

学会賞受賞論文

(業績賞・技術)

除草剤フェントラザミドの開発

柳 顯彦*, 渡邊 幸喜, 奈良部晋一, 伊藤 整志, 五島 敏男

日本バイエルアグロケム (株)・結城中央研究所

(平成 14 年 3 月 6 日受理)

Development of a New Herbicide, Fentrazamide

Akihiko YANAGI,* Yuki Yoshi WATANABE, Shinichi NARABU, Seishi ITO
and Toshio GOTO

Nihon Bayer Agrochem K. K., Yuki Research Center, 9511-4, Yuki, Yuki City, Ibaraki, 307-0001, Japan

Key words: carbamoyltetrazolinones, *N*-selective carbamoylation, *Echinochloa* spp., selectivity to rice, fentrazamide, herbicide.

はじめに

日本バイエルアグロケム (株) とバイエル社が創製・開発したカルバモイルテトラゾリノン系の新規除草剤フェントラザミド (**1a**) (Fig. 1) は、水田一年生雑草のノビエおよび種々の広葉雑草に有効である。本剤はノビエに対する卓効と長い残効性からノビエ発生前より 3 葉期まで、また移植水稻に対する極めて高い安全性から田植直後より使用でき、水稻用除草剤として広い適用幅を有する。フェントラザミドの開発は、当初からその広い適用幅を活かした除草労力の省力化、簡便な散布方法の開発、散布コストの削減、環境への配慮など近年の水稻作農業事情からの要望を満たす方向で検討が進められた。日本では 2000 年にベンスルフロメチルとの混合剤 (イノーバ®) が散布時の省力化を目指した田植同時処理も可能な剤として農薬登録された。現在、スルホニルウレア系除草剤との混合剤 (ダブルスター®, ドニチ®) やトリオン系除草剤との混合剤 (スマート®) が、粒剤のほか簡便な処理も可能なジャンボ剤や顆粒水和剤、フロアブル剤などに剤型化され、販売されている。東南アジア諸国ではプロパニルとの混合剤 (レクスプロ®) が湛水直播水稻用除草剤として使用されている。本報では、フェントラザミドの研究の経緯、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、その知見

を報告する。

研究の経緯

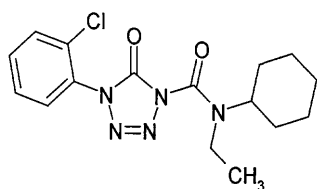
1980 年代の後半、十字科作物の根瘤病防除に効果を示すベンゼンスルホンアニリド系化合物の誘導化^{1,2)}を検討していた。この一連の化合物中、とりわけ作物に対する薬害性の強い部分構造として 3-クロロ-4-トリフルオロメチルアニリンが認識された。

われわれは、この薬害性を新たな除草剤開発への糸口として、前記アニリンを原料とする合成研究を試みた^{3,4)}。

これらの研究に関連する文献検索の途上、アニリンから誘導される含窒素複素環化合物で既存の農薬にはない化学構造としてフェニルイソシアネート類とトリメチルシリルアジドとの反応により得られる 1-アリル-5(4*H*)-テトラゾリノン (**2**) に着目した⁵⁾。さらに農薬分野での先行技術⁶⁾の調査結果をも考察し、弊社水稻用除草剤メフェナセットの後継剤開発を目的とした 1-(3-ハロ-4-置換)フェニル-4-カルバモイル-5(4*H*)-テトラゾリノン誘導体の合成研究から着手した⁷⁾。最適化を通して合成された化合物群の活性・選択性・土壌吸着性・残効性等を総合的に比較・検討した結果、1-(2-クロロフェニル)-4-(*N*-シクロヘキシル-*N*-エチルカルバモイル)-5(4*H*)-テトラゾリノン (**1a**)、一般名フェントラザミドが開発化合物として選抜された^{8,9)}。

* 〒 307-0001 茨城県結城市結城 9511-4

E-mail: akihiko.yanagi.ay@bayer.co.jp



Fentrazamide (1a).

Fig. 1 Chemical structure of fentrazamide (1a).

合 成

1. 1-(2-クロロフェニル)-5(4H)-テトラゾリノン (2a) の合成

フェントラザミドの製品化は、その中間体である1-(2-クロロフェニル)-5(4H)-テトラゾリノン (2a) の安全で安価な大量合成法を確立できるかどうか最大の課題であった。

前述したトリメチルシリルアジドを用いる合成法⁵⁾は、簡便・好収率であり実験室では応用範囲も広い。しかし、原料としての価格、リサイクルコスト、大量使用における安全性等の観点から工業化には不適當であった。また、先行技術に記載の方法⁶⁾は、高価な反応溶媒 (THF) と当量以上の塩化アルミニウムを用い、2当量過剰のアジ化ナトリウムを危険なアジ化水素酸として処理するため、この方法も適さなかった。

一方、ジチオカルバメート類とアジ化ナトリウムとを反応させ、容易に得られるメルカプトテトラゾール類が知られている¹⁰⁾。さらに、1-フェニル-5-メルカプトテトラゾールの Na 塩とシクロヘキセンオキシドとの反応において、低収率ではあるが対応する 1-フェニル-5(4H)-テトラゾリノンを与えることが知られている¹¹⁾。

そこで、アジ化ナトリウム・塩化アルミニウム法およびジチオカルバメート経由 S-O 変換法の二法を改良することによって、工業化に対応できる 1-(2-クロロフェニル)-

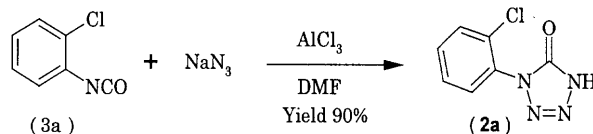
5(4H)-テトラゾリノン (2a) の新合成法開発を検討した。

その結果、Scheme 1 に示す二つの方法が確立された。このうち B 法は大量合成も可能であり、殊に実験室での合成・入手が困難なイソシアネート類を原料とする低級アルキル-, 低級フルオロアルキル-テトラゾリノン等の合成に有効な手段となった¹²⁾。これに対し、2-クロロフェニルイソシアネート (3a) と当量のアジ化ナトリウムとを緩やかな温度条件下に触媒量の塩化アルミニウムを用いて DMF 溶媒中で反応させ、高収率でテトラゾリノン (2a) を与える A 法は、反応工数・製造コスト等、格段に優れており実製造に採用された¹³⁾。

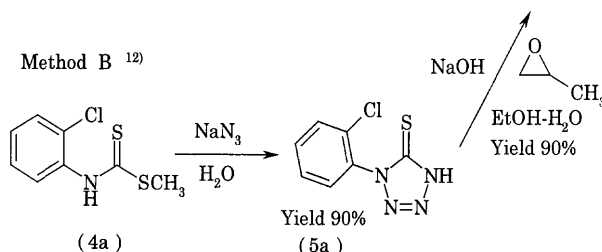
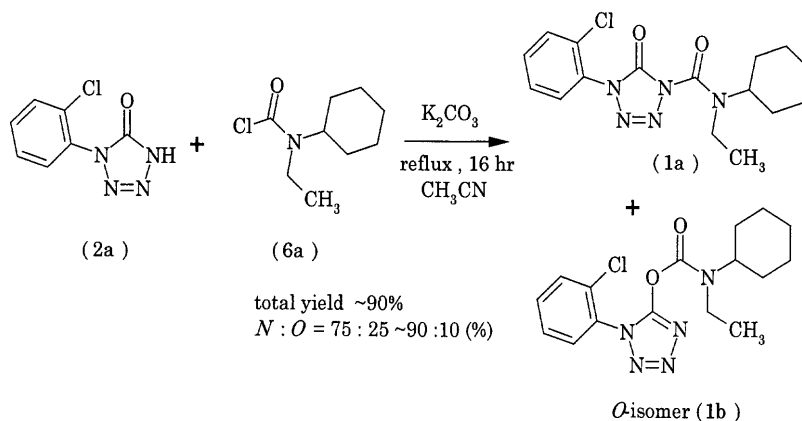
2. 1-(2-クロロフェニル)-5(4H)-テトラゾリノン (2a) の選択的 N-カルバモイル化によるフェントラザミド (1a) の合成

テトラゾリノン類 (2) のカルバモイル化において先行技術に記載⁶⁾の反応条件では、N-及び O-カルバモイル体の二異性体混合物を生成し、両異性体の生成比は、溶媒・塩基・反応温度等により変動することが判明していた。2a と N-シクロヘキシル-N-エチルカルバモイルクロライド (6a) との反応によるフェントラザミドの合成においても、

Method A ¹³⁾



Method B ¹²⁾

Scheme 1 New methods to synthesize 1-(2-chlorophenyl)-5(4H)-tetrazolinone (2a).^{12,13)}Scheme 2 Synthesis of fentrazamide (1a) under the reaction conditions demonstrated in the prior patent.⁶⁾

この知見と同様の結果を得た (Scheme 2). また, 副生する *O*-カルバモイル体 (**1b**) は加水分解され易く除草活性も示さなかった. この **1b** を無溶媒で加熱, あるいは 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を触媒としてアセトニトリル等の有機溶媒中, 穏やかに加熱すると, 容易に *O*-*N* 間で転移反応を起こし **1a** を与えた. そこで, DMAP を触媒及び酸受容体とするカルバモイル化を行ったところ高収率で選択的に *N*-カルバモイル体 (**1a**) が得られた. しかし, 高価な DMAP の大量使用は, そのリサイクル方法をも検討したが, 製造コスト削減には寄与しなかった. そこで, 上記実験データを基に, 安価な酸受容体 (無機塩基・有機塩基)・触媒・溶媒等反応条件を最適化し, Scheme 3 に示す選択的 *N*-カルバモイル化によるフェントラザミド (**1a**) の工業的合成法が確立された¹⁴⁾.

この様に, 農業用化学品の分野において新規な構造を有するフェントラザミドは, アニリンの化学を基に短工程で安価に製造される新世代の水稲用除草剤と考えられる (Fig. 2).

リード化合物の最適化と構造活性相関

本研究は, 弊社メフェナセット剤の後継ヒエ剤の開発を目的として展開された. 本項では, リード化合物最適化の経過に沿ってヒエに対する活性とイネに対する選択性につ

いて, その効果と構造との相関を述べる.

先行技術⁶⁾ に開示された比較化合物 (**7**) 及び最初のリード 3-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル誘導体 (**8**), これに関連する化合物群⁷⁾ の代表例 (**9**~**11**) のヒエに対する一次除草試験 (イネ移植 5 日後に薬剤処理) 結果を Table 1

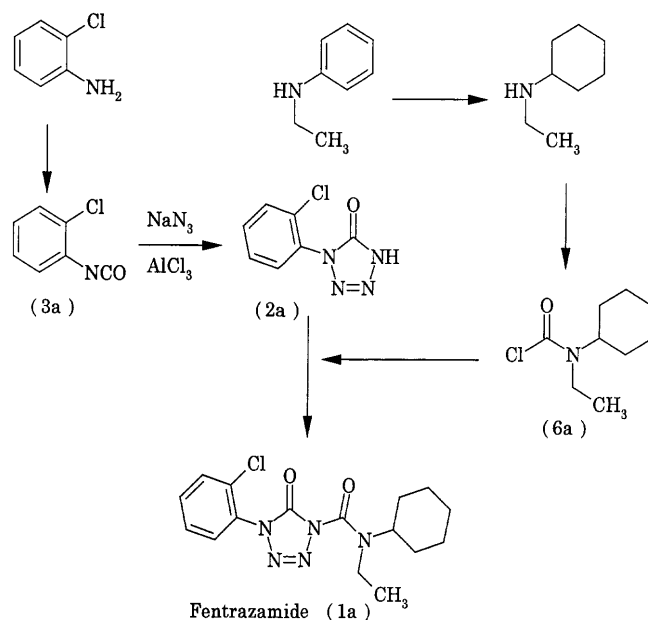
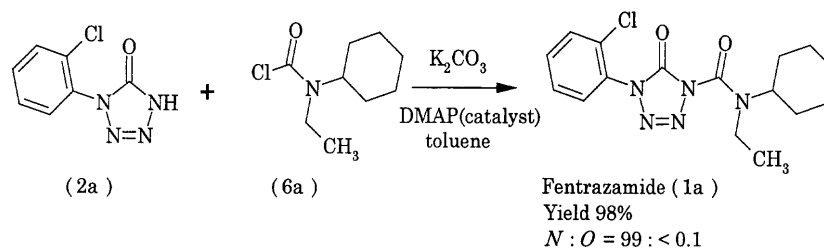
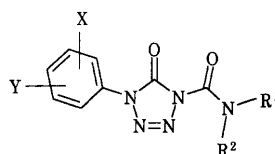


Fig. 2 The total synthetic pathway for fentrazamide (**1a**).



Scheme 3 Optimized method to synthesize fentrazamide (**1a**).¹⁴⁾

Table 1 Herbicidal activity of 1-(substituted)phenyl-4-dialkylcarbamoyl-5(4*H*)-tetrazolinones against *Echinochloa* spp. in the greenhouse.



Compound No.	Substituents				Efficacy ^{a,b)}	
	X	Y	R1	R2	500 ^{c)}	250 ^{c)}
7	3-Cl	4-Cl	Me	Me	0	0
8	3-Cl	4-CF ₃	Me	Me	95	60
9	3-Cl	4-CF ₃	Et	Et	100	70
10	3-Cl	4-OCF ₃	Et	Et	100	70
11	3-Cl	4-SCF ₃	Et	Et	100	70

^{a)} 5 DAT-application (application at 5 days after transplanting).

^{b)} Rating scale: 0 (no effect) - 100 (completely effective). ^{c)} Dosage (g a.i./ha).

に示した。比較化合物 (7) に対し、リード関連化合物は高活性を示した。カルバモイル基に関しては、ジメチル体 (8) よりジエチル体 (9~11) の方がより安定した対ヒエ活性を与えた。また、これらの試験においては、生育抑制効果に加えてネクロシスやブリーチングの徴候が見られた。

次に化合物 9~11 のカルバモイル基を固定し、ベンゼン環上の置換基変換を行った。この結果から、ベンゼン環上 2-位または 2,6-位の置換基が、水素、ハロゲン、メチル基、トリフルオロメチル基などの時に高い対ヒエ活性を与え、4-位へのハロゲン導入は活性を著しく低下させた。また、2-位または 2,6-位の置換基が、フッ素及びトリフルオロメチル基などの化合物においては、イネ・ヒエ間の選択性が低いことも示された。さらに、2-位が塩素またはメチル基の誘導体は、他の類縁化合物と異なり、ヒエに対する強い抑制効果を示した。これは、水稻用除草剤として好ましい効果であった。これらのうち、1-(2-クロロフェニル)-4-(*N,N*-ジエチルカルバモイル)-5(4*H*)-テトラゾリノン (12) を選抜し圃場試験に供した。その試験結果から、選択性を付与するためには化合物の土壌吸着性のさらなる向上が求められた。

そこで、化合物 12 を基にベンゼン環上 2-位または 2,6-位の置換基を塩素とメチル基に絞り、カルバモイル基を変換した化合物を合成しその効果・選択性を試験した⁹⁾。Table 2 はイネ移植 10 日後に薬剤処理した二次試験結果を示す (表中には比較の為、後に合成されたフェントラザミド (1a) の結果も示した)。

これらの結果から、(1)：対ヒエ活性とイネに対する選択

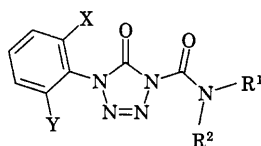
性を考慮した場合、ベンゼン環上の置換基として 2-クロロ-, 2-クロロ-6-メチル-が (無置換を含め) 優位性を示す (13, 1a, 18, 19)；(2-1)：カルバモイル基は、一方がエチル基、*n*-プロピル基、もう一方が *sec*-ブチル基、または、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基の時 (13, 1a, 18, 19) 最も良好な除草活性と選択性を与える；(2-2)：カルバモイル上の炭素鎖が、何れも直鎖の時 (16)、何れも分枝鎖である (21) か、または総炭素数が 6 以下である時 (20, 21) は著しい薬害をもたらすことが判明した⁹⁾。

これら化合物のうち、1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-4-(*N-sec*-ブチル-*N-n*-プロピルカルバモイル)-5(4*H*)-テトラゾリノン (19) は、除草活性・選択性ともに優れていた。しかし、原料となる 2-クロロ-6-メチルアニリンは価格も高く、その未知なる毒性をも考慮した結果、化合物 19 およびこれに関連する誘導化を断念した。そこで、前記 2-クロロフェニル誘導体 12 を基に上記 (2-1) の要件を満たすカルバモイル誘導体の合成を再検討した⁹⁾。

この最適化によって得られた化合物群および比較対照化合物の温室内第三次試験結果と、これらの化合物に関する土壌を用いたクロマトグラフィーの結果をまとめて Table 3 に示した。

対照薬剤メフェナセットの試験成績を基に比較すると、化合物 24, 1a, 25, 26 は、参照化合物 22, 23 とともに 200~300 g a.i./ha の薬量において 3 葉期 (leaf stage: 表中 LS と略す。)までのヒエに対しても高活性を示した。しかし、化合物 24, 26 は参照化合物と同様な薬害を示した。また、化

Table 2 1-(2- or 2,6-substituted)phenyl-4-(*N,N*-dialkylcarbamoyl)-5(4*H*)-tetrazolones and their efficacy against *Echinochloa* spp. and compatibility with rice in the greenhouse.

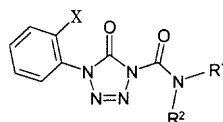


Compound		Substituents ^{a)}			Efficacy ^{b,c)}		Compatibility ^{b,c)}
No.	X	Y	R ¹	R ²	125 ^{d)}	60 ^{d)}	250 ^{d)}
13 ^{e)}	H	H	Et	cyc.-Hep	95	90	10
14	Me	H	Et	cyc.-Hex	98	90	15
15	Me	H	<i>n</i> -Pr	cyc.-Pen	90	80	20
16	Cl	H	Et	<i>n</i> -Bu	80	80	10
1a	Cl	H	Et	cyc.Hex	95	90	5
17	Cl	H	Et	cyc.-Oct	90	70	10
18	Cl	H	<i>n</i> -Pr	<i>s</i> -Bu	90	90	10
19	Cl	Me	<i>n</i> -Pr	<i>s</i> -Bu	95	90	5
20	Cl	Me	Et	<i>i</i> -Pr	90	70	50
21	Cl	Me	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	80	60	40

^{a)} cyc.-Hep : cycloheptyl, cyc.-Hex : cyclohexyl, cyc.-Oct : cyclooctyl,

cyc.-Pen : cyclopentyl. ^{b)} 10 DAT-application, *Oryza sativa* L., cultivar Nipponbare.

^{c)} Rating scale : 0 (no effect) - 100 (completely effective). ^{d)} Dosage (g a.i./ha). ^{e)} Comparison.

Table 3 Herbicidal performance of 1-(2-chlorophenyl)-4-(*N,N*-dialkylcarbamoyl)-5(4*H*)-tetrazolinones and related compounds.

No.	Compound Substituents ^{c)}			Dosage rate g a.i./ha	Efficacy ^{a,b)} on ECHSS ^{d)}			Injury ^{a,b)} to ORYSP ^{e)}	Soil-TLC ^{f)} Rf
	X	R ¹	R ²		2 LS ^{g)}	2.5 LS ^{g)}	3 LS ^{g)}		
	Mefenacet ^{h)}			1050	100	100	98	10	0.16
22 ^{h)}	H	Et	cyc.-Hep	300	100	90	90	15	0.20
				200	100	90	90	12	
23 ^{h)}	MeO	Et	cyc.-Hex	300	100	100	100	30	0.20
				200	100	98	90	15	
24	Cl	Et	cyc.-Pen	300	100	100	100	15	0.18
				200	100	95	90	12	
1a	Cl	Et	cyc.-Hex	300	100	100	95	5	0.10
				200	100	95	90	0	
25	Cl	<i>n</i> -Pr	<i>s</i> -Bu	300	100	100	100	10	0.26
				200	100	100	100	5	
26	Cl	<i>n</i> -Pr	cyc.-Pen	300	100	100	100	15	0.16
				200	95	95	90	10	
27	Cl	<i>n</i> -Pr	cyc.-Hex	300	100	80	70	10	0.13
				200	100	50	40	0	
28	Cl	<i>i</i> -Pr	cyc.-Hex	300	100	90	60	10	0.10
				200	95	80	50	0	

^{a)} 10 DAT-application for testing efficacy and 5 DAT-application for investigating compatibility, Leaching : 0.5 cm/day during the test period.

^{b)} Rating scale : 0 (no effect) - 100 (completely effective).

^{c)} cyc.-Hep : cycloheptyl, cyc.-Hex : cyclohexyl, cyc.-Pen : cyclopentyl.

^{d)} *Echinochloa* spp. ^{e)} *Oryza sativa* L. transplanted. ^{f)} Soil thick-layer chromatography using clay loam.

^{g)} Leaf stage : Growth stage of ECHSS on application. ^{h)} Comparison.

化合物 **27** と **28** は除草活性の低下に伴う薬害軽減が見られた。この結果をもとに活性・選択性ともに優位な化合物として、**1a** および **25** が選ばれた。

ここまでに得られた知見から構造活性相関は以下のよう
にまとめることができる。[1] ベンゼン環上の置換基は、
2-位および/または 2,6-位が塩素および/またはメチル基で
あり、[2-1]カルバモイル基は、一方が炭素数 2 または 3 の
直鎖アルキル基であり、[2-2] もう一方が炭素数 4 の分枝
鎖アルキル基または、炭素数 5 または 6 のシクロアルキル
基であり、[2-3] かつ、二つの炭素鎖の総炭素数が 7 また
は 8 である組み合わせの時、最も良好な除草活性と選択性
とを与える。

Bell¹⁵⁾ らの、除草性カルバモイルテトラゾリノン類の構
造活性相関についての報告によれば、“ヒエに対する活性
は、a) ベンゼン環上 *ortho* 位の置換基が、電子供与性で小
さな置換基 (メチル基、メトキシ基) の時に最も高く、電
子吸引性基は活性を低下させる、b) カルバモイル基の総炭
素数は 6~8 であり、特に、両炭素鎖とも分枝鎖である *N*,
N-ジイソプロピル基または *N*-シクロヘキシル-*N*-イソ
プロピル基 (例えば Table 3 中の化合物 **28**) が最高の活性を
得るに好ましい。”とされている。この相関と、我々の得た
相関とは明らかに異なっている。

ところで、水稻用除草剤にはその特性として大きくない
土壤中での移行性が求められる。土壌を用いるクロマトグ
ラフィーにおいて得られた化合物の移行性 (*Rf* 値) を、化
合物 **1a**, **25** およびメフェナセットで比較した。その結果、
1a の土壌中での移行性 (*Rf*=0.10) は、**25** (*Rf*=0.26) や
メフェナセット (*Rf*=0.16) と比べても極めて小さかった。
これは **1a** の強い土壌吸着性を示唆するものである。

この様に、**1a** すなわちフェントラザミドは、ヒエに対す
る高い活性・イネに対する高い安全性・強い土壌吸着性な
ど、その優れた水田除草剤としての性能から開発化合物に
選抜された。

名称および性状¹⁶⁾

一般名：フェントラザミド (fentrazamide)

商品名：イノバ® (Innova®), ダブルスター® (Double-
star®), ドニチ® (Donichi®), スマート® (Smart®),
リーディング® (Leading®), レクスプロ® (Lecs-
pro®)

試験番号：BAY YRC 2388, NBA 061

CAS registry No.: 158237-07-01

化学名：4-(2-chlorophenyl)-*N*-cyclohexyl-*N*-ethyl-4,5-dihy-
dro-5-oxo-1*H*-tetrazole-1-carboxamide

分子式: $C_{16}H_{20}ClN_5O_2$

分子量: 349.82

外 観: 無色結晶

融 点: 79°C

密 度: 1.30 g/ml (20°C)

蒸気圧: 5×10^{-10} hPa (20°C); 1×10^{-9} hPa (25°C):
(OECD No. 107 法)分配係数 (*n*-オクタノール/水): $\log P_{ow}=3.60$ (20°C):
(OECD No. 107 法)溶解度 (g/l: 20°C): 純水: 0.0025, *n*-ヘプタン: 20, 2-プロパノール: 32, ポリエチレングリコール: 58, ジメチルスルフォキシド: 210, アセトン: 250 以上, アセトニトリル: 250 以上, ジクロロメタン: 250 以上, 酢酸エチル: 250 以上, キシレン: 250 以上

フェントラザミドの除草特性

1. フェントラザミドの除草活性

フェントラザミドを雑草発生始期および2葉期に処理し

た温室試験における主な水田雑草に対する除草活性を Table 4¹⁷⁾ に示す. 本剤はタイヌビエ, イヌビエ, タマガヤツリ, イヌホタルイ, アゼナ, コナギなどの一年生雑草やヘラオモダカ, ミズガヤツリなどの多年生雑草に対して高い除草効果を示した. 処理薬量 125 g a.i./ha では, 2葉期のタイヌビエ, イヌビエおよびタマガヤツリに対して強い除草効果を示し, 発生始期のイヌホタルイ, アゼナ, コナギにも効果が高かった. Table 5¹⁸⁾ は異なる生育ステージにおけるタイヌビエ, イヌビエに対するフェントラザミドの除草活性を示す. 本剤は 300 g a.i./ha の処理薬量において発生前から3葉期までのヒエに著効を示し, 対照薬剤に比べて同等以上の安定した除草効果を示した. このように, フェントラザミドは多くの一年生雑草から数種の多年生雑草まで広い殺草スペクトルを有し, しかも低薬量で葉齢の進んだノビエに対して高い除草活性を示すことが判った.

2. フェントラザミドの残効性

フェントラザミドを 200 および 300 g a.i./ha の薬量で湛水土壤処理したときのタイヌビエを 90%以上枯殺できる期間は, 200 g a.i./ha の薬量で 42 日間, 300 g a.i./ha で 50 日

Table 4 Weed-killing spectrum of fentrazamide.

Weed and Code	Application time ^{a)}	Herbicidal activity ^{b)}						
		8 ^{c)}	15 ^{c)}	30 ^{c)}	60 ^{c)}	125 ^{c)}	250 ^{c)}	500 ^{c)}
<i>Echinochloa oryzicola</i> (ECHOR)	at	90	100	100	100	100	100	100
	2 LS	0	10	20	70	90	93	95
<i>Echinochloa crus-galli</i> (ECHCG)	at	70	80	100	100	100	100	100
	2 LS	0	20	70	80	95	98	98
<i>Cyperus difformis</i> (CYPDI)	at	80	90	90	100	100	100	100
	2 LS	20	60	80	80	90	90	100
<i>Scirpus juncooides</i> (SCPJU)	at	0	0	20	60	90	90	93
	2 LS	0	0	0	20	60	85	90
<i>Lindernia pyxidaria</i> (LIDPY)	at	0	40	80	80	90	90	90
	2 LS	0	20	40	60	70	80	85
<i>Monochoria vaginalis</i> (MOOVP)	at	20	60	70	90	95	95	95
	2 LS	0	0	20	50	80	85	90
<i>Eleocharis acicularis</i> (ELOAL)	prop.	0	0	0	50	60	80	85
	2 LS	0	0	0	50	60	60	85
<i>Sagittaria pygmaea</i> (SAGPY)	at	0	0	30	40	40	60	60
	2 LS	0	0	10	20	40	40	50
<i>Cyperus serotinus</i> (CYPSE)	at	50	70	80	80	95	95	95
	2 LS	0	0	0	20	40	50	70
<i>Alisma canaliculatum</i> (ALSCA)	at	0	30	50	85	90	90	90
	2 LS	d)	d)	d)	d)	d)	d)	d)

^{a)} Growth stage on application; at: at-emergence stage; LS: leaf stage; prop.: Propagation stage.^{b)} Rating scale: 0 (no effect) - 100 (completely effective).^{c)} Dosage: g a.i./ha. ^{d)} Not tested.Table 5 Efficacy of fentrazamide against *Echinochloa* spp. at different growth stages.

Herbicide	Dosage (g a.i./ha)	Efficacy ^{a,b)}							
		ECHOR ^{c)}				ECHCG ^{d)}			
		Pre. ^{e)}	1.5 ^{f)}	2.5 ^{f)}	3.0 ^{f)}	Pre. ^{e)}	1.5 ^{f)}	2.5 ^{f)}	3.0 ^{f)}
fentrazamide	300	100	100	100	98	100	100	98	95
mefenacet	1000	100	100	100	98	100	100	95	90

^{a)} Application at different growth stages in the greenhouse. ^{b)} Rating scale: 0 (no effect) - 100 (completely effective).^{c)} *Echinochloa oryzicola*. ^{d)} *E. crus-galli*. ^{e)} Pre-emergence. ^{f)} Leaf stage.

間以上であった¹⁷⁾。これはフェントラザミドの強い土壌吸着性と低い水溶性性によるものである。処理された本剤は土壌表層に強固で安定した処理層を速やかに形成し、その後は過度の漏水や降雨の影響などによる垂直及び水平方向の田面水の動きに対して薬剤の移動が小さいことから、安定した除草効力が長期間保持されるものと考えられる。

3. フェントラザミドの移植水稻に対する安全性

水稻移植 3, 7 および 10 日後のフェントラザミド 300 g a.i./ha 処理では、3 日後処理の場合にのみ対無処理生重量比 4% の低下を示したが、他の処理では影響は認められなかった¹⁸⁾。本剤 300 g a.i./ha 5 日後処理では、移植深度 0 cm 植えの水稻に対して 7% 以内の十分許容できる生育抑制が見られたが、1 cm 以内の減水条件下では移植水稻に対して全く影響が見られなかった (Table 6)^{17,18)}。このように、フェントラザミドは田面水移動が関わる処理条件においても移植水稻に対して優れた安全性を示した。

4. フェントラザミド剤の田植同時処理

本剤のノビエに対する長い残効性とその優れた選択性から、田植同時処理への適用性が検討された。Table 7¹⁷⁾ は、社内および公的機関で実施されたスルホニルウレア系除草

剤ベンスルフロンメチルとの混合剤 (イノーバ[®]) の田植同時処理による圃場試験の結果を示す。本混合剤は、ノビエを含む主要一年生および多年生水田雑草に対して優れた防除効果を示し、移植水稻に対する影響はイノーバ 1 キロ粒剤 51[®] において最大 2.2% の薬害が報告されているにすぎない。このことから、移植直後の水稻に対する優れた安全性、1 回処理による長期の抑草効果、ならびに主要水田雑草に対する広い殺草スペクトルなど、本混合剤は田植同時処理に求められる特性を有することが確認された。

5. フェントラザミドの作用機構

フェントラザミドの作用機構は、今までに得られた細胞の所見等から、植物の細胞分裂組織に作用する結果、生育を停止させ、枯死に至らしめると考えられる。本化合物のヒエ 1 葉期処理の例では、第 2 葉葉鞘の背軸側の表皮細胞について縦方向の伸長と細胞数が無処理のものに比べて抑制された。さらに、第 2 葉以降の正常な展開が著しく阻害され、普通葉の伸長、節間伸長、分げつ、冠根の伸長が影響を受けた。しかし、ジニトロアニリン系除草剤でみられるような根端部膨化などの作用性は認められなかった。細胞生長の抑制は、アシル-CoA 炭素鎖延長系の阻害と関連しており、マロニル-CoA および C18, C20 あるいは C22-アシル-CoA を初期基質とする脂肪酸炭素鎖延長系が阻害され、C20, C22, C24 の長鎖脂肪酸 (VLCFAs) 合成が強く影響されることによる¹⁹⁾。本化合物の作用はクロロアセトアミド系やオキシアセトアミド系、カルバモイルスルホニルトリアゾール系除草剤の作用と同様であり、VLCFAs 合成阻害剤に属する。

Table 6 Efficacy of leaching as a parameter of crop safety for fentrazamide in the greenhouse.

Herbicide (Dosage)	Leaching extent (cm/day)	Rice seedlings ^{a)}	
		Fresh weight ^{b,c)}	Plant height ^{b,c)}
fentrazamide (300 g a.i./ha)	2.0	87.8	87.7
	1.0	97.5	97.5
	0.5	97.5	100.5
	0	96.9	101.2

^{a)} *Oryza sativa* L., cultivar Nipponbare transplanted at a depth of 2 cm. ^{b)} 5 DAT-application. ^{c)} % of control.

Table 7 Herbicidal efficacy and crop compatibility of Innova GR and SC applied at 0-DAT.

Product	Herbicidal efficacy and compatibility with rice ^{a,b)}							
	ECHSS ^{c)}	CYPDI ^{d)}	SCPSS ^{e)}	MOOVP ^{f)}	BBBBB ^{g)}	CYPSE ^{h)}	SAGPY ⁱ⁾	ORYSP ^{j)}
Innova	99.3	99.7	99.6	99.9	98	97	79	1.7
1 kg GR 75 ^{k)}	(18) ^{p)}	(9)	(17)	(11)	(16)	(10)	(10)	(18)
Innova	99.4	99.9	97	99.5	98	95	86	2.2
1 kg GR51 ^{l)}	(52)	(41)	(52)	(48)	(50)	(39)	(36)	(52)
Innova SC ^{m)}	99	100	99.4	100	99.9	95	97	0.8
	(12)	(5)	(12)	(7)	(11)	(6)	(8)	(12)
Innova L SC ⁿ⁾	99	99.6	98	99.1	98	98	96	1.7
	(42)	(32)	(40)	(39)	(40)	(30)	(31)	(42)

^{a)} Application at 0-DAT under field conditions. ^{b)} % of control. ^{c)} *Echinochloa* spp.

^{d)} *Cyperus difformis*. ^{e)} *Scirpus* spp. ^{f)} *Monochoria vaginalis*. ^{g)} Broadleaved weeds.

^{h)} *Cyperus serotinus*. ⁱ⁾ *Sagittaria pygmaea*. ^{j)} *Oryza sativa* L., cultivar Nipponbare.

^{k)} fentrazamide and bensulfuron-methyl 2.0 and 0.75% GR 10 kg product/ha.

^{l)} fentrazamide and bensulfuron-methyl and dymron 2.0 and 0.51 and 4.5% GR 10 kg product/ha.

^{m)} fentrazamide and bensulfuron-methyl 3.9 and 1.4w/w% SC 5 L product/ha.

ⁿ⁾ fentrazamide and bensulfuron-methyl and dymron 3.9 and 1.0 and 8.8w/w% SC 5 L product/ha.

^{p)} No. of trials.

Table 8 Toxicological data of fentrazamide.

Study	Animal	Result
Acute oral	Rat	LD ₅₀ : >5000 mg/kg (M,F)
	Mouse	LD ₅₀ : >5000 mg/kg (M,F)
	Rat	LD ₅₀ : >5000 mg/kg ^{a)} (M,F)
	Mouse	LD ₅₀ : >5000 mg/kg ^{a)} (M,F)
Acute dermal	Rat	LD ₅₀ : >5000 mg/kg (M,F)
	Rat	LD ₅₀ : >2000 mg/kg ^{a)} (M,F)
Acute inhalation	Rat	LC ₅₀ : >5085 mg/m ³ (M,F)
Eye irritation	Rabbit	Non-irritant
Skin irritation	Rabbit	Non-irritant
Skin sensitization	Guinea pig	Not sensitive
Teratogenicity	Rat, Rabbit	Negative
Mutagenicity	<i>in vitro, in vivo</i>	Negative

^{a)} 3% Granule.フェントラザミドの安全性²⁰⁾

1. 人畜毒性

フェントラザミド原体及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、その急性毒性は低く普通物であった。眼及び皮膚に対する刺激性及び感受性は認められなかった。催奇性や変異原性はいずれも陰性であり、慢性毒性、発癌性、繁殖への影響もないことが確認された (Table 8)。

2. 環境生物に及ぼす影響

フェントラザミドの鳥類、魚介類、有用昆虫及び土壌微生物に対する毒性は低く、通常の使用条件下ではこれら環境生物に対して影響を及ぼさない。藻類に対しては生長抑制作用が観察されたが、早い回復性が確認されており、生態系への影響はないと考えられる。

3. 代謝分解および残留

¹⁴C 標識フェントラザミド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 時間以内にほぼ定量的に代謝・排泄された。移植水稻への処理では、可食部への移行は極めて低いレベルであった。フェントラザミドは動物体内、植物中でアミド結合の加水分解、アルキル部位の水酸化などを經由して分解され、さらに抱合化反応が見られた。土壌中や水中光分解試験では、アミド結合の加水分解に続きさらに分解し、最終的に炭酸ガスにまで無機化された。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フェントラザミド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 日以下であった。

おわりに

フェントラザミドはヒエに対する優れた効果と移植水稻に対する高い安全性を示し、田植時からヒエ 3 葉期まで処理適期幅の広い除草剤である。その混合剤は多種の水田雑草を防除対象とし、かつ移植同時処理を可能にした。さらに、フロアブル剤およびジャンボ剤などの剤型化によって

簡便に使用できる汎用性の高い除草剤でもある。このように、本剤は水稻栽培における雑草防除の効率化の点で大きな利点をもたらしたといえる。また、人畜・魚介類・有用昆虫への安全性や水中・水田土壌中での適度な代謝分解性のゆえに、本剤は環境保全にも優れた除草剤である。

本研究の当初、合成技術上の安全面に関して懸念され、一時は研究継続も危ぶまれた。それゆえ、フェントラザミド開発の成否は、中間体である 1-(2-クロロフェニル)-5(4*H*)-テトラゾリノンの実製造をいかに安全に、かつ、低コストで行えるかにかかっていたと思われる。*N*-選択的カルバモイル化法も効率良く短期間で見出されたことや、カルバモイル基のアミン部分が、結果としてアニリンから誘導される化合物であったことも本剤製造の低コスト化につながり、幸いであった。リード化合物の探索・展開、最適化、合成プロセスの検討・開発、特許防衛そして代謝化合物の合成など、本剤の開発に関連し多くのことを学ばせて戴いた。こうして見出されたフェントラザミドは、近年の水稻栽培農業事情を視野にいれ、その生物学的・物理化学的性質を最大限に活かすべく開発された除草剤である。農業生産現場における省労力・省資源型の新しい水稻用除草剤として、フェントラザミド混合剤は今後の市場規模拡大が十分に予想される。食料の安定供給と環境保全型農業の進展は一体と捉えるべきあり、微力ながらさらなる農業の発展に貢献したい。

最後にフェントラザミドの開発上市にあたり、ご指導とご支援を賜りました大学、国公立農業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、ご指導ご支援を賜りました増田化学工業株式会社ならびに同社研究部の諸氏に深謝いたします。さらに、本剤は著者らの研究のみならず、多くの弊社内関係各位のご協力とご支援により開発されたものであり、衷心より感謝の意を表します。

引用文献

- 1) Y. Kurahashi,* T. Kume,* A. Yanagi,* M. Honda* & M. Albrecht** (*: Nihon Tokushu Noyaku Seizo K. K., **: Bayer AG): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2-1483 (1990)
- 2) Y. Kurahashi, T. Kume, A. Yanagi & M. Honda (Nihon Tokushu Noyaku Seizo K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2-72151 (1990) and Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2-96560 (1990)
- 3) T. Goto, H. Hayakawa, I. Manabe & A. Yanagi (Nihon Bayer Agrochem K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 5-65258 (1993)
- 4) T. Goto, H. Hayakawa, Y. Watanabe & A. Yanagi (Nihon Bayer Agrochem K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 7-48333 (1995)
- 5) O. Tsuge, S. Urano & K. Oe: *J. Org. Chem.* **45**, 5130 (1980)
- 6) R. A. Covey, P. J. Forbes, A. R. Bell & A. R. Blem (Uniroyal Chemical Co., Inc.): U.S. US 4830661 (1989)
- 7) T. Goto, H. Hayakawa, Y. Watanabe & A. Yanagi (Nihon Bayer Agrochem K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 5-331153 (1995), JP 5-331154 (1993) and JP 5-339249 (1993)

- 8) T. Goto, H. Hayakawa, Y. Watanabe, S. Narabu & A. Yanagi (Nihon Bayer Agrochem K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 6-199818 (1994)
- 9) T. Goto, S. Ito, Y. Watanabe, S. Narabu & A. Yanagi (Nihon Bayer Agrochem K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 6-306061 (1994)
- 10) J. D. Kendall (Ilford Ltd.): U.S. US 2386869 (1945)
- 11) D.F. O'Brien: *J. Org. Chem.* **33**, 262 (1968)
- 12) A. Yanagi, Y. Watanabe & S. Narabu (Nihon Bayer Agrochem K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 7-082258 (1995)
- 13) A. Yanagi, Y. Watanabe & S. Narabu (Nihon Bayer Agrochem K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 7-097372 (1995)
- 14) A. Yanagi, Y. Watanabe & S. Narabu (Nihon Bayer Agrochem K.K.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 7-118246 (1995)
- 15) A. R. Bell, R. A. Covey & D. I. Relyea (Uniroyal Chemical Co., Inc.) "British Crop Protection Conference—Weeds," pp. 249-255, 1987
- 16) A. Yanagi: *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* **54**, 5 (2001)
- 17) T. Goto, S. Ukawa & H. Miyauchi: *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* **54**, 13 (2001)
- 18) S. Ito, K. Yasui, C. Ueno, T. Yamaoka, N. Minegishi, N. Hirose & T. Goto: Abstracts of the 37th Conf. of the Weed Science Society of Japan. pp. 134 (1998)
- 19) B. Matthes, J. Schmalfuß & P. Böger: *Z. Naturforsch.* **53c**, 1004 (1998)
- 20) M. Watanabe & S. Kurogochi: *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* **54**, 35 (2001)

略 歴

柳 顯彦

生年月日：1954年8月10日

最終学歴：東北薬科大学大学院薬学研究科後期博士課程薬化学専攻

趣 味：洋画鑑賞，読書，自動車。

渡邊幸喜

生年月日：1957年6月30日

最終学歴：東北薬科大学大学院薬学研究科後期博士課程薬化学専攻

趣 味：サイクリング，読書。

奈良部晋一

生年月日：1968年1月13日

最終学歴：宇都宮大学大学院工学研究科博士後期課程物性工学専攻

趣 味：クラシック音楽鑑賞。

伊藤整志

生年月日：1955年1月6日

最終学歴：佐賀大学大学院農学研究科修士課程応用動物学専攻

趣 味：ジョギング，読書。

五島敏男

生年月日：1945年2月10日

最終学歴：東京農工大学農学部植物防疫学科農業製造化学専攻

趣 味：写真，読書。

Society Awards 2002

(on prominent achievement)

Development of a New Herbicide, Fentrazamide**INTRODUCTION**

Fentrazamide belongs to a novel class of paddy herbicides for the control of grasses and annual sedges. It shows an excellent efficacy on barnyard grass with a wide application window from pre-emergence up to 3-leaf stage, and with good crop compatibility for transplanted rice. The carbamoyltetrazolinone herbicide was invented and developed by Nihon Bayer Agrochem K.K. and Bayer AG to achieve time and cost saving effects in rice cultivation by the introduction of convenient and easy application methods for paddy herbicides. As a combination with bensulfuron-methyl, this herbicide was registered in 2000 under the trade name of Innova[®] applicable during planting operation. Other registered herbicides as e.g. Doublestar[®], Donichi[®] and Smart[®] are also suitable for "easy-to-use" application, which recently

became more important.

This publication briefly describes the history of discovery, synthesis, herbicidal performance and safety of fentrazamide.

DISCOVERY AND SYNTHESIS

During ongoing studies on 3-halo-4-substituted-aniline derivatives for finding new physiologically active compounds, the carbamoyltetrazolinone group reached the status of a lead structure as a new paddy herbicide. Further optimization work on the carbamoyltetrazolinones resulted in the discovery of fentrazamide. Process studies regarding the preparation of 1-(2-chlorophenyl)-5(4*H*)-tetrazolinone as a key intermediate to fentrazamide included explosive and toxic azide chemistry. Thus, all experiments were performed following strict safety measures. Two important pathways to the

1-aryl-5(4*H*)-tetrazolinone ring have been described in the literature. Although these methods are useful for preparations on a small laboratory scale, there were—from the viewpoint of production cost—not suitable for the large industrial scale synthesis. To provide a more cost-efficient procedure, our research work was concentrated on improving the known methods. This goal was successfully achieved and resulted in the development of a new synthetic pathway to the desired 1-(2-chlorophenyl)-5(4*H*)-tetrazolinone: the reaction of 2-chlorophenyl isocyanate and equimolar amounts of sodium azide in the presence of aluminum chloride as a catalyst.

In addition, it was desirable to improve the carbamoylation step of 1-(2-chlorophenyl)-5(4*H*)-tetrazolinone, since the *O*-carbamoylated regioisomer was formed as secondary product. This undesired isomer was unstable upon hydrolysis and additionally did not show any herbicidal efficacy. To suppress its formation, modifications of the reaction conditions were carried out in order to find an *N*-selective carbamoylation solely to fentrazamide. The method of choice was found when 1-(2-chlorophenyl)-5(4*H*)-tetrazolinone was reacted with *N*-cyclohexyl-*N*-ethylcarbamoyl chloride in toluene and in the presence of potassium carbonate as an acid scavenger and 4-dimethylaminopyridine as a catalyst.

As a conclusion, the preparation of fentrazamide successfully combines aniline and azide chemistry as key features.

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP

Based on the screening results and in comparison with the efficacy of the 3,4-disubstituted original lead structures, a clear improvement in activity against *Echinochloa* spp. was observed when the derivatives had substituent(s) at 2-(or 2,6-) position(s) of the benzene ring of 1-aryl-4(*N,N*-dialkylcarbamoyl)-5(4*H*)-tetrazolinones. Furthermore, 2-chlorophenyl derivatives corresponding to the lead showed stunting effects, which is a favorable property for a paddy herbicide as *e.g.* mefenacet. On the contrary, 3,4-disubstituted phenyl derivatives showed necrosis and bleaching symptoms. Based on these facts, further precise evaluation and optimization of the substitution patterns of the carbamoyl group were carried out.

According to the results obtained through this investigation, favorable substituents of 1-aryl-4(*N,N*-dialkylcarbamoyl)-5(4*H*)-tetrazolinones for paddy herbicides were found as (a) chlorine atom(s) and/or methyl group(s) at 2- and/or 2,6-position(s) of the benzene ring, (b-1) linear alkyl chains with two or three carbon atoms as *N*-alkyl group, (b-2) branched alkyl chains with four carbon atoms and/or five to seven membered cycloalkyl rings as secondary *N*-alkyl group and (b-3) and more preferably, a total of seven or eight carbon atoms of the

carbamoyl group. These findings were, however, different from the reported QSAR study on carbamoyltetrazolinones.

Taking into account the leaching properties, *R_f* values were determined by soil chromatography. The suitable and preferable *R_f* value for a paddy herbicide lies roughly in a range of 0.10–0.16, and the value for fentrazamide was found within this range as 0.10.

Considering all biological test results, the compound BAY YRC2388—known as fentrazamide—was nominated as a development candidate for a paddy herbicide.

HERBICIDAL PERFORMANCE

Fentrazamide showed a broad weed spectrum against annual weeds such as *Echinochloa oryzicola*, *E. crus-galli*, *Cyperus difformis*, *Scirpus juncoides* and *Monochoria vaginalis*, as well as against perennial weeds such as *Cyperus serotinus* and *Alisma canaliculatum*. It was highly active to *E. oryzicola* and *E. crus-galli* from pre-emergence up to 3-leaf stage at a dose of 200–300 g a.i./ha. Residual activity of fentrazamide against *Echinochloa* spp. was found 42 and 50 days after application of 200 and 300 g a.i./ha, respectively. Upon shallow (1 cm in depth) and surface (0 cm in depth) transplanting, fentrazamide caused some growth inhibition on rice. However, the crop damage was in an acceptable range even at 0 cm transplanted depth. At the usual and common planting depth (2 cm under test-conditions), fentrazamide was safe (*i.e.* showed an excellent plant compatibility) under leaching conditions of 0–1 cm/day. These properties of fentrazamide resulted from the low mobility within the soil due to the strong soil-adsorption and low water-solubility. The observed season-long control of *Echinochloa* spp. and crop safety under fluctuation conditions were very suitable for a paddy herbicide being applied at 0-DAT (0 days after transplanting, *i.e.* the simultaneous application with the transplanting operation).

Morphological studies indicated that fentrazamide inhibits the cell division and cell growth, similar to the modes of action of oxyacetamides and chloroacetamides, respectively. Fentrazamide has a strong effect on meristem bearing cell division in the root and shoot tips. This inhibition results in the halted growth and distortion of elongated tissue in the meristematic regions of the roots and young shoots.

Recently, fentrazamide was found active to inhibit fatty-acid elongation. Using an elongase assay of malonyl-CoA and C18, C20, or C22 acyl-CoA primer substrates, it was demonstrated that all elongation steps to very long-chain fatty acids (VLCFAs) of C20, C22, and C24 are strongly affected. The inhibition of VLCFA synthesis caused by fentrazamide is very similar to those of chloroacetamide, oxyacetamide and carbamoyltriazole herbicides, respectively.

SAFETY EVALUATION

The acute toxicity of fentrazamide on mammals *via* various routes of exposure was found to be very low. Additionally, it had neither irritating nor sensitizing effects. As proven *via* different testing systems, neither a mutagenic nor a teratogenic potential was found. Furthermore, there were no adverse effects in chronic, oncogenic and reproduction studies on fentrazamide.

Fentrazamide showed very low toxicity to avian and aquatic animals, beneficial insects and soil microorganism, suggesting almost no effects on these environmental organisms under normal conditions of practical use. As expected for a herbicide, effects on algae growth were found, but rapid recovery of algae populations was confirmed.

¹⁴C-Labeled fentrazamide was excreted almost quantitatively within 72 hr after oral administration. In rice plants, the radioactivity was translocated in very small amount into the edible parts. Fentrazamide was metabolized through hydrolysis of the amide bond, and hydroxylation of the alkyl moiety, and finally conjugated

in both, animal and plant. It was degraded *via* hydrolysis and finally to carbon dioxide in the soil and under photolytic conditions in water. Crop residue studies showed no fentrazamide residues in grain and straw. The half-life of fentrazamide under paddy field conditions was below 10 days.

Based on these facts, fentrazamide can be regarded as an environmentally friendly and safe herbicide.

CONCLUSION

The development of fentrazamide as a novel class of herbicides in paddy fields was successfully achieved by precise biological evaluation and on basis of improved tetrazolinone chemistry.

As a conclusion, Fentrazamide combines an excellent performance with excellent properties: high compatibility to rice plants; suitable water solubility (minimum leaching); ease of formulation; application at 0-DAT; safety (to mammals, birds, beneficial insects, earthworms and microorganisms); low material costs for the industrial synthesis and environmental friendliness. This makes fentrazamide an outstanding agrochemical.