

学会賞受賞論文

(業績賞・技術)

除草剤ピリミノバック・メチルの開発

田丸雅敏*, 河野一彦, 花井 涼†, 木村芳一††

株式会社ケイ・アイ研究所, †クミアイ化学工業株式会社, ††イハラケミカル工業株式会社

(平成14年3月5日受理)

Discovery and Development of Pyriminobac-methyl
—A Novel Herbicide—

Masatoshi TAMARU,* Kazuhiko KAWANO, Ryo HANAI† and Yoshikazu KIMURA††

*K·I Chemical Research Institute Co., Ltd., 408-1 Shiohinden, Fukude-cho, Iwata-gun,
Shizuoka 437-1213, Japan**†Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Ikenohata, Taitou-ku, Tokyo 110-8782, Japan**††Research and Development Department, Ihara Chemical Industry Co., Ltd., 2256 Nakanogo, Fujikawa-cho,
Ihara-gun, Shizuoka 421-3306, Japan***Key words:** pyriminobac-methyl, ALS, herbicide, barnyardgrass.

はじめに

ピリミノバック・メチル (1: Fig. 1) は一連のピリミジニルサリチル酸化合物(PS: 2)の研究の中から見出され、(株)ケイ・アイ研究所、クミアイ化学工業(株)、イハラケミカル工業(株)の3社によって開発された水田用除草剤である。本剤はノビエに特異的に高活性を有し、有効成分量が3~12 g ai/10a という低薬量でノビエの発生前から3葉期まで使用でき、かつ直播水稻と移植水稻の双方に高い安全性を有する使用適期幅の広い化合物である。一方、環境や人畜に対する安全性が高い事も各種試験から証明されている。低薬量という利点からコンパクト化および省力化製剤にも適し、豆つぶ®剤、ジャンボ剤、フロアブル剤、1 kg 粒剤等が製剤化されており、1996年に日本での登録取得後、「プロスパー®1 kg 粒剤」、「パットフル®ジャンボ、250 グラム」、「サットフル®フロアブル」、「トップガン®フロアブル」等の商品名で初・中期一発剤として広く販売され、また韓国等への輸出も行われている。さらに、現在も各種除草剤の混合母剤としての開発が継続的に進められている。本稿ではピリミノバック・メチルの研究の経緯、合成および最適化、構造活性相関、除草特性、作用機構と選択性、工業

的製造法について概要を述べる。

研究の経緯、合成展開とピリミノバック・メチルの選抜

1. 研究を開始した当時の状況

本剤の研究が開始された当時、一発処理剤が急速に普及しつつあった。これらの一発処理剤はヒエの葉齢の小さい極く限られた短い期間に処理時期が限定されていた。その為農家は有効な処理時期を逸すると、残草したヒエの防除を、しばしば手取り等大変な労力を費やす人的防除に頼らざるを得なかった。一発剤という雑草防除の省力化技術をより確実なものにするためにも、薬剤の処理適期幅の広いヒエ剤が切望されていた。また当時、いわゆる CNP 問題や既存農薬のモニタリング基準の引き上げ等、河川や湖沼等、水系への既存水田除草剤の影響等が社会問題化して来た事から、時代の要請として環境負荷が小さく、低薬量で有効な剤や植物特有の作用点に働き、人畜に対する安全性が高い剤などの実用化が望まれていた。

2は1986年にスルホニルウレア系除草剤やイミダゾリノン系除草剤とは別の化学構造を持つアセト乳酸酵素(Acetolactate synthase: ALS)阻害剤としてケイ・アイ研究所の根津らによって見出された^{2,3)}。発見当初から社内に大きな合成プロジェクトが発足し、3の4つの重要な部品(ピ

* 〒437-1213 静岡県磐田郡福田町塩新田408-1
E-mail: tamaru@ki-chem.co.jp

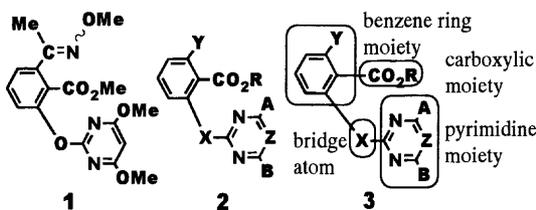


Fig. 1 Pyriminobac-methyl (1), Pyrimidinylsalicylates (PS) (2) and four moieties of PS compounds (3).

Table 1 Effects of substituents of pyrimidinylsalicylate herbicides (PS-compounds) on the herbicidal activity against Ec, Mo, Sc and *Oryza sativa* (Or).

R ⁴	ALS ^a ED ₉₀ (gai/ha) ^{b,c}				
	pI ₅₀	Ec ^d	Mo	Sc	Or
4 H	6.60	16 ^e	16	63	16
5 Me	6.89	16	16	63	16
6 OMe	7.36	63	16	16	16
7 Cl	6.89	16	16	63	16

a) The activity is expressed as pI₅₀, where I₅₀ is defined as the molar concentration required for 50% inhibition as reported⁴). b) Pre-emergence. c) DAT: 21days. d) Ec: *Echinochloa oryzicola*; Mo: *Monochoria vaginalis*; Sc: *Scirpus juncooides*; Or: *Oryza sativa*. e) Amount of active ingredient (g/ha) needed for more than 90% control of weeds and *Oryza sativa*.

リミジン環部位、架橋原子部位、カルボン酸部位、ベンゼン環部位置換基：Fig. 1)について、構造-活性の最適化作業が精力的に行われた。2はおおむね高い ALS 阻害活性や除草活性を示すものの、作物への選択性は思うようにならなかった。特に水田除草剤としては除草活性は強いものの、水稻に対する選択性はなく (Table 1), 研究の興味は脂肪族骨格やヘテロ核骨格へと移行していった。そこで、新たなプロジェクトのもとで、オリジナルであるサリチル酸を母核とした合成展開をもう一度見直すことになった。データを詳細に解析した結果、4つの部品のうち、特にベンゼン環6位の置換基効果は、母核の持つ性能 (例えば活性強度) を加えたり引いたりする加減則が成りたつというイメージでいたところ、置換基を変えることで剤全体、つまり母核全体の殺草スペクトラムや作物との選択性まで変化させてしまうことが明らかとなった。このことから、一見平凡に見える置換基変換に強い動機づけができ、従来の4つの部品に分散していた合成展開を6位置換基に集中することになった。

2. 6-アシルサリチル酸の有機化学的特徴と選択性を考慮した展開

新たな展開の6位置換基の候補として、電子吸引基に高

い酵素阻害活性が期待出来た。従来の合成展開では疎水性基が中心であったが、それまで、導入例の少ない親水性基を導入することで、殺草スペクトラムの単子葉植物への変化が期待されることから、その両性質を併せ持つアシル基に着目した。

6位に嵩高い置換基を持つ2のエステル誘導体 (14-16) はオルト位の置換基の立体障害により加水分解に抵抗する (Table 2)。また、これらのエステル体は ALS 阻害活性や除草活性が相当する遊離カルボン酸より著しく低いことが判明している。清水らは2の遊離カルボン酸が除草活性を示す ALS 阻害剤の活性本体と報告している^{4,5}。6位に嵩高い置換基の入った2のエステル体 (14-16) の除草活性が弱い事実は、これらが、相当する遊離カルボン酸に植物中で変化しにくいことを示唆している。一方、6-アシルサリチル酸エステル (9) はγ-ケト酸エステルであり、オルト位のアシル基の関与によりエステルの加水分解はむしろ加速されることが文献等で予想できた (Fig. 2)^{6,7}。後に実際に加水分解を測定したところ他の置換基よりはるかに速かった (Table 2: 17)。

また、9はその分子内閉環化合物フタリド類縁体 (10) や、6-アセタール類縁体 (11)、オキシイミノ類縁体 (12) など9との生物等価性 (Bioisosterism) が期待できる類縁体に誘導できた (Fig. 3)。これらの化合物におけるアシル基とカルボキシル基の脱保護の過程は、解毒不活性化や活性化反応と想定することができ、これらの過程が都合良く植物間で起これば選択性の発現等が期待できた。

さらに、9の類縁体合成の鍵中間体である6-アシルサリチル酸 (8) はアシル基、カルボキシル基、水酸基といった反応性に富む置換基が互いに隣接している三置換ベンゼン

Table 2 Alkaline deesterification of 6-substituted pyrimidinylsalicylate herbicides (PS-compounds).

R ⁴	% of deesterification	
	1*	7*
13 H	39.5	97.0
14 Me	1.0	0.5
15 OMe	0.0	0.0
16 Cl	3.4	11.8
17 COMe	100.0	100.0

in pH9 buffer solution at 50°C for 1 week*. *days

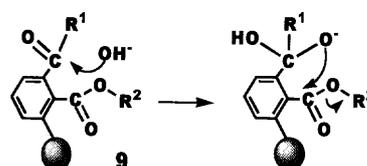


Fig. 2 Alkaline deesterification of 9 as γ-ketoester.

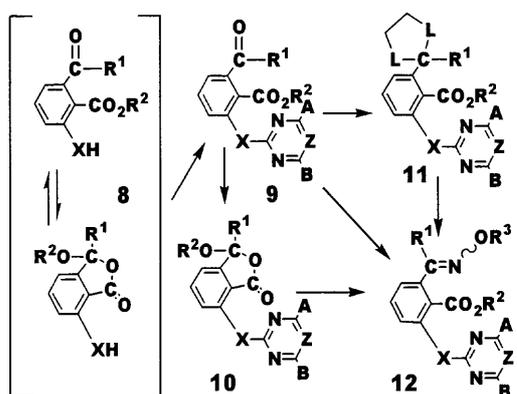
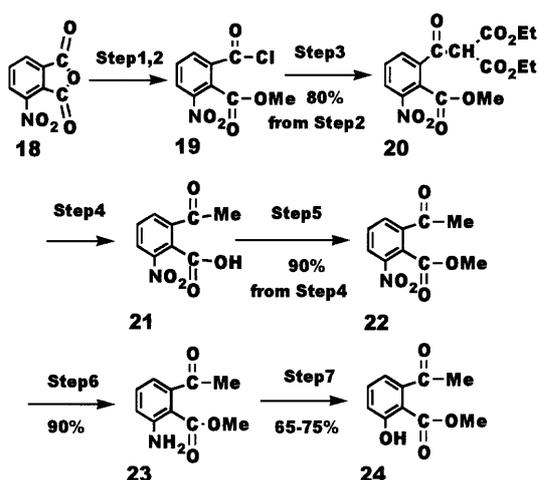


Fig. 3 Strategy for designing a novel selective herbicide and tautomerization of 6-acylsalicylates (8).

である。また、**8**は隣接し合うカルボキシル基とアシル基が互いに分子内アセタールを形成し、相当するフタリドとなる互変異性が知られている (Fig. 3)。このような有機化学的挙動から、**9**には従来の**2**とは異なる生理活性が期待できる反面、合成展開には特異な有機化学的性質の理解が必要と思われた。

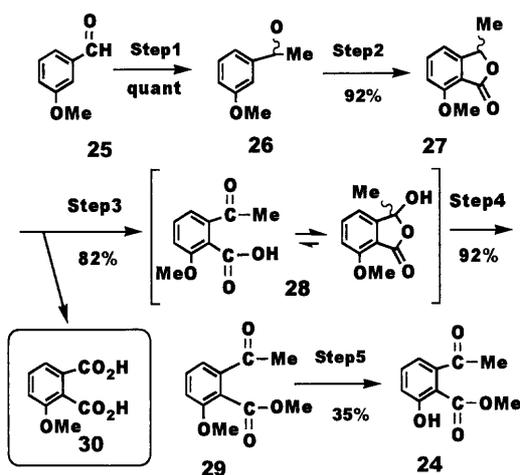
3. 鍵化合物の合成と 6-アシルピリミジニルサリチル酸類縁体の合成

6-アセチルサリチル酸メチル (Fig. 4: **24**) を最初の標的化合物として、原料入手の容易さを考慮しつつ、幾つかのルートについて検討した⁸⁾。A 法 (Fig. 4) は文献既知の方法であるが、操作が煩雑でしかも収率が極端に低く類縁体合成展開の原料供給上の問題があったため、全ステップに改良を加えた結果、全収率は 16 から 42% へ向上した。B 法 (Fig. 5) では従来試みられていなかったフタリド化合物 (**27**) の酸化的開環を検討した。**27** の過マンガン酸カリウムによる酸化を行ったが、一旦開環したフタリドがフタル酸 (**30**) まで過剰に酸化され、これを制御する目的で、硝酸マグネシウム六水和物を添加することで **27** から **28** を得る方法を見出した⁹⁾。その際、2 位水酸基の保護基としてメチル基を用いると、メチルエステルとの選択的脱メチル化 (Step5) の収率が低かった。また、保護基をベンジル基にすると、脱保護反応は問題ないものの、鍵となるフタリドの酸化的開環反応の収率は低下した。C 法 (Fig. 6) はアセタール (**33**) のオルト位を位置選択的にリチオ化し、それに続いてカルボキシル基の導入を行う方法で、従来報告されていなかった¹⁰⁾。-50°C といった低温での予備検討では良好な結果が得られなかった。B 法でのブチルリチウム、二酸化炭素によるフタリド形成反応 (Step2) ではむしろ室温で収率が向上した経験から、室温での反応を検討したところ、生成したリチウム塩は極めて安定であることが判明した。低温で反応を行う必要のないことは、大量合成や将来の工業的製造にとって大きな利点であった。リチオ化およびそれに続くメトキシカルボニル化反応の収率は使用する溶媒



(Step1) MeOH, reflux; (Step2) SOCl₂, reflux; (Step3) MgCl₂, Et₃N, CH₂(CO₂Et)₂, MeCN, 0-5°C then r.t.; (Step4) conc. HCl, H₂O, 90°C; (Step5) MeI, K₂CO₃, MeCN, reflux; (Step6) H₂, Pd/C, AcOEt; (Step7) NaNO₂, conc. HCl, H₂SO₄, toluene, 83°C.

Fig. 4 Synthesis of methyl 6-acetylsalicylate from 3-nitrophthalic anhydride (**18**) (Method A).



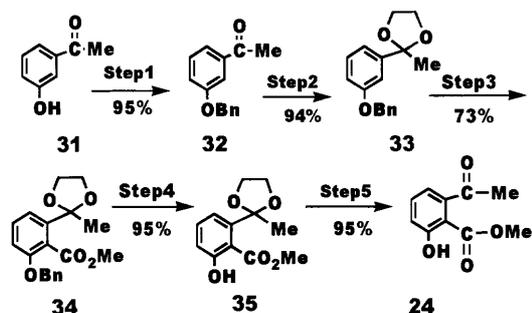
(Step1) MeMgI, ether-THF, r.t.; (Step2) 2eq. BuLi, hexane, CO₂, r.t. then 60°C; (Step3) KMnO₄, Mg(NO₃)₂·6H₂O, H₂O, 70-80°C, 3h; (Step4) MeI, K₂CO₃, DMF, r.t., 20h; (Step5) 2.5eq. BBr₃, CH₂Cl₂, <-15°C.

Fig. 5 Synthesis of methyl 6-acetylsalicylate (**24**) from 3-methoxybenzaldehyde (**25**) (Method B).

に大きく依存し、最終的にトルエンを選択し良好な結果を得た。この3つの方法のうち、位置選択的なオルトリチオ化法 (C 法) は 6-アセチル以外の、一般的な 6-アシルサリチル酸の合成法としても有用であった。後述するように最終的に C 法をもとに、**1** の工業的製造法を開発した。

4. 6-アシル PS 化合物の合成と活性¹¹⁾

中間体である 6-アシルサリチル酸 (**8**) を用いて **9** を各種合成した。誘導体合成は従来の **2** の合成法と同様に、相当する 6-アシルサリチル酸誘導体とピリミジンやトリアジ



(Step1) BnBr, K₂CO₃, CH₃CN, reflux, 5h;
 (Step2) (EtO)₃CH, (HOCH₂)₂, p-TsOH, 120°C, 1.5h; (Step3)
 BuLi, ClCO₂Me, toluene, r.t.; (Step4) H₂, Pd/C, AcOEt, r.t.;
 (Step5) 5% HCl, MeOH, r.t., 6h.

Fig. 6 Synthesis of methyl 6-acetylsalicylate (**24**) from 3-hydroxyacetophenone (**31**) (Method C).

ンとの塩基を用いた縮合で問題無く合成できたが、幾つかの化合物は 6-アシル基特有の反応性を示したために従来の **2** とは異なった合成上の工夫が随所で必要だった。それらの例を幾つか示す。各種 6-アシルサリチル酸メチル (**36**) とピリミジン (**37**) との縮合反応は 6-アセチル基の場合は問題なく進行した (Fig. 7)。6-アセチル以外の **36** を反応させたところ通常条件では目的とする **38** は得られず、相当するインダンジオン化合物 (**39**) のみが得られた。これはアセチル基以外のアシル基の α 位カルバニオンはアセチル基のそれより安定なため容易に **39** を生成したと考えられた。そこで、分子内の閉環反応を避けるために低温下で反応を行い、プロピオニル体 (71%)、ブチリル体 (51%) を得た。より立体的にかさ高いバレリル、フェニルアセチルでは **39** のみが僅かに得られた。また、前述したように、**9** の生物等価性が期待された **10**, **11** 等を合成した。

こうして得られた化合物群の中から、水田ヒエ剤の先導化合物として **17** が見出された (Table 3)。しかしながら **17** は浅植えの水稲の苗に対して深刻な薬害を示し、実用上問題が多く、更なる最適化の作業が必要だった。また、**40**, **41** 等は **17** に匹敵する活性を示したが、選択性は **17** よりはるかに低く、実用上不十分だった。

5. ピリミノバック・メチル誘導体の合成¹²⁾

6-アシル基と生物等価性のある置換基の候補として、オキシイミノ基を検討した。メトキシイミノ基はカルボニル基と類似した $[\sigma]$ 値¹³⁾ を示し、立体的にも類似した形状を持っている (Fig. 8)。さらに、このメトキシ基を他のアルコキシ基やアシルオキシ基に変化させることで、疎水性を調整することができる。また、イミノ基は 6-アシル基の保護基としても考えられ、選択性の発現も期待できた。**12** の合成は相当する 6-acyl-2-(2-pyrimidinyl)oxy benzoate (Fig. 3: **9**) の 6 位アシル基の直接イミノ化や、相当する 6-(1-alkoxyiminoethyl) salicylate とピリミジンやトリアジンと

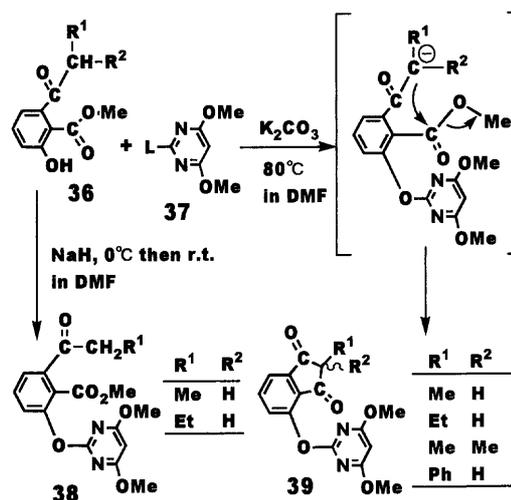


Fig. 7 Condensation of pyrimidine with a variety of 6-acylsalicylates (**36**).

Table 3 Herbicidal activity of three types of 6-acyl PS analogues against *Echinochloa oryzicola* and injury of *Oryza sativa*.

Compd.	17	40	41
Activity ¹⁾ (ED ₉₀ :gai/ha)	16	16	16
Injury ²⁾ (ED ₁₀ :gai/ha)			
0cm ³⁾	4		
2cm ⁴⁾	63	4	16

1) Minimum effective dosage for more than 90% control against *Echinochloa oryzicola* in pre-emergence tests.

2) Maximum effective dosage for less than 10% injury of transplanted *Oryza sativa*. 3) at a depth of 0 cm.

4) At a depth of 2 cm.

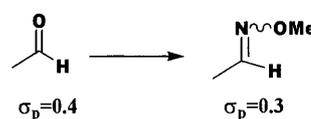


Fig. 8 Introduction of an imino group into the acyl group of 6-acyl PS compounds.¹³⁾

の縮合で問題なく合成出来たが、誘導体によっては以下に示すような別途合成法が必要であった。

イミノ部位 (Fig. 3: **12** の R³) の誘導体合成の出発原料としてはヒドロキシイミノ体 (Fig. 9: **42**) が有利である。**42** の合成を定法で行うとベンゾオキサジン化合物 (**43**) が主要な生成物であった。水分の存在が **43** への閉環反応を減速

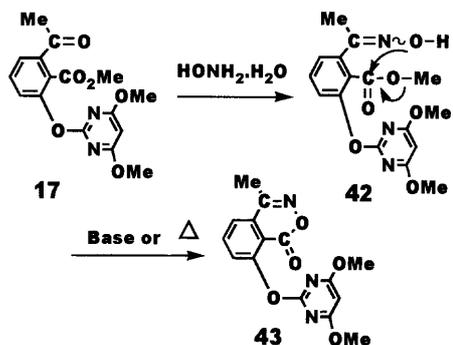


Fig. 9 Synthesis of hydroxyimino derivatives and their cyclization reactions.

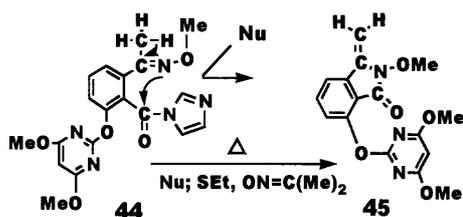


Fig. 10 Introduction of the R² moiety in the presence of CDI.

させると考え、低温下の含水条件での反応で期待通り **42** (63%) を得る事ができた。 **42** を出発原料にオキシイミノ基へのアルキル化を行ったが、分子内閉環反応が先行し、いずれも目的物は得られず **43** のみが得られた。そこで、アルコキシイミノ基を変換した誘導体の合成は **17** と相当するアルコキシアミンをそれぞれ縮合させる方法を用いて合成した。

カルボン酸部位 (Fig. 3: **12** の R²) の修飾では、縮合剤に 1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) を用いると (Fig. 10), 2 位のかさ高い基の立体障害により 6 位との環化反応が優先し、オキソインドリン化合物 (**45**) のみが得られたので、ピリミジン環の導入を後に行う方法で目的物を得た。ジメチルアミド (**47**) の合成は前述した位置選択的オルトリチオ化法を用い、カルバモイルクロリドとの縮合反応で原料のアミド (**47**) を合成した (Fig. 11)。中間体のリチウム塩は通常この種の反応では希な 60°C といた高い温度でのカルバモイル化にも十分な安定性を有していた。続いて、**46** のアセタールを脱保護せずメトキシアミン塩酸塩と直接反応させることで、相当するメトキシイミノ化合物 (**47**) を得た。このように誘導体の合成に際しては、反応性に富む置換基が隣接した三置換ベンゼンである 6-アシルサリチル酸の有機化学的特性を充分考慮して合成を行った。

6. ピリミノバック・メチル誘導体の構造と活性¹²⁾

1 の誘導体の水田条件における除草活性と、イネへの安全性を評価した。その結果を Table 4 に示した。6-アシル部

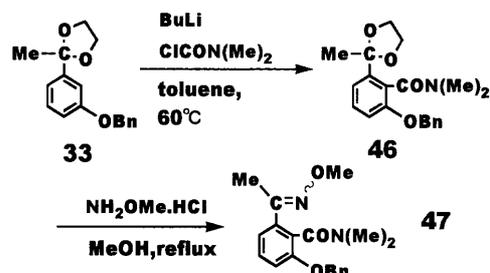


Fig. 11 Synthesis of benzanilide derivative **47**.

Table 4 Herbicidal activity against *Echinochloa oryzicola* (Ec) and selectivity between Ec and *Oryza sativa* of pyriminobac-methyl derivatives (**12**).

	Herbicidal activity	Selectivity
R ¹	Me > H > Et > Pr	Me > H >> Et, Pr
R ²	OMe, OH, ON=CMe ₂ > OEt, O-Propargyl ON=CET ₂ >> others	OMe >> OEt >> OH, ON=CMe ₂
R ³	Me, Et, Pr, Allyl, Propargyl (CH ₂) ₂ Cl, (CH ₂) ₃ Cl >> others	Me, Et, Pr, Allyl >> Others
X	O >> S, NH	
(A, B)	(OMe, OMe) > (OMe, OCHF ₂) >> Others	
Z	CH >> N	

位 (R¹) についてはアルキル基の長さが長くなるに従って除草活性は低下した。エステル部位 (R²) の効果は明瞭で、メチルエステル (**1**) のみが高いヒエに対する活性と水稻選択性を示した。遊離カルボン酸 (**48**) は選択性が消失した。ピリミジン部位 (X, Y, Z) や酸素原子以外の架橋体 (X) はいずれも **1** よりはるかに除草活性が低下した。S 架橋体による選択性の変化は見られなかった。イミノ部位 (R³) の変換により大きな変化は見られず発芽時の除草活性を維持していた。オキシイミノ部位の両異性体を含めて発芽時と 3 葉期のヒエに対する活性と、水稻に対する薬害について、オキシイミノ部位の定量的構造活性相関を行ったところ¹⁴⁾、発芽時、3 葉期のヒエの活性はいずれも、log P (オクタノール/水中での分配係数の対数) の二次式で表され、最適 log P 値が得られた。その値は 3 葉期のヒエに対しては発芽時ヒエに比べより親水性の化合物が適していることを示していた。水稻に対する薬害については、土壌吸着性の係数 K_d 値と負の相関があり、より土壌吸着性の高い化合物ほど水稻に対する安全性が高いことが判明した。生育期の活性、発芽時の活性、水稻安全性の 3 つのバランスから、**1** が最適化合物として確認された。

ピリミノバック・メチルの作用機構と選択性機構¹⁵⁾

1のイネ・ヒエ選択殺草性は根部吸収条件で50%生育阻害濃度で約100倍程度の差があった(Table 5). 一方, 1の対応する遊離酸化合物 (Fig. 12: 48) ではイネ・ヒエ間を選択性はみとめられなかった (Table 5: pEC₅₀ 参照). イネ・ヒエ双方のALS阻害活性を比較した結果, エステルである1のALS阻害活性は弱い, その遊離酸48は1000倍強い阻害活性を示した (Table 5: I₅₀ 参照). 一方, 1および関連化合物のイネ・ヒエALS阻害活性を比較したところ両植物間で差はみとめられなかった. 植物代謝モデル系の1つである培養細胞を用いた実験では, 1を添加したヒエ細胞培養液ではALS阻害活性が増大し, イネ培養細胞液では増大しなかった. 以上の結果から, 1はヒエ体内でメチルエステルが加水分解された48 (対応する遊離酸) に変化して活性化し, ALSを阻害し除草活性を発現することが推察された (Fig. 12). イネ・ヒエ間の殺草選択性は両植物由来のALSの感受性の差ではなく, 両植物体内での活性化と不活性化の速度の違いが要因の1つとして示唆された.

ピリミノバック・メチル誘導体の幾何異性, それらの除草活性および物性値への影響¹⁴⁾

1およびその誘導体はオキシイミノ基の幾何異性体の混合物がE/Z=9/1の比で生成した. これらの立体配置についてはE/Z両異性体のNMRデータの比較や1-EのX線解析結果から, 主生成物がE体であることが確認された^{12,14)}. 1のようにオキシイミノ基を有する化合物のE/Z両異性体間の生物活性は, どちらか一方がより優れた活性

Table 5 50% Growth inhibition and ALS inhibitory activity of pyriminobac-methyl (1) and the proposed activated form (48).

Compd.	50% Growth inhibition pEC ₅₀ (M)		50% Inhibition of ALS I ₅₀ (mM)	
	barnyardgrass	rice	barnyardgrass	rice
1	7.7	5.7	47	59
48	7.4	7.4	0.016	0.018

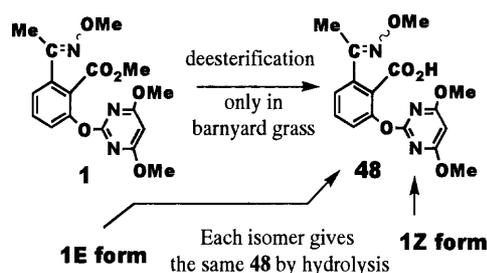


Fig. 12 Proposed metabolically activated form (48), Each isomer (1E, 1Z) gives the same activated form (48).

を示す例がある^{16,17)}. 1およびその誘導体についてもそれぞれの異性体間の除草活性の違いを考察した.

両異性体の除草活性, 物性値 (log P, Kd), コンフォーメーション, 分子表面積の比較分析から, Z-立体配置はE-配置よりもコンパクトな立体配座をとり, 分子の表面積を減少させて, 対応するE-異性体よりも親水性になると考察された. つまり両異性体間の非常に僅かな除草活性の差は, 主にコンフォーメーションに由来する化合物全体の親水性の差に由来すると示唆された. このことは前述した両異性体を含めたオキシイミノ部位の定量的構造活性相関の結果とも矛盾しなかった. 一方, 1の両異性体1-E, 1-Zのエステルをそれぞれ加水分解すると (Fig. 12), それぞれ同一の遊離酸 (48) が得られた. また, 1-E, 1-Zから別々に得られた48を別々にジアゾメタンでメチルエステル化すると, 双方から1-E体を得られた. これらの事から両異性体1-E, 1-Zの酵素阻害剤としての活性本体は同一 (48) であると示唆され, 1の誘導体は植物中で活性本体である遊離酸になった場合には, 異性体間での酵素阻害活性の差は無いと考えられる. このことから両異性体の除草活性の差は, 物性値の関与した吸収や取り込みに由来するとの考察が支持された.

ピリミノバック・メチルの作用特性^{18,19)}

1は発生前および生育期処理ともタイヌビエに対して非常に高い効果が認められたもの他草種に対しては発生前処理のヘラオモダカを除き低い活性であった (Table 6). 0-4葉期における葉期別試験では, いずれの時期のタイヌビエに対しても低薬量で高い効果を示し, 対照剤のメフェナセットの1/10~1/20の薬量 (7.5~60 g ai/ha) で同等の効果が得られた (Fig. 13). 残効試験では50日後の播種でも90%以上のタイヌビエを枯殺し, 対照剤のチオベンカルブ以上の長い残効性が認められた (Fig. 14). 移植イネに対する移植深度別薬害試験では, 30 g ai/haでは移植深度0~3

Table 6 Herbicidal activity of pyriminobac-methyl.

Application timing	Dosage (g ai/ha)	Herbicidal activity					
		Ec	Mo	Sc	Al ^{b)}	Sa	Cy
Pre-emergence	63	10 ^{a)}	2	5	9	4	0
	31	10	0	3	2	1	0
	16	10	0	1	0	0	0
[1 day after sowing of weeds]	8	10	0	0	0	0	0
	63	10	0	3	6	3	0
	31	10	0	0	2	0	0
Post-emergence [2- leaf stage of Ec.]	16	10	0	0	0	0	0
	8	8	0	0	0	0	0

a) 0=no. effect. 10=complete kill. b) Ec, Mo, Sc: same as Table 1., Al: *Aligma canaliculatum*, Sa: *Sagittaria pygmaea*, Cy: *Cyperus serotinus*.

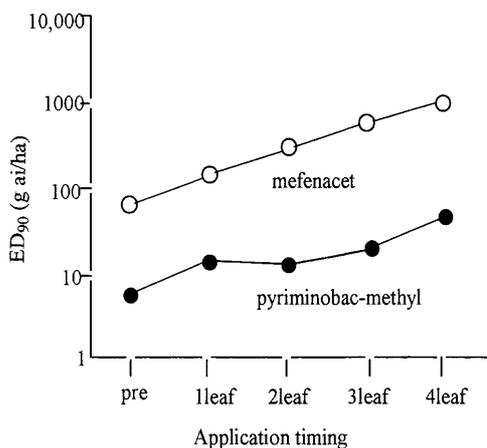


Fig. 13 Efficacy of pyriminobac-methyl at different growth stages of *Echinochloa oryzicola*.

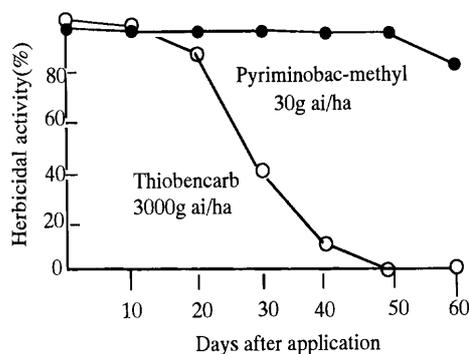


Fig. 14 Residual activity of pyriminobac-methyl.

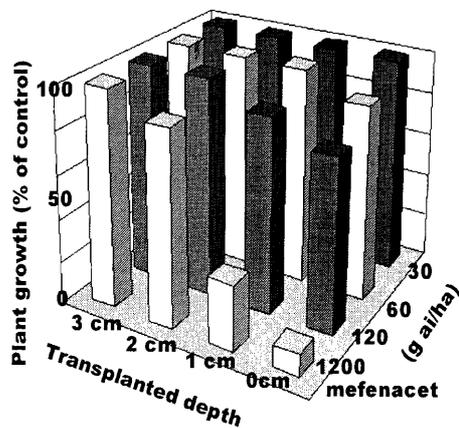


Fig. 15 Crop safety of pyriminobac-methyl in transplanted rice (Kinmaze).

cmのいずれも全く薬害は認められなかった。高薬量においても移植深度0~1cmで軽い生育抑制が認められたものの、対照剤のメフェナセットよりも明らかに軽微なものであった (Fig. 15)。湛水直播イネに対しては、30 g ai/haでは発芽前および2葉期処理のいずれも薬害は認められなかった。発芽前処理では高薬量区において明らかな生育抑制が見られたものの、対照剤のモリネートよりも軽微なも

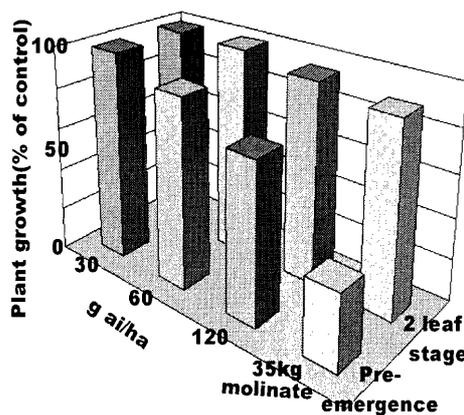


Fig. 16 Crop safety of pyriminobac-methyl in water-seeded rice (Le mont).

Table 7 Crop injury by and herbicidal activity of pyriminobac-methyl alone and in combination with bensulfuron-methyl against *Echinochloa* spp. at different growth stages in field trials (Kikugawa, Japan).

Rate (g ai/ha)	Crop injury (30 DAA ^a) <i>Oryza sativa</i> (cv. Koshihikari) DAT ^b			Herbicidal activity (30 DAA) <i>Echinochloa</i> spp. leaf-stage			
	514	17	22	Pre	2	3	4
Pyriminobac -methyl	90	0 ^c	0 0 0	10	10	10	10
60	0	0	0 0	10	10	10	9
30	0	0	0 0	10	10	8	7
Pyriminobac -methyl + Bensulfuron -methyl	30+51	0	0 0 0 0	10	10	10	10

a)DAA is days after application. b) DAT is days after transplanting. c)0=no effect, 10=complete kill.

のであった (Fig. 16)。さらに直播イネ 11種についての試験でも全てに高い安全性を示し、水稻品種間にはピリミノバック・メチルの薬剤耐性で際立った違いは無かった。また、ピリミノバック・メチルは単剤およびベンスルフロン・メチルとの混合剤において発芽時から4葉期までのヒエに優れた殺草力を示した (Table 7)。以上の事からピリミノバック・メチルは低薬量で、発芽時から4葉期のタイヌビエのみに高い活性を持ち、イネ、ヒエ間に極めて高い選択性を有し、水稻除草剤 (ヒエ防除剤) として高い適応性を示すことが明らかとなった。

ピリミノバック・メチルの安全性

ピリミノバック・メチルの安全性について Table 8 に示す。代謝試験や残留試験の結果からも 1 は環境的にも安全

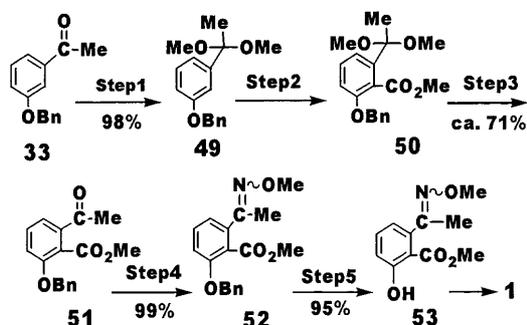
性が高いことが確認されている。

ピリミノバック・メチルの工業化²⁰⁻²²⁾

工業的製造法は、前述したオルトリチオ化法 (Fig. 6) を基本に改良を加えることになった。最終的な工業的合成ルートを示す (Fig. 17)。工業的にも容易に入手可能な 3-ヒドロキシアセトフェノンを出発原料とした。C 法でのエチレングリコールによるアセタール化では十分な転化率を得るためには大過剰のエチレングリコールと長時間を必要とした。過剰のエチレングリコールの回収操作は工業的には問題となった。また、脱保護の際にフタリド (Fig. 18: 54) の副生成が避けられなかった。フタリドの副生成は隣接の嵩高いベンジル基が原因と考え、脱保護を先行させたが、それでも副生成は避けられなかった (Fig. 18: 55)。酸触媒濃度を下げると脱アセタール化も進行しなかった。そこで、アセタールへの直接イミノ化も検討したがフタリドの副生成は押さえられなかった (Table 9)。エチレンアセタールでは多くの問題があるため、より導入や脱保護が容易なジメチルアセタールに変更し検討を行った。排水負荷や溶媒回収を念頭においたプロセスを検討した。クロロベンゼン中で、メタノール 6 当量、メタンスルホン酸を触媒としオルトギ酸メチルを作用させると短時間、高収率でジメチル

Table 8 The results on toxicity studies of pyriminobac-methyl.

Acute toxicity :	Oral	LD ₅₀	rats,mice	> 5000 mg/kg
Acute toxicity	Dermal	LD ₅₀	rats	> 2000 mg/kg
in fish :		LC ₅₀	carp	> 10 ppm
		LC ₅₀	daphinia carinata	> 10 ppm
Irritation :	Skin		rabbits	slight irritant
	Eye		rabbits	slight irritant
Mutagenicity :	Ames Test			negative



(Step1) CH(OMe)₃, MeSO₃H, MeOH, C₆H₅Cl, r.t., 5h;
 (Step2) i) BuLi, cyclo-hexane, r.t., 3hr. ii) ClCO₂Me, r.t., 2h; (Step3) dil.-HCl, MeOH; (Step4) MeONH₂-H₂SO₄, NaOH; (Step 5) Pd/C, H₂.

Fig. 17 Final optimized route for industrialscale production of pyriminobac-methyl.

アセタール体 (49) を得る条件を見出した。このときに、*p*-トルエンスルホン酸一水塩を触媒に用いると反応は完結しなかった。メタノールのみを溶媒として用いるよりも、溶媒の回収操作での化合物の分解を避けることができた。オルトリチオ化法は低温反応を必要とせず工業的な有用性は高かったが、当初の収率は実験室的に 70~80%台で、より高い変換率が求められていた。リチウム塩の溶解度や溶媒中の濃度が収率に大きな影響を与えることから、特に溶媒の最適化を行った。種々の検討結果から、シクロヘキサン中、ブチルリチウム/シクロヘキサン溶媒を用いる組み合わせが最良であった (Table 10)。ジメチルアセタールへ変換したことから、期待通り、非常に温和な条件で全くフタリドの副生成もなく容易に脱アセタール化が進行した。3-ヒド

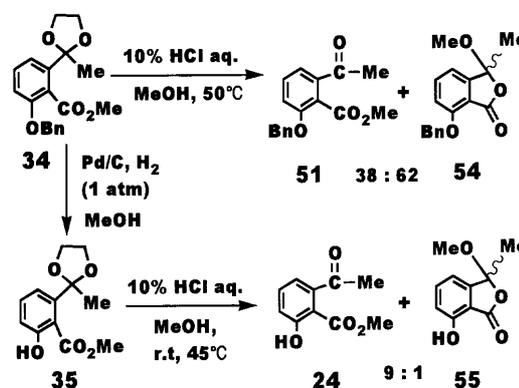
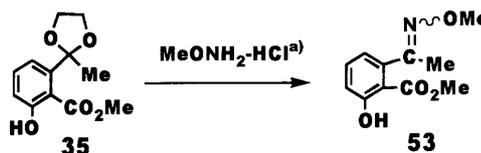


Fig. 18 Debenzylation and deacetalization.

Table 9 Direct *N*-methoxyimine formation from the acetal 35.



Product distributions [%]

Run	Temp [°C]	Time [h]	additive (equiv.)	35	25	55	53
1	40	1.5	-	-	28	6	66
2	reflux	1	-	-	6	20	74
3	reflux ^{b)}	4	-	64	3	-	28
4	reflux	2	AcOK(0.5)	-	1.6	7	91
5	reflux	3	AcOK(0.5)	-	0.5	2	97
6	reflux	3	AcOK(0.5)	-	-	2	98 (94) ^{d)}
7	reflux	3	AcOK(0.5)	-	-	0.7	98
8	reflux	3	AcOK(0.5)	45	1	-	54

a) Aqueous 21% of MeONH₂-HCl(1.2eq) was used in MeOH. b) E/Z mixture (ca. 9:1). c) Aqueous 40% of MeONH₂(H₂SO₄)_{1/2} was used. d) isolated yield.

Table 10 Lithiation of the dimethylacetal compound in various solvent systems.^{a)}

Solvent	nBuLi	GC Composition (%)	
		OBn 49	OBn 50
Hexane	15% hexane soln.	24:60	
Toluene	15% hexane soln.	16:73	
Cyclohexane	15% hexane soln.	6:83	
Cyclohexane	20% cyclohexane soln.	3:86	
Cyclohexane	20% cyclohexane soln. ^{b)}	35:13 ^{c)}	
ether	15% hexane soln.	15: 2 ^{d)}	

a) Acetal compound : BuLi : ClCO₂Me = 1:1.1:1.

b) TMEDA(1.1 eq.) was added.

c) 3-Benzyloxyphenylacetylene was obtained in 34% yield.

d) The remainder was a complex mixture.

ロキシアセトフェノンから4工程通算収率71%で純度99%以上の6-アセチル体(51)を得ることができた。これを工業的に入手可能なメトキシアミン硫酸塩水溶液を最適条件に中和することで、フタリドの副生成を避けて98%以上の収率でイミノ体(52)に誘導した。定法で脱ベンジル化(53)し、最終的に1を7工程で工業的スケールで合成できるプロセスに仕上げた。

おわりに

ピリミノバック・メチルの研究はピリミジニルサリチル酸除草剤の研究の見直しから始まった。本系統の除草剤は既に高い除草活性を示していたので、選択性の付与を研究の目標に置いた。あるリード化合物に着目した場合に、殺菌剤や殺虫剤のそれと異なり、除草剤の場合の合成展開はむしろ選択性探しといっても過言でない。本研究では選択性付与の鍵を見出すことが重要だった。その鍵となるものが、反応性に富む置換基が隣接しあった三置換ベンゼンである6-アシルサリチル酸であった。合成法を開発し、その有機化学的挙動を理解するという、2つのハードルを越えることが出来て始めて類縁体や誘導体の合成が可能になった。また、この特異な有機化学的特徴を活かしつつ、生物活性的にもユニークな1を見出すことができた。また、本剤の葉齢の高いヒエに高活性で、イネへの高い選択性を有するという性質を活かした剤の開発手法も好結果を得た要因の1つだと思ふ。1の異性体間の物性的特徴や、イネ・ヒエ間の高度な選択性の機構を明らかにしたこと。また、1の工業的製造に有機リチウムを用いる合成法を開発した。本研究は筆者らの研究のみならず、(株)ケイ・アイ研究所、クミアイ化学工業(株)、イハラケミカル工業(株)3社の、研究、開発、製造、営業部門の関係者の一致団結した努力の成果と、チオベンカルブ以来の連綿と先輩達が培った除

草剤開発に関する三社の技術的伝統によって成し遂げられた。ここに深く感謝の意を表します。最後にピリミノバック・メチルの開発上市にあたり、御指導とご支援を賜りました大学、各地の試験場ならびに(財)日本植物調節研究協会の諸先生方に厚く御礼申しあげます。

引用文献

- 1) 田丸雅敏・木村芳一：有機合成化学協会誌 **56**, 863-870 (1998)
- 2) Y. Nezu, M. Miyazaki, K. Sugiyama, N. Wada, I. Kaziwara & T. Miyazawa: *Pestic. Sci.* **47**, 115-124 (1996)
- 3) Y. Nezu, N. Wada, Y. Saitoh, S. Takahashi & T. Miyazawa: *J. Pesticide Sci.* **21**, 293-303 (1996)
- 4) T. Shimizu, I. Nakayama, T. Nakao, Y. Nezu & H. Abe: *J. Pesticide Sci.* **19**, 29-67 (1994)
- 5) T. Shimizu, I. Nakayama, T. Nakao, S. Takahashi, M. Tamaru, N. Wada, Y. Nezu & H. Abe: *Eighth International Congress of Pesticide Chemistry*, Washington, D.C., 9B-669 (1994)
- 6) M. V. Bhatt, G. V. Rao & K. S. Rao: *J. Org. Chem.* **44**, 984-989 (1979)
- 7) M. L. Bender & M. S. Silver: *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 4589-4590 (1962)
- 8) M. Tamaru & S. Saito: *Pestic. Sci.* **47**, 125-130 (1996)
- 9) S. Goldschmidt & A. Zobelein: *Chem. Ber.* **94**, 169-173 (1961)
- 10) V. Snieckus: *Chem. Rev.* **94**, 879-933 (1990)
- 11) M. Tamaru, T. Takehi, N. Masuyama & R. Hanai: *Pestic. Sci.* **47**, 327-335 (1996)
- 12) M. Tamaru, N. Masuyama, M. Sato, F. Takabe, J. Inoue & R. Hanai: *Pestic. Sci.* **49**, 76-84 (1997)
- 13) C. Hansch, S. D. Rockwell, P. Y. C. Jow, A. Leo & E. E. Steller: *J. Med. Chem.* **20**, 304-306 (1977)
- 14) M. Tamaru, J. Inoue, R. Hanai & S. Tachikawa: *J. Agric. Food Chem.* **45**, 2777-2783 (1997)
- 15) 中山 礎・清水 力・中尾 徹・花井 涼・田丸雅敏・阿部 洋：日本農薬学会19回大会講演要旨集(札幌), p.83 (1994)
- 16) K. Hayakawa, A. Nakayama, H. Nishikawa, A. Nakata, S. Sato & C. Yokota: *J. Pesticide Sci.* **16**, 481-490 (1991)
- 17) K. Matsuura, Y. Ishida, T. Kuragano & K. Konishi: *J. Pesticide Sci.* **19**, 325-327 (1994)
- 18) R. Hanai, K. Kawano, S. Shigematsu & M. Tamaru: *Proc. Brighton Crop. Prot. Conf-Weeds*, **1**, 47-52 (1993)
- 19) 花井 涼・小川安則・小野至正・田丸雅敏・重松昭二：日本雑草学会33回大会講演要旨(宇都宮), 雑草研究 **39**(別1), 36-37 (1994)
- 20) 梅津一登・五十棲啓祐・陰山浩之・前島千佳・宮崎智範・木村芳一・田丸雅敏：第65回有機合成シンポジウム講演要旨集(東京), p.117 (1994)
- 21) M. Tamaru, K. Umezumi, C. Maejima, H. Kageyama & Y. Kimura: *Synthetic Commun.* **24**, 2749-2756 (1994)
- 22) K. Umezumi, K. Isozumi, T. Miyazaki, M. Tamaru, F. Takabe, N. Masuyama & Y. Kimura: *Synlett.* 61-62 (1994)

略 歴

田丸雅敏

生年月日：昭和 24 年 11 月 5 日

最終学歴：北海道大学農学部林産学科 理学博士（東京工業大学）

研究テーマ：農薬の探索合成

趣 味：料理，旅行。

河野一彦

生年月日：昭和 21 年 11 月 13 日

最終学歴：九州大学農学部作物学科

研究テーマ：農薬の開発

趣 味：テニス，ゴルフ。

木村芳一

生年月日：昭和 25 年 3 月 29 日

最終学歴：大阪府立大学大学院工学研究科博士課程 工学博士

研究テーマ：新規有機合成反応の開発

趣 味：剣道（4 段），上方落語を聞くこと。

花井 涼

生年月日：昭和 37 年 7 月 7 日

最終学歴：岡山大学理学研究科生物学専攻（植物生理学教室）

研究テーマ：除草剤開発，薬剤に対する植物の反応

趣 味：旅行，ドライブ，料理。

Society Awards 2002**(on prominent achievement)****Discovery and Development of Pyriminobac-methyl
—A Novel Herbicide—**

In 1989, Pyriminobac-methyl (Code KIH-6127: Fig. 1, **1**) was found to be particularly effective against barnyardgrass (*Echinochloa* spp.) over a wide range of growth stages from pre-emergence through to the 4.0 leaf stage, with excellent crop safety in both direct-seeded and transplanted rice. It was registered in late 1996 in Japan as an active ingredient of the one-shot mixture herbicide, Prosper™ (registered trade name of Kumiai Chemical) and was commercially launched in early 1997, followed soon after by the commercialization of mixtures such as Pat-ful, Sat-ful and Topgun which all contain this compound as an active ingredient.

Sulfonylurea herbicides like bensulfuron-methyl and pyrazosulfuron-ethyl control sedge and broad-leaf weeds at very low application rates in transplanted rice. These herbicides, however, have only moderate levels of activity against barnyardgrass, the most problematic weed in paddy rice, at practical application rates.

Since ALS (plant enzyme: acetolactate synthase) inhib-

itory low-dose herbicides including sulfonylurea were not commercially available for the control of barnyardgrass when our studies were initiated, we focused on low-dose herbicides particularly those effective in controlling barnyardgrass in paddy fields.

Studies of pyrimidinyl salicylates (Fig. 1, **2**), bearing common functional groups, which act by inhibiting ALS, had already been made by the authors. Although most of the compounds had good herbicidal activity, only a few had a broad spectrum of activity and acceptable level of crop safety for commercial use. Therefore, a study of 6-substituted compounds (Fig. 1, **2**) was initiated. For the preparation of a variety of 6-substitutions, certain key synthetic intermediates containing a highly reactive functional group linked to the 6-position of the salicylate moiety were required.

Our previous studies of **2** had provided the following findings: substitution at the 6-position of the salicylate moiety was preferable for herbicidal and ALS inhibitory

activities; electron-withdrawing groups contributed to ALS activity; and hydrophilic groups led to better activities against grass weeds than broad-leaf weeds. We considered that a 6-acyl compound could be of interest, since it is hydrophilic and has an electron-withdrawing effect.

A 6-acyl compound can also be used as an intermediate for conversion to the corresponding acetal, alcohol and imino compound. Thus a novel pathway for the synthesis of methyl 6-acetylsalicylate (Fig. 4, **24**), a key intermediate for this chemistry, was studied. Three approaches were successful (Figs. 4–6, Method A, B, C). Among them, regioselective ortholithiation (Method C) proved the most promising and was applied in this study. Moreover, an industrial scale production of **1** (Pyriminobac-methyl) was accomplished by modifying this method (Fig. 17).

Using the intermediate 6-acyl **2** (Fig. 3, **9**), acetal analogues and closely related phthalide analogues (Fig. 3, **10** and **11**) were prepared and herbicidal activities were evaluated (Table 3). Three analogues of 6-acyl **2** (Table 3, **17**, **40** and **41**) were found to achieve excellent control of barnyardgrass but cause unacceptable injuries to rice. However, the herbicidal profile of **17** satisfied our requirements as a prototype for a barnyardgrass herbicide.

In order to reduce rice crop injury while retaining the herbicidal activity of **17**, the introduction of an oxyimino group was attempted to give a hypothetical bio-isosteric analogue of **17**. The methoxyimino group has a similar $[\sigma_p]$ value and a steric similarity to a carbonyl group, and the hydrophilicity of the oxyimino moiety can be varied by alkylation and acylation. (Fig. 8). Extensive modifications were then made to the 6-alkyl moiety of **12** (Fig. 2: R^1), the ester moiety (R^2), the alkoxyimino moiety (R^3), the bridge-atom (X) and the 4,6-disubstituted pyrimidine moiety (A , B , Z). Structure-activity relationships of the synthesized compounds were studied by examining their herbicidal activities against barnyardgrass (*Echinochloa oryzicola*) in paddy rice at various growth stages, including pre-emergence (Table 4).

Synthesis of **12** yielded a mixture of two isomers in a >9:1 (E/Z) ratio and the stereochemistry of the isomers was investigated and confirmed by X-ray crystallography. We also studied the role of the iminoxy moiety, based on the difference in the E/Z configurations of this moiety determines biological activity. However, no clear differences in herbicidal activity were observed among these isomer groups. The configurations merely contributed to the activity by way of hydrophilicity.

According to a study of mode of action (Table 5), the ALS-inhibitory activity of **1** against barnyardgrass and rice was almost identical and about 1000 times lower than that of **48**. Also the metabolic transformation of **1** to **48**, which is considered to be the metabolically activated form of an ALS inhibitor, was enhanced in barnyard-

grass, but not in rice (Table 5, Fig. 12). Therefore, the selectivity of **1** for rice must be determined by these metabolic factors. On the basis of QSAR and mode-of-action studies, **1** was finally selected as a candidate for commercialization as a novel barnyardgrass herbicide.

The herbicidal activity of **1** was as follows. **1** provided excellent control of *Echinochloa* spp. from pre-emergence to the 4 leaf stage at rates of 30–90 g ai/ha (Fig. 13). **1** provided excellent control of *Echinochloa oryzicola* until 50 days after treatment. The residual activity of **1** at 30 g ai/ha was superior to that of thiobencarb at 3000 g ai/ha under flooded conditions in the greenhouse (Fig. 14). The phytotoxicity of **1** in transplanted rice at a soil depth soil of 0–3 cm and water-seeded rice at pre-emergence and the 2 leaf stage under flooded conditions was very slight at 30–90 g ai/ha. Particularly, the crop safety of **1** in pre-emergence treatment of rice and transplanted depth of 0–1 cm rice was superior to that of other rice herbicides targeting *Echinochloa* spp. such as mefenacet and molinate (Figs. 15, 16). In field trials, **1** alone and mixed with bensulfuron-methyl provided good to excellent control of *Echinochloa* spp. from pre-emergence to the 4 leaf stage. However, the mixture with bensulfuron-methyl was superior to **1** alone in efficacy at the 3–4 leaf stage. **1** did not affect the efficacy of bensulfuron-methyl against sedge and broad-leaf weeds (Table 7). **1** showed an excellent level of safety for all 11 varieties of water seeded rice tested. There was no significant difference in susceptibility to **1** among the rice varieties tested. Also, test of the toxicological and environmental fate of **1** showed favorable results (Table 8).

The industrial preparation of **1** was examined, which was considered an improvement over method C involving an ortho-lithiation reaction as a key step (Fig. 17). Commercially available 3-hydroxyacetophenone was simultaneously protected by benzylation of the hydroxyl group under phase transfer conditions and dimethylacetalization of the acetyl group using trimethoxymethane in chlorobenzene containing an absolute minimum volume of methanol. Dimethylacetal was preferable to ethylene acetal regarding protection and deprotection under mild conditions to give the desired products in high yields. It is important to avoid the formation of side products. The protected **75** was next subjected to ortho-lithiation followed by carbomethoxylation at room temperature. The lithiation step was fully examined and found to have best results when a cyclohexane solution of *n*-butyllithium was used as the cyclohexane solvent. Recrystallization from methanol after deacetalization afforded a pure 6-acetyl derivative (**51**) in 71% overall yield in 4 steps from 3-hydroxyacetophenone. A largescale synthesis of **1** was finally accomplished by conventional methoxyimination, debenylation, and coupling with a fragment of the pyrimidine moiety.