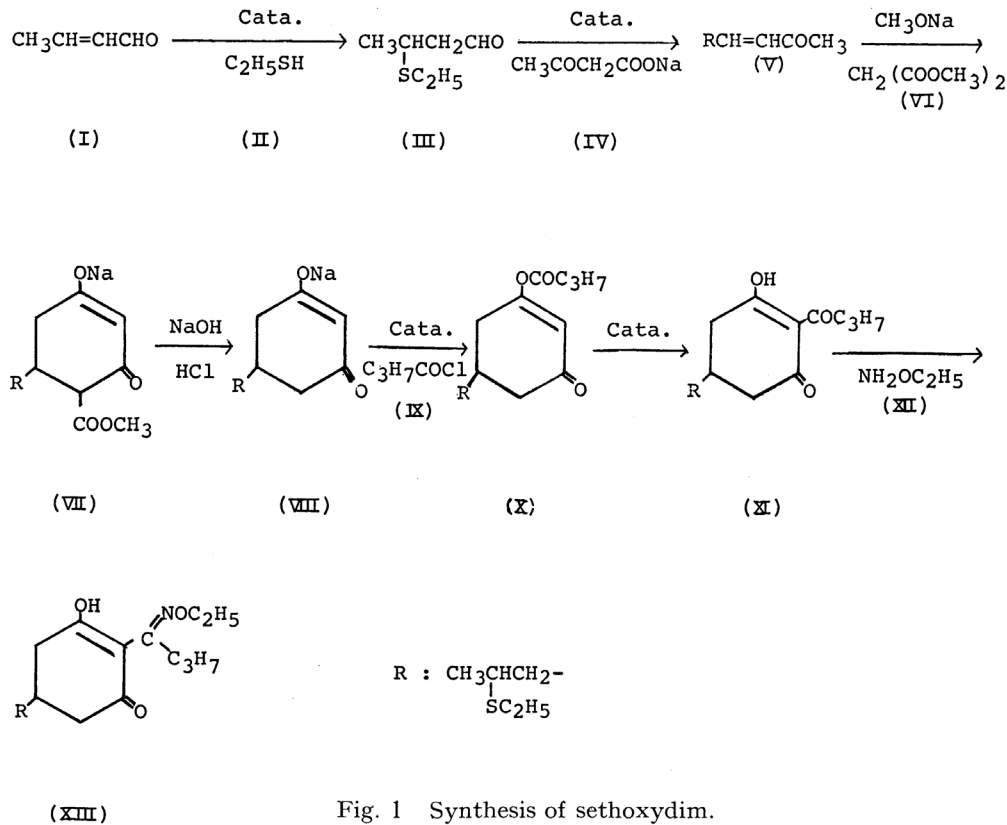
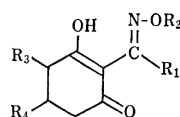


表 3. イオウを含む各種アルキル基を導入したジメドン誘導体の除草効果



No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Post-emergence treatments			
					<i>Digitaria adscendens</i> (メヒシバ)		<i>Avena sativa</i> (エンバク)	
					0.125	0.5	0.125	0.5 ^{a)}
1	Pr	allyl	H	C ₂ H ₄ SMe	9.5	10	9	10
2	Pr	allyl	H	C ₂ H ₄ SEt	7	10	4	10
3	Pr	allyl	H	C ₂ H ₄ SPr	10	10	10	10
4	Et	Et	H	C ₂ H ₄ SPr	9	10	10	10
5	Pr	allyl	H	C ₂ H ₄ SCH ₂ -<◯>	5	10	10	10
6	Et	Et	H	C ₂ H ₄ S-<◯>	9	10	10	10
7	Et	Et	H	C ₂ H ₄ S-<◯>-Cl	10	10	10	10
8	Et	Et	H	C ₂ H ₄ S-<◯>-Me	10	10	8	10
9	Et	Et	H	C ₂ H ₄ S-<◯>-Cl	4	7	5	9
10	Pr	allyl	H	CH(Me)CH ₂ SEt	9	10	7	10
11	Pr	allyl	H	CH ₂ CH(Me)SMe	10	10	8	10
12	Pr	Et	H	CH ₂ CH(Me)SEt	9	10	8	10
13	Et	Et	H	CH ₂ CH(Me)S-<◯>-Cl	9.5	10	9	10
14	Pr	allyl	H	CH ₂ SEt	6	10	3	9.5
15	Pr	allyl	H	CH ₂ S-<◯>	4	9	9.5	10
16	Pr	allyl	H	CH(Me)SMe	9	10	10	10
17	Pr	allyl	H	CH(Et)SEt	3	10	5	10
18	Pr	allyl	H	C(Me) ₂ SMe	9.5	10	10	10
19	Pr	allyl	H	C(Me) ₂ SEt	9.5	10	10	10
20	Et	Et	H	C(Me) ₂ S-<◯>-Cl	6	10	7	10
21	Pr	allyl	H	C ₂ H ₄ SOMe	9	10	7	10
22	Pr	allyl	H	C ₂ H ₄ SO ₂ Me	7	10	8	10
23	Et	Et	H	C ₂ H ₄ SO-<◯>-Cl	9	10	10	10
24	Et	Et	H	C ₂ H ₄ SO ₂ -<◯>-Cl	9	10	5	10
25	Pr	Et	H	CH ₂ CH(Me)SOEt	5	10	9	10
26	Pr	Et	H	CH ₂ CH(Me)SO ₂ Et	1	6	4	10
27	C ₂ H ₄ SEt	allyl	H	Me, Me	0	0	0	0
28	Et	CH ₂ SMe	H	<i>i</i> -Pr	0	2	0	2
29	Pr	allyl	CH ₂ SPr	H	0	5	0	4

^{a)} application rate (kg/ha).

0: no effect, 10: total control.

3. セトキシジム合成法

セトキシジムの合成ルートにはいくつかの方法が考えられるが、図2に示す合成ルートが工業的に有利であると考えられる。

(1) 6-エチルチオ-3-ヘプテン-2-オン (V) の合成

図2中の化合物 (I) と (II) を3級アミン触媒下に反応させることにより容易に得られる化合物 (III) を用いてビニルケトン (V) を合成した。既存の合成法は各種知られていたが原料が高価であったり、廃棄物問題、収率が低いなどのため工業的合成法としては得策とは考えられなかった。

そこで日本曹達合成研究員はビニルケトン (V) の化合物がアルカリ、酸および熱に不安定であることを見いだした。これらの条件を満足させる反応基質および触媒などを探索し、N-メチルヘキシルアミンの触媒下で 20 ~ 40℃ 程度の温和な条件下で反応させることにより、ビニルケトン (V) を収率良く得る方法を確立した。

(2) ナトリウム =5[2-(エチルチオ) プロピル]-3-オキソ-1-シクロヘキセン-1-オラ-ト (VIII) の合成

2,4-ジオキソシクロヘキサン-1-カルボン酸エステルの合成法としてはマイケル反応が一般的である。この反応を基に確立したアロキシジムの合成方法を

利用して目的とするナトリウム 5-[2-(エチルチオ)プロピル]-3-オキソ-1-シクロヘキセン-1-オラト (VIII) の中間体 (VII) を収率良く得た。このようにして得られたエステル (VII) はカセイソーダ等のアルカリにより容易に加水分解し、その後塩酸等の酸により脱炭酸し、ナトリウム 5-[2-(エチルチオ)プロピル]-3-オキソ-1-シクロヘキセン-1-オラト (VIII) を収率良く得た。

(3) 2-ブチリル-5-[2-(エチルチオ)プロピル]-3-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-オン (XI) の合成

2-アシル-3-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-オン類の合成法は既存の方法では低収率であった。

一方、日本曹達合成員はジメドンからアシルジメドンを合成する一連の研究において、中間体として (X) の化合物を経由することを見いだした。この知見を基にナトリウム 5-[2-(エチルチオ)プロピル]-3-オキソ-1-シクロヘキセン-1-オラト (VIII) から化合物 (X) を合成するアシル化反応と (X) から 2-ブチリル-5-[2-(エチルチオ)プロピル]-3-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-オン (XI) を合成する転位反応に分けて研究を行い、アシル化反応についてはピリジンのような求核触媒またはトリブチルアミンのような相間移動触媒を少量使用することにより含水系でもほぼ定量的に目的物を得た。また転位反応については、4N, N-ジメチルアミノピリジンのような超求核触媒下で反応することにより容易に目的物 2-ブチリル-5-[2-(エチルチオ)プロピル]-3-ヒドロキシ-2-シクロヘキセン-1-オン (XI) が得

られる。

(4) セトキシジム (XIII) の合成

セトキシジムはアロキシジムで開発されたアリル-オキシアミンの合成法に準じて容易に合成されるエトキシアミン (XII) と化合物 (XI) を 40 ~ 60℃ の温和な条件下で反応させることにより、高収率で得られる。

4. おわりに

アロキシジムからより高性能な除草剤セトキシジムの開発に向けた先達たちの情熱と努力の結果、チオファネート系殺菌剤 (トップジン) に続く「シクロヘキサジオン系除草剤 (ナブ・クサガード) の研究と開発」での第 31 回大河内記念賞の受賞となったと思います (写真 1)。

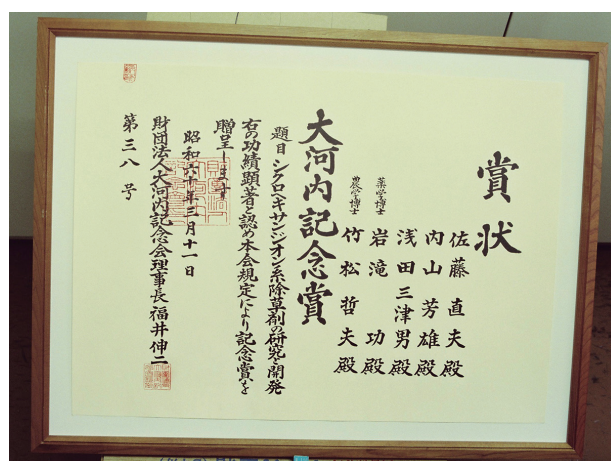


写真 1. 授与された賞状