

学会賞受賞論文

(業績賞)

除草剤ペントキサゾンの開発

平井憲次, 矢野智行*, 鶴飼貞行*, 吉村友喜*, 堀 正大*

相模中央化学研究所, * 科研製薬株式会社特薬部

Development of a Herbicide, Pentoxazone

Kenji HIRAI, Tomoyuki YANO,* Sadayuki UGAI,* Tomoki YOSHIMURA*
and Masahiro HORI*

Sagami Chemical Research Center, 4-4-1, Nishi-Ohnuma, Sagami-hara, Kanagawa 229-0012, Japan

*Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., 2-28-8, Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8650, Japan

はじめに

科研製薬(株)が開発したペントキサゾンは、移植水稻に極めて高い安全性を示し、一年生雑草のヒエおよび種々の広葉雑草に卓効を有する新規なオキサゾリジンジオン系の環状イミド型 Peroxidizing 除草剤である。ペントキサゾンは、1986年に(財)相模中央化学研究所で最初に発見され、その後、科研製薬(株)により移植水稻を対象に開発が進められ、1997年に日本で農薬登録が認可された。現在では単剤(ベクサー®)やスルホニルウレア系除草剤との混合剤(ザ・ワン®, スターボ®, ユートピア®), ならびにカヤツリ剤との混合剤(テマカット®, 草笛®, ショキニー®)など十数品目が販売されている。本稿ではペントキサゾンの研究の経緯, 合成, 構造活性相関, 除草特性, 安全性, 代謝分解および残留についてその概要を述べる。

研究の経緯

われわれは、ビクロゾリンに代表されるオキサゾリジンジオン系殺菌剤の構造変換による新しい殺菌剤の探索研究の中で、オキサゾリジン環5位にイソプロピリデン基を導入した3-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン誘導体(KPP-033)が種々の雑草に対して強力な殺草活性を有することを見出した(Fig. 1)。このものは、ジフェニルエーテル系除草剤やオキサジアゾンやクロロフタリムの様な環状イミド型除草剤とよく似た殺草スペクトルや薬害症状を示すことから、PPO 阻害剤であると推測することができ、新しい除草剤開発のためのリードとなる化合物であった。

そこで、新しい環状イミド型除草剤の開発を目指して、

オキサゾリジン環3位のベンゼン環上に様々な置換基を導入した新しいオキサゾリジンジオン誘導体を合成し、それらの除草活性を評価した。その結果、3-(5-置換オキシ-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン類が多く的一年生雑草と一部の禾本科雑草に強い除草活性を示すことを見出し、さらに作物選択性に関する観点から、移植水稻に最も高い安全性を示す3-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン(1a: ペントキサゾン, 開発コード番号: KPP-314)を選抜するに至った^{1,2)}。

合 成

1. 5-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン環の構築

ペントキサゾンの基本骨格でもあるオキサゾリジンジオン環は、イソシアネート類とグリコール酸エステル類との付加環化反応により容易に構築できるが、5位にイソプロピリデン基を有するオキサゾリジンジオン環の簡便な合成法は知られていなかった。われわれは、このアルキリデン基の簡便な導入方法について検討した結果、 β 位に二重結合を有する2-ヒドロキシ-3-メチル-3-ブテン酸エチル(3)を原料として用いることにより、置換フェニルイソシアネート(2)への付加および分子内環化反応とともに二重結合の異性化が同時に進行し、目的とする3-置換フェニル-5-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン類(1)を一段で合成できることを見出した(Scheme 1)^{1,2,3)}。このオキサゾリジンジオン環5位へのイソプロピリデン基の簡便な導入反応はペントキサゾン開発に繋がる鍵反応であっ

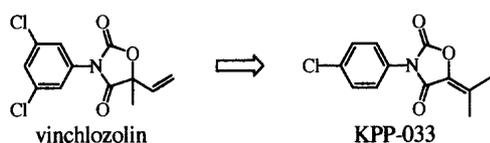
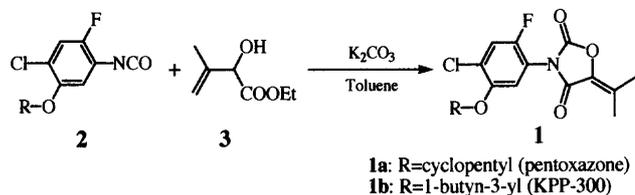


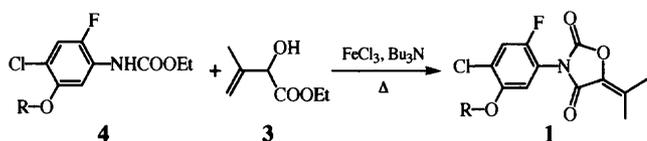
Fig. 1 Fungicidal oxazolidine derivative, vinchlozolin, and a prototype lead compound, KPP-033.



Scheme 1 Construction of 5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione ring by the reaction of substituted phenyl isocyanate (2) with 2-hydroxy-3-methyl-3-butenate (3).

た。

オキサゾリジンジオン環構築の第2の方法として、イソシアネートよりは反応性は劣るものの、化学反応的には等価と見なすことができる *N*-(置換フェニル)カルバミン酸エチル (4) と2-ヒドロキシ-3-メチル-3-ブテン酸エチル (3) との反応について検討した。その結果、両者の混合物を塩化鉄-アミン触媒系存在下に 190~195°C の高温に加熱することにより、アルコールの発生を伴いながら反応が進行し、目的とする1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン類 (1) を収率よく製造できることを見出した (Scheme 2)⁴⁾。この反応では、カルバミン酸エチル (4) は塩化鉄触媒による熱分解によりイソシアネートへと変換され、系中のブテン酸エチル (3) と反応して目的物を与えるものと考えられるが、一部はブテン酸エチル (3) とのエステル交換反応を経由して反応が進む可能性もあると考えられる。触媒としては数多くのルイス酸触媒の中でも塩化鉄、塩化亜鉛、塩化スズなどが有効であったが、特に活性に優れ安価な塩化鉄を選抜した。アミンは分子内環化反応を触媒していると考えられる。



Scheme 2 Construction of 5-isopropylidene-1,3-oxadiazone-2,4-dione ring by the reaction of *N*-(substituted phenyl)carbamate (4) with 2-hydroxy-3-methyl-3-butenate (3).

この第2の方法は、反応を無溶媒中で行うことができることから容積効率に優れていると共に、原料のカルバミン酸エチル (4) の製造に毒性の強いホスゲンを用いる必要が

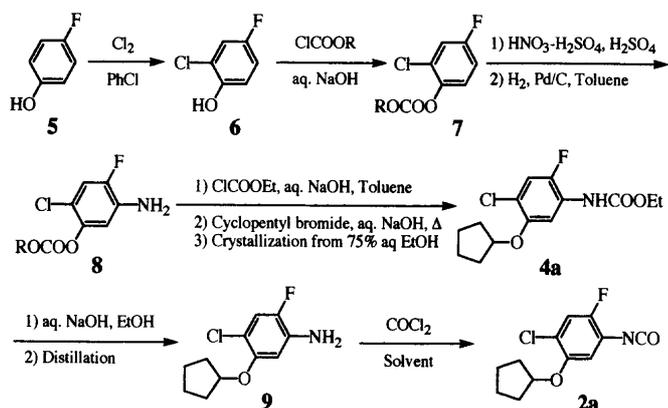
なく工業的製造法として有効である。

2. *N*-(置換フェニル)カルバミン酸エチルおよび置換フェニルイソシアネートの合成

ペントキサゾンのベンゼン環上の置換基は、2位および4位がフッ素および塩素原子、5位がシクロペンチルオキシ基であり、環状イミド系除草剤として典型的な置換形式である⁵⁾。4-フルオロフェノールを原料とするこのような置換形式の2,4-ジハロ-5-アルコキシアニリンやその誘導体であるイソシアネートやカルバミン酸エチルの合成では、塩素化、ニトロ化、ニトロ基の還元および *O*-アルキル化が必要不可欠な工程であり、これらの反応の位置選択性や収率向上のために水酸基やアミノ基の保護および脱離工程も必要となる。各工程の順序と保護基の種類によって様々なルートが考えられるが、Scheme 3には最終的に選択した最も効率のよい製造ルートを示した。

4-フルオロフェノール (5) の塩素化により得られる2-クロロ-4-フルオロフェノール (6) のベンゼン環メタ位を位置選択的にニトロ化するためには、水酸基を電子吸引性基により保護する必要がある。このための保護基としては種々の電子吸引性置換基^{6,7,8)}が提案されてきたが、ニトロ化の位置選択性、導入および脱離の容易さ、生成物の物性や安定性などから、エトキシカルボニル基やイソブチルオキシカルボニル基の様なアルコキシカルボニル基が適していることが判った。合成した2-クロロ-4-フルオロフェニル(エチル)カーボネート (7) は、通常の混酸あるいは発煙硝酸により位置選択的にメタ位をニトロ化することができた。このような芳香族ニトロ基は、還元鉄を用いる試薬還元、あるいはパラジウム炭素や酸化白金、ラネー・ニッケルを触媒とする接触水添により容易にアミノ基へと還元することができ、目的とするアニリン誘導体 (8) へと簡単に変換することができた。

全行程の中ではベンゼン環5位酸素原子上へのシクロペンチル基の導入が鍵となる工程であり、どの段階で導入するのが最も効率のよきを確認するために、種々検討した結果、Scheme 3に示したようにアミノ基上を保護した後にシクロペンチル化する方法が全ての点で好結果を与えた。すなわち、アミノ基をエチルカーバメートとして保護し、次いで5位の保護基を加水分解により脱保護し、得られたフェノールをシクロペンチル化することにより、目的とする *N*-(4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニル)カルバミン酸エチル (4a) を高収率で合成することができた。この一連の工程はワンポットで実施することができ、また生成物は含水アルコールから結晶化させることにより、極めて純度の高い目的物が得られることを見出した。このカルバミン酸エチル (4a) は前述の方法に従って2-ヒドロキシ-3-メチル-3-ブテン酸エチル (3) と反応させることにより、ペントキサゾンへと収率良く誘導することがで



Scheme 3 Synthetic route to substituted phenyl isocyanate (2a) via N-(substituted phenyl)carbamate (4a).

きる。また、カルバミン酸エチル(4a)は加水分解して4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロアニリン(9)とした後、ホスゲンで処理することにより、4-クロロ-5-シクロペンチルオキシ-2-フルオロフェニルイソシアネート(2a)へと容易に変換することができる。

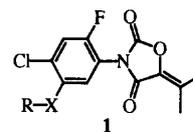
構造活性相関

種々合成した3-置換フェニル-5-アルキリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン類(1)の評価試験をもとに構造と活性の相関関係を調べた。オキサゾリジン環5位のイソプロピリデン基を他のアルキリデン基に変換した場合には、*sec*-ブチリデン基以外は活性の低下をもたらすことから、対称性の良いイソプロピリデン基を選抜した。また3位ベンゼン環上の置換基も活性に大きな影響を与え、中でも、ベンゼン環2位および4位のハロゲン原子、特に2位のフッ素原子が強力な除草活性の発現に効果的であり、さらに5位へのアルコキシ基の導入が活性増強に有効であった¹⁾。このような構造活性相関から選ばれた代表的な3-(5-アルコキシ-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-イソプロピリデン-1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン類(1)の除草活性をTable 1にまとめた。この表では、温室内における各化合物の25 g a.i./ha 薬量での雑草発生前土壌処理による除草活性とイネに対する薬害を示している。

表から明らかのように、カヤツリグサ、広葉雑草、コナギやホタルイに対してはいずれの化合物も25 g a.i./haの低薬量で優れた除草活性を示すが、ヒエに対する活性は、ベンゼン環5位酸素原子上の置換基Rの炭素数や種類に影響を受け、シクロアルキル基を含む二級アルキル基、アルケニル基あるいはアルキニル基の化合物に特に強い活性が認められた。特に1-ブチン-3-イル基を有する化合物(1b: KPP-300)が合成した化合物の中では最強の除草活性を示した。またベンゼン環5位の酸素原子を硫黄原子へ変換すると活性は低下する傾向にあった。

さらに注目すべきことには、イネに対する安全性もベン

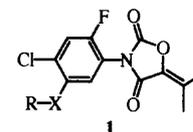
Table 1 Herbicidal activity of 3-(substituted phenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-diones (1) at pre-emergence application under flooded conditions in the greenhouse.



No.	Compound	R	X	Herbicidal Activity ^{a,b)}					
				Eo ^{c)}	Cd ^{d)}	Bl ^{e)}	Mv ^{f)}	Sj ^{g)}	Os ^{h)}
1c		CH ₃	O	3	10	10	8	1	0
1d		C ₂ H ₅	O	3	10	10	10	6	1
1e		(CH ₃) ₂ CH	O	10	10	10	10	9	0
1f		CH ₃ CH ₂ C(CH ₃)H	O	8	10	10	10	10	1
1g		CH ₃ CH ₂ C(C ₂ H ₅)H	O	6	10	10	10	9	0
1a		cyclo-C ₅ H ₉	O	10	10	10	10	10	0
1h		cyclo-C ₅ H ₉	S	10	10	10	10	9	0
1i		cyclo-C ₆ H ₁₁	O	10	10	10	10	8	0
1j		H ₂ C=CHCH ₂	O	8	10	10	10	9	0
1k		HC=CCH ₂	O	10	10	10	10	10	3
1l		HC=CCH ₂	S	10	10	10	10	10	0
1b		HC=CC(CH ₃)H	O	10	10	10	10	10	2

^{a)} DAT: 14 days; Rating scale: 0 (no weed control or crop injury) ~ 10 (complete kill of weed and crop). ^{b)} Dosage: 25 g a.i./ha. ^{c)} Eo: *Echinochloa oryzicola*. ^{d)} Cd: *Cyperus difformis*. ^{e)} Bl: Broadleaf weeds. ^{f)} Mv: *Monochoria vaginalis*. ^{g)} Sj: *Scirpus juncoides*. ^{h)} Os: *Oryza sativa*.

Table 2 Selectivity of 3-(substituted phenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-diones (1) between rice and barnyardgrass at pre- and post-emergence application under flooded conditions in the greenhouse.



No.	Compound	R	X	Phytotoxicity ^{a)}		Activity ^{b)}	
				ED ₁₀ -Os ^{c)}	Activity ^{b)}	ED ₉₀ -Eo ^{d)}	Activity ^{b)}
				pre ^{e)}	post ^{e)}	pre	post
1e		(CH ₃) ₂ CH	O	100	150	25	25
1a		cyclo-C ₅ H ₉	O	200	400	12.5	25
1h		cyclo-C ₅ H ₉	S	200	800	25	100
1i		cyclo-C ₆ H ₁₁	O	200	200	25	25
1j		H ₂ C=CHCH ₂	O	50	100	50	100
1k		HC=CCH ₂	O	6.25	25	3.13	12.5
1l		HC=CCH ₂	S	50	200	12.5	100
1b		HC=CC(CH ₃)H	O	6.25	12.5	1.56	6.25

^{a)} Phytotoxicity (ED₁₀-Os): Dosage (g a.i./ha) giving 10% injury to Os.

^{b)} Activity (ED₉₀-Eo): Dosage (g a.i./ha) giving 90% damage to Eo. ^{c)}

Os: *Oryza sativa*. ^{d)} Eo: *Echinochloa oryzicola*. ^{e)} DAT: 14 days.

ゼン環5位の置換基に大きな影響を受け、置換基Rとしてシクロアルキル基を導入した化合物がイネに対して優れた選択性を示すことが判った。Table 2には、ベンゼン環5位

に代表的な置換基を有する1,3-オキサゾリジン-2,4-ジオン類(1)の雑草発生前および発生後処理におけるヒエに対する活性(ED₉₀-Eo)とイネに対する薬害(ED₁₀-Os)を調査した結果をまとめた。例えば、ヒエに高い活性を示す**1b**(ED₉₀-Eo: 1.56~6.25 g a.i./ha)は、非常に低い薬量においてもイネに対して強い褐変薬害を示し(ED₁₀-Os: 6.25~12.5 g a.i./ha)、その選択性指数ED₁₀-Os/ED₉₀-Eoは2~4と低く、水稻用除草剤としての開発は困難であった。一方、シクロアルキル基を導入した誘導体(1a, 1i)はヒエに対して強い活性を示し(ED₉₀-Eo: 12.5~25 g a.i./ha)、イネに対しては高い安全性を示した(ED₁₀-Os: 200~400 g a.i./ha)。中でも特に優れた選択性指数(ED₁₀-Os/ED₉₀-Eo: 16)を示す**1a**を開発コード番号: KPP-314として開発を進めることに決定した¹⁾。

名称・性状および物性

一般名: ペントキサゾン (pentoxazone)

商品名: ベクサー® (Wechser®), ザ・ワン® (The・One®), スターボ® (Starbo®)・ユートピア® (Utopia®), テマカット®, 草笛®, ショキニー®, 草闘力®, トップガン®

試験名: KPP-314

化学名: 3-(4-chloro-5-cyclopentyloxy-2-fluorophenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione

分子式: C₁₇H₁₇ClFNO₄

分子量: 353.78

外 観: 無臭の白色結晶性粉末

融 点: 104°C

密 度: 1.418 g/ml (25°C)

蒸気圧: <1.11×10⁻⁵ Pa (25°C)

水溶解度: 0.216 ppm (25°C)

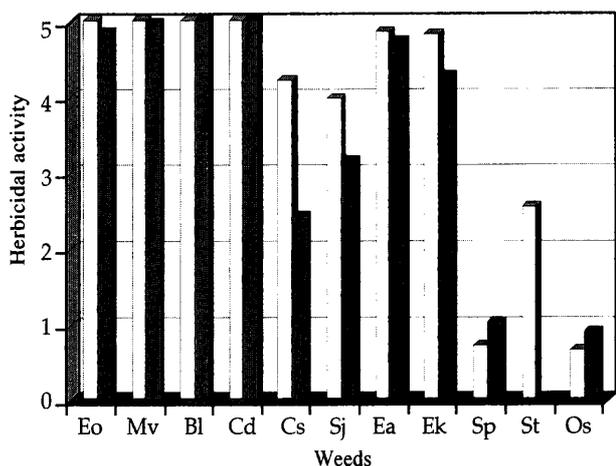
分配係数: log P_{ow}=4.66 (25°C)

ペントキサゾンの除草特性

1. 殺草スペクトル

ペントキサゾンを移植前4日処理(ヒエ発生前)と移植後3日処理(ヒエ発生始期)した屋外試験における主な水田雑草に対する除草効果をFig. 2に示した。

本剤は0.45 kg a.i./haの薬量でタイヌビエやコナギ、広葉雑草、タマガヤツリのような小粒種子の一年生雑草に対して極めて高い活性を示し、しかもオモダカ科以外の多年生カヤツリグサ科草種に対しても強い抑草効果を示した。特に本剤は難防除雑草のクログワイに対しては30日間はその生育を強く抑制することが判った。また、処理時期の相違による除草活性を比較すると、ヒエ発生前(-4)に処理した場合の活性がほとんどの試験雑草に対して優れていた。特にこの傾向はカヤツリグサ科雑草に対して顕著に観



□: Pre-emergence (-4), ■: Early post-emergence (+3); Dosage: 0.45 kg a.i./ha (8.6% flowable); DAT: 30 days for herbicidal activities against weeds and 14 days for rice injury; Rating scale: 0 (no effect) to 5 (completely killed); Eo: *Echinochloa oryzicola*, Mv: *Monochoria vaginalis*, Bl: Broadleaf weeds, Cd: *Cyperus difformis*, Cs: *Cyperus serotinus*, Sj: *Scirpus juncooides*, Ea: *Eleocharis acicularis*, Ek: *Eleocharis kuroguwai*, Sp: *Sagittaria pygmaea*, St: *Sagittaria trifolia*, Os: *Oryza sativa*.

Fig. 2 Weed spectrum of pentoxazone with pre- and early post-emergence application.

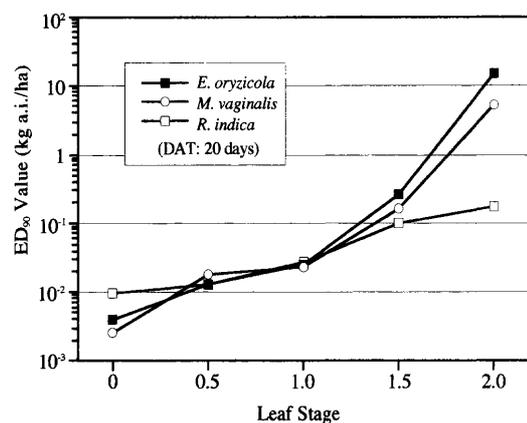


Fig. 3 Herbicidal activity of pentoxazone at various leaf stages against *E. oryzicola*, *M. vaginalis* and *R. indica*.

測された。これらの試験結果から、ペントキサゾンは雑草の発生初期に処理することにより、多くの一年生雑草と一部の多年生雑草に対して高い除草活性を示すことが判った⁹⁾。

2. 葉齢が活性に及ぼす影響

タイヌビエ、コナギおよびキカシグサの0~2.0葉期における90%阻害薬量(ED₉₀: g a.i./ha)をFig. 3に示した。0葉期処理におけるED₉₀はいずれの草種に対しても10 g a.i./ha以下と極めて低く、1.0葉期処理においても、約25 g a.i./haの低濃度でも3草種に対して有効であった。1.5葉期以上での処理では、特に2.0葉期のタイヌビエとコナギに対しては活性は急激に低下した。従って、本剤は1.0葉期以下の発生初期で処理することが、雑草を防除する上で最も効果的であることが判った⁹⁾。

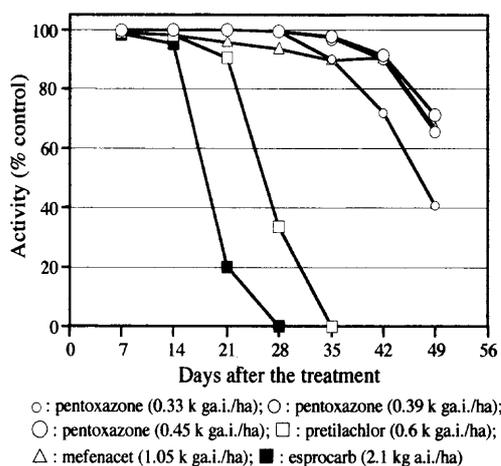


Fig. 4 Residual activity of pentoxazone and other herbicides against *E. oryzicola*.

3. 残効性

ペントキサゾン を 0.33, 0.39 及び 0.45 kg a.i./ha の薬量で土壌表面処理した場合のタイヌビエに対する残効性を市販対照薬剤の結果と併せて示した (Fig. 4). ペントキサゾンは 0.39 kg a.i./ha 以上の薬量で処理した場合, 薬剤処理 42 日後に播種されたタイヌビエを 90%以上枯殺できる. このことは水稲移植前処理や田植同時処理のような早期処理において 6 週間以上の長期間にわたりヒエの発生を抑制できるものであり, 本剤の大きな特長の 1 つである. これは本化合物が強い土壌吸着性と低い水溶解性を持つことにより, 処理された本剤が土壌表層に安定した処理層を形成した後は, 過漏水やオーバーフロー等の垂直または水平方向の水の動きに伴う薬剤の移動が小さいことも, 安定した効力が長期間維持される一要因と考えられる⁹⁾.

4. スルホニルウレア系除草剤抵抗性雑草に対する効果

近年, ALS 阻害剤であるスルホニルウレア系除草剤 (SU 剤) を含む混合剤を多用してきた水田に, アゼナ, アメリカアゼナ, タケトアゼナ, アゼトウガラシ, イヌホトカイ, ミゾハコベなどの SU 剤抵抗性雑草の発生が認められ, さらにその種類や分布域は徐々に拡大する傾向にある. 作用機構の異なるペントキサゾンはタイヌビエを含む多くの水田一年生雑草等に高い除草効果を示すばかりでなく, SU 剤抵抗性雑草に対しても優れた防除効果を示す^{10,11)}. Table 3 には SU 剤抵抗性タケトアゼナおよびアメリカアゼナに対する本剤の除草効果を示した. ペントキサゾンは, 雑草発生初期に処理することにより, これら抵抗性アゼナの発生を処理後 6 週に至っても完全に抑えることができる. また SU 剤抵抗性のヒナガヤツリやミズアオイに対しても高い除草効果を示し, 本剤は SU 剤抵抗性雑草の防除に有効な剤であることが確認されている.

5. 作用機構

ペントキサゾンは, 環状イミド系除草剤やジフェニル

Table 3 Herbicidal activity of pentoxazone against SU-resistant and -sensitive *Lindernia dubia*.^{a)}

Dose g a.i./ha	R-LddP ^{b)}			S-LddP		
	0-L	1-L	2.5-L	0-L	1-L	2.5-L
30	100	80	68	100	95	40
50	100	98	72	100	90	80
150	100	98	83	100	98	90
390	100	99	88	100	99	83

Dose g a.i./ha	R-LdmP ^{c)}			S-LdmP		
	0-L	1-L	2.5-L	0-L	1-L	2.5-L
30	100	89	60	100	83	60
50	100	93	75	100	96	75
150	100	99	75	100	99	78
390	100	99	83	100	99	90

^{a)} pentoxazone (2.9% wp), DAT: 20 days, Rating scale: 0 (no effect) ~ 100 (completely killed), L: Leaf stage. ^{b)} LddP: *Lindernia dubia* var. *dubia* Pennell. ^{c)} LdmP: *Lindernia dubia* var. *major* Pennell.

Table 4 Influence of pentoxazone on cell growth, chlorophyll content and ethane formation in autotrophic *Scenedesmus acutus* cells after a 16 hr incubation in the light.

Compounds (10 ⁻⁵ M)	Growth [μL pcv/mL]	Chlorophyll	Ethane
		content [μg/mL pcv]	formation [nmol/mL pcv]
pentoxazone (1a)	2.0	3.19	12.30
KPP-300 (1b)	2.0	3.06	17.65
chlorophthalim	2.6	4.90	12.02
Control	2.8	7.45	0.20

エーテル系除草剤と同様にクロロフィル合成系におけるプロトポルフィリノーゲン-IX オキシダーゼ (PPO) 活性を阻害することが確認された^{12,13,14)}. この阻害によって最終的には光増感作用を持つプロトポルフィリン IX (Proto IX) が蓄積し, 光存在下で Proto IX の関与によって発生した一重項酸素が生体膜成分である脂質を酸化的に分解することによって膜の破壊 (Peroxidizing 作用) が生じ, 光合成色素であるクロロフィルやカロチノイドが漏出し, 植物体は枯死に至ると考えられる. Table 4 には, 単細胞緑藻 *Scenedesmus acutus* を用いた系におけるペントキサゾンと関連化合物のクロロフィルの生育濃度とエタンの発生量を示した. この表から明らかなように, ペントキサゾンはクロロフィルの生育を有効に阻害するとともに, 生体膜が過酸化的に破壊されて発生したと考えられるエタンの生成が認められることより, 明らかに PPO 阻害剤であり, Peroxidizing 除草剤であると言える.

ペントキサゾンの安全性¹⁵⁾

1. 人畜毒性

ペントキサゾン原体および製剤は哺乳動物に対していずれの暴露経路によっても急性毒性は低く, 刺激性や皮膚感

Table 5 Toxicological data of pentoxazone.

Study	Animal	Results
Acute oral	Rat	LD ₅₀ : >5000 mg/kg (♂♀)
	Mouse	LD ₅₀ : >5000 mg/kg (♂♀)
	Rat	LD ₅₀ : >5000 mg/kg (♂♀) ^{a)}
	Rat	LD ₅₀ : >5000 mg/kg (♂♀) ^{b)}
Acute dermal	Rat	LD ₅₀ : >2000 mg/kg (♂♀)
Acute inhalation	Rat	LD ₅₀ : >5100 mg/m ³ (♂♀)
Eye irritation	Rabbit	Non-irritant ^{a)}
Dermal irritation	Rabbit	Non-irritant ^{a)}
Dermal sensitization	Guinea pig	Slightly sensitive
	Guinea pig	Negative ^{a)}
Teratology	Mouse, Rat	Not teratogenic
Mutagenicity	<i>in vitro</i>	Negative

^{a)} 8.6% flowable. ^{b)} 1.5% granule.

Table 6 Ecotoxicology of pentoxazone.

Study	Animal	Results
Aquatic animals	Carp	TLm: 22 ppm (96 h)
	Water flea	TLm: >100 ppm (24 h)
Beneficial insects	Silkworm	LC ₅₀ : >800 ppm (48 h)
	Honey bee	LD ₅₀ : >458.5 ppm (96 h)
	Spider	LC ₅₀ : >9 ppm (5 d)
Soil organism	Earthworm	LC ₅₀ : >851 ppm/dry soil (14 d)
Birds	Japanese quail	LD ₅₀ : >2250 mg/kg (♂♀)

作性もあっても極めて軽度であり、普通物に相当する。慢性毒性、発癌性、繁殖への影響および催奇形性や変異原性の試験でも安全性に問題はないと確認された (Table 5)。

2. 環境生物に及ぼす影響

ペントキサゾンは鳥類、魚介類や有用昆虫等に対しても毒性は弱く、調査したいずれの環境生物に対しても通常の使用では悪影響を及ぼすおそれは無かった (Table 6)。

3. 代謝分解および残留

¹⁴C 標識ペントキサゾンをラットに経口投与した結果、排泄は速やかであり、投与後 72 時間以内に大部分が代謝・排泄された。移植水稻への処理では、地上部への移行はほとんどみられなかった。ペントキサゾンは動物体内、植物中および土壌中でオキサゾリジンジオン環およびアミド結合の加水分解、アルキル鎖の酸化、シクロペンチルの酸化および脱シクロペンチル化等を受けて容易に代謝され、さらに植物および土壌中ではこれらの代謝分解物は無機化されて炭酸ガスにまで分解された。また、動物体内では各種の抱合体を形成した。移植水稻における作物残留試験の結果、玄米および稲わら中にペントキサゾンは検出されなかった。また、水田圃場における土壌中半減期は 10~40 日であった。

おわりに

ペントキサゾンはヒエならびに広葉雑草に対する優れた効果と移植水稻に対する高い選択性を示し、移植前、同時

さらには移植後処理のいずれでも使用できる除草剤である。本剤は毒性かつ作物残留性の懸念がないので人畜に対して極めて安全性が高い。また強い土壌吸着性や低い水溶性など優れた物理化学的性質を有することより、環境中での水平および垂直移動が少なく、かつ水田土壌あるいは水中では急速な代謝分解性を示すことから環境中での濃度が極めて低い。このため、魚介類や有用昆虫などの環境生物に対しても安全性が高く、環境に与える負荷が小さい環境保全型の除草剤といえる。

ペントキサゾンの開発を振り返ってみると、初期探索研究においては、イソプロピリデン基の簡便な導入法の発見がそのまま新規性の高い基本構造構築法の開発に繋がった点、生物試験における症状の的確な観察から PPO 阻害剤である可能性を確信して構造展開を図れた点、さらに活性の強さよりも水稻に対する選択性を重視して探索を展開した点などが好結果に結びつけることができた要因と思われる。実用場面での探索では、除草剤としての効力や殺草スペクトルにおける特長や物理化学的な特質は勿論、本剤が持つ弱点や問題点をも的確に把握し、高望みすることなく、その長所を十二分に生かせる使用場面を迫及することによって、既存剤との差別化を図ることができたものと思われる。ペントキサゾンは現在、日本における水稻用除草剤として、単剤と混剤合せて 21 剤が登録されるに至っているが、SU 剤抵抗性雑草に対しても卓効を示すことから、その市場は今後も拡大すると予想される。ペントキサゾンの普及により農業生産現場での雑草防除の関心を高め、我が国の環境保全型農業の進展と食糧増産に貢献できるよう、さらなる努力を続ける所存である。

最後にペントキサゾンの開発上市にあたり、ご指導とご支援を賜りました大学、国立試験場ならびに日本植物調節剤研究協会の諸先生方に厚くお礼申し上げます。また本剤の開発にあたり、ご指導賜りました全国農業協同組合連合会農業研究部の皆様に深く感謝いたします。さらに、本剤は著者らの研究のみならず、多くの方々のご支援とご協力により開発できたものであり、この場をかりて心よりお礼申し上げます。

引用文献

- 1) K. Hirai, T. Yano, T. Matsukawa, S. Ugai, S. Nagato & M. Hori: *J. Pesticide Sci.* **24**, 156 (1999)
- 2) K. Hirai, T. Yano, E. Ejiri, K. Aizawa, M. Yamashita, K. Shikakura, S. Nagato, S. Ugai, T. Taguchi, H. Hirose, A. Fujita & H. Sato: Abstract of 17th Annual Meeting of Pesticide Science Society of Japan, pp.46-48 (1992)
- 3) K. Hirai, T. Fuchikami, A. Murata, H. Hirose, M. Yokota & S. Nagato: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho.* JP 62-167713 and JP 62-174065 (1987)
- 4) K. Hirai, K. Masuda, T. Yano, T. Matsukawa, K. Imai, T. Yoshii & T. Mouri: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho.* JP 08-295679 (1996)
- 5) K. Hirai: "Structural Evolution and Synthesis of Diphenyl

- Ethers, Cyclic Imides and Related Compounds," in "Peroxidizing Herbicides," eds. by P. Böger & K. Wakabayashi, Springer-Verlag, pp.15-71, 1999
- 6) E. Nagano, S. Hashimoto, R. Yoshida, H. Matsumoto & K. Kamoshita (Sumitomo Chemical Co., Ltd.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho. JP 58-79960 and JP 58-79961 (1983)
 - 7) K. Hirai, T. Yano, M. Yamashita, E. Ejiri, T. Tateno & K. Aizawa (Sagami Chemical Research Center & Kaken Pharm. Co., Ltd.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho. JP 05-17411 (1993)
 - 8) H. Ooyama & T. Shimozone (Hokko Chemical Co., Ltd.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho. JP 63-41448 (1988)
 - 9) S. Ugai, O. Yamada, T. Ueda, T. Yano, K. Hirai & M. Hori: *J. Pesticide Sci.* in contribution
 - 10) T. Ueda, S. Ugai, M. Hori & K. Hirai: *Weed Res., Jpn.* **40** Supplement I, 150 (1995)
 - 11) K. Itho: Abstract of 25th Annual Meeting of Pesticide Science Society of Japan, p. 25 (2000)
 - 12) H. Kohno, K. Hirai, M. Hori, Y. Sato, P. Böger & K. Wakabayashi: *Z. Naturforsch.* **48c**, 334 (1993)
 - 13) T. Ueda, S. Ugai, M. Hori & K. Hirai: *Weed Res., Jpn.* **41** Supplement I, 10 (1996)
 - 14) T. Ueda, S. Ugai & S. Kishi: *J. Weed Sci, Technol.* **44** Supplement, 304 (1999)
 - 15) T. Yoshimura: *Nouyaku Jihou*, 47 (1998)

略歴

平井憲次

生年月日：1953年3月20日

最終学歴：東京工業大学総合理工学研究科大学院後期課程

趣味：サッカー, ゴルフ

矢野智行

生年月日：1965年8月28日

最終学歴：広島大学大学院理学研究科修士課程

趣味：サッカー, 園芸

鶴飼貞行

生年月日：1961年8月22日

最終学歴：愛媛大学大学院農学研究科修士課程

趣味：トンボの研究, チェロ, ピアノ

吉村友喜

生年月日：1951年2月3日

最終学歴：宮崎大学大学院農学研究科修士課程

趣味：料理

堀 正大

生年月日：1945年2月22日

最終学歴：東京教育大学大学院農学研究科修士課程

趣味：読書

Society Awards 2001

(on prominent achievement)

Development of a Herbicide, Pentoxazone**INTRODUCTION**

A novel oxazolidinedione herbicide, pentoxazone, is a pre- and early post-emergence rice herbicide that controls a wide range of annual weeds including barnyardgrass at low rates. It was discovered by Sagami Chemical Research Center and developed through Kaken Pharmaceutical Co. Ltd. The herbicide was first registered in Japan in 1997 under the trade names of Wechser[®] for use on rice and also approved in combination with sulfonylurea herbicides as The · One[®], Starbo[®] and Utopia[®]. Registrations for other combination products included Temacut[®], Kusabue[®] and Shokinee[®] mainly mixed with sedge weeds controlling herbicides.

This paper describes a short history of discovery, syntheses, herbicidal characteristics and safety of pentoxazone.

DISCOVERY AND SYNTHESIS

Through a prototype lead compound, 3-(4-chlorophenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione, which was discovered in the course of our synthetic studies on the structural modification of ox-

azolinedione fungicides such as vinchlozolin, many oxazolidinedione derivatives with various substituents on the phenyl group at the 3-position of the oxazolidine ring were synthesized and their herbicidal activities and crop safeties were evaluated. As a result of the precise investigations, 3-(4-chloro-5-cyclopentyloxy-2-fluorophenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione (pentoxazone, KPP-314) was selected as the most potent candidate active against various annual weeds including barnyardgrass.^{1,2)}

Although oxazolidinedione skeleton is easily constructed by the reaction of isocyanates with 2-hydroxycarboxylates under basic conditions, no effective method has been reported for the introduction of an isopropylidene moiety at the 5-position of the oxazolidine ring. In the course of the studies on the synthesis of new oxazolidine heterocycles, we found that 2-hydroxy-3-methyl-3-butenates could be used with an advantage for the introduction of the moiety at the desired position by the cyclic condensation with various isocyanates.^{1,2,3)} Furthermore, we also found that *N*-(substituted phenyl)carbamates were useful key intermediates in place of the corresponding isocyanates for the

construction of 5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione ring by the thermal cyclization with the 3-butenates in the presence of ferric chloride and tertiary amine.⁴⁾ These new key reactions made it possible to design and synthesize various oxazolidinedione derivatives and led to discovery of the new herbicide, pentoxazone.

The key intermediate, *N*-(4-chloro-5-cyclopentyloxy-2-fluorophenyl)carbamate was readily synthesized from 4-fluorophenol by the successive reactions of chlorination, protection of a hydroxy group, regio-selective nitration and hydrogenation followed by one-pot reaction consisting of carbamation, hydrolysis and cyclopentylation, and purely obtained in good yield by crystallization from aqueous alcohol.

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP

Among a variety of 3-(5-alkyloxy-4-chloro-2-fluorophenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-diones synthesized, the compounds with secondary alkyl groups including cycloalkyl ones, alkenyl and alkynyl groups on the oxygen atom at the 5-position of the benzene ring exhibited higher herbicidal activity than others. Particularly, a good safety margin between rice and barnyardgrass was observed in the compound with a cyclopentyl group. Based on biologically and agriculturally detailed examinations for herbicidal activity and crop safety, 3-(4-chloro-5-cyclopentyloxy-2-fluorophenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione, namely, pentoxazone was finally selected for further development as a new rice herbicide.¹⁾

PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

Common name : pentoxazone

Trade name : Wechser[®], The·One[®], Starbo[®], Utopia[®], Temacut[®], Kusabue[®], Shokinee[®], Kusatouriki[®], Topgun[®]

Experimental name : KPP-314

Chemical name : 3-(4-chloro-5-cyclopentyloxy-2-fluorophenyl)-5-isopropylidene-1,3-oxazolidine-2,4-dione

Molecular formula : C₁₇H₁₇ClFNO₄

Molecular weight : 353.78

Appearance : Odorless white crystalline powder

Melting point : 104°C

Density : 1.418 g/ml (25°C)

Vapor pressure : <1.11 × 10⁻⁵ Pa (25°C)

Solubility (water) : 0.216 ppm (25°C)

Partition coefficient : log *P*_{ow} = 4.66 (25°C)

HERBICIDAL ACTIVITY

Pentoxazone is effective against small-seeded annual weeds such as *Echinochloa oryzicola*, *Monochoria vaginalis*, *Cyperus difformis* and a wide-range of broad-leaf weeds when applied pre- or early post-emergence at

the rates of 0.15–0.45 kg a.i./ha. Many perennial sedge weeds such as *Eleocharis kuroguwai* are also controlled or suppressed. Application timings of pre- or early post-emergence (–4–+5) at less than 1.0-leaf stage of weeds are most effective to elicit its full efficacy.³⁾ Pentoxazone gives rapid burn down and residual control of *Echinochloa oryzicola* for up to 6 weeks when used alone at the rates of 0.39–0.45 kg a.i./ha. It is thought that the long lasting activity is caused by the low mobility due to its strong soil adsorption and low water-solubility. In combination with sulfonylureas, pentoxazone is further effective as a one-shot herbicide with a wide window of application timings for the control of annual and perennial weeds in transplanted rice.

Pentoxazone severely inhibited protoporphyrinogen-IX oxidase involved in the plant chlorophyll biosynthesis, which induced oxidative disruption of membranes by active oxygen generated by accumulated protoporphyrin IX in the light.^{6,7,8)} This different mode of action makes it an important tool for controlling ALS inhibitors-resistant weeds such as *Lindernia dubia* var. *major* Pennell, *Lindernia dubia* var. *dubia* Pennell and *Monochoria korsakowii*.^{9,10)}

SAFETY¹¹⁾

Toxicological studies using mice and rats indicated that pentoxazone has very low toxicity. It did not irritate the skin and eyes in rabbits and exhibited no teratogenic and mutagenic potential in mice, rats and bacteria. On the basis of these toxicological studies, pentoxazone is regarded as an ordinary substance.

Based on ecotoxicological studies, pentoxazone exhibited very low or negligible toxicities to fish, bird and beneficial insects.

Most of pentoxazone orally administered to rats was rapidly excreted in feces within 168 hours, and a very small quantity of the compound absorbed was also rapidly metabolized in the liver and excreted in feces and urine. When applied in a paddy field under practical conditions, pentoxazone rarely translocated to top part. It was actively metabolized in the rice plant and even at the harvest time the residual amount was less than 0.25 ppm in any parts of root, stem and leaf, especially, it was 0.046 ppm in edible portions. A half-life of pentoxazone in soil under flooded conditions was 40 weeks at the maximum, but a downward mobility of the active ingredient and its metabolites were very low and no influence on the ground water system was ascertained.

Thus, the use of pentoxazone would have no significant effects on the health or the environment.

REFERENCES

- 1) K. Hirai, T. Yano, T. Matsukawa, S. Ugai, S. Nagato & M. Hori : *J. Pesticide Sci.* **24**, 156 (1999)

- 2) K. Hirai, T. Yano, E. Ejiri, K. Aizawa, M. Yamashita, K. Shikakura, S. Nagato, S. Ugai, T. Taguchi, H. Hirose, A. Fujita & H. Sato : Abstract of 17th Annual Meeting of Pesticide Science Society of Japan. pp.46-48 (1992)
- 3) K. Hirai, T. Fuchikami, A. Murata, H. Hirose, M. Yokota & S. Nagato : Jpn. Kokai Tokkyo Koho. JP 62-167713 and JP 62-174065 (1987)
- 4) K. Hirai, K. Masuda, T. Yano, T. Matsukawa, K. Imai, T. Yoshii & T. Mouri : Jpn. Kokai Tokkyo Koho. JP 08-295679 (1996)
- 5) S. Ugai, O. Yamada, T. Ueda, T. Yano, K. Hirai & M. Hori : *J. Pesticide Sci.* in contribution
- 6) H. Kohno, K. Hirai, M. Hori, Y. Sato, P. Böger & K. Wakabayashi: *Z. Naturforsch.* **48c**, 334 (1993)
- 7) T. Ueda, S. Ugai, M. Hori & K. Hirai : *Weed Res., Jpn.* **40** Supplement I, 150 (1995)
- 8) T. Ueda, S. Ugai, M. Hori & K. Hirai : *Weed Res., Jpn.* **41** Supplement I, 10 (1996)
- 9) T. Ueda, S. Ugai & S. Kishi : *J. Weed Sci. Technol.* **44** Supplement, 304 (1999)
- 10) K. Itho : Abstract of 25th Annual Meeting of Pesticide Science Society of Japan, p.25 (2000)
- 11) T. Yoshimura : *Nouyaku Jihou*, 47 (1998)