学会賞受賞論文

(業績賞)

除草剤フルアジホップの開発

芳賀隆弘, 藤川敢市, 坂下信行, 西山隆三

石原産業株式会社中央研究所

Development of a New Herbicide, Fluazifop-butyl

Takahiro HAGA, Kan-ichi FUJIKAWA, Nobuyuki SAKASHITA
and Ryuzo NISHIYAMA

*Central Research Laboratory, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,
Nishishibukawa-cho, Kusatsu 525, Japan*

Since the invention of phenoxyacetic acid herbicides with clear activity on broad-leaf plants, the development of a herbicide with reverse selectivity has been a long-pending problem from the practical viewpoint of removing grasses from broad-leaf crops. Based on the results of the long-term studies to improve the unfavorable characters of diphenyl ether herbicides, the authors have successfully developed fluazifop which is capable of killing grasses, including perennials, without damaging broad-leaf crops. Since diphenyl ether herbicides selected as a lead-compound do not translocate in plants but kill only the tissues directly exposed to the herbicides, an oxyalkanoate side-chain characteristic to the phenoxyacetic acid auxin herbicides, which are able to translocate in plant tissues, was introduced to the 3'-position adjacent to the nitro group on the diphenyl ether structure. Thus-prepared esters improved the translocation but not satisfactorily enough for the practical use. Therefore, the following attempts were made for optimization: 1) introduction of a trifluoromethyl group as a substituent on the 4-position, 2) alteration of one of the benzene rings to a pyridine nucleus, 3) elimination of the nitro group on the 4-position which had been regarded indispensable, 4) migration of oxyalkanoate on the 3-position to the 4-position, 5) selection of lactate out of alkanoates to obtain optimum herbicidal activity, and 6) modification of an ester moiety. Thus-prepared fluazifop-butyl, endowed with selectivity of killing grass weeds without damaging broad-leaf crops and with excellent translocatability in plant tissues to the extent of killing the subterranean stems of perennial grasses even in case of foliar treatment, is now marketed for the use in cotton, soybean and beet fields. Structure-activity relationship studies on fluazifop and its related analogs indicated that the trifluoromethylpyridinyloxy group played an important role in the hydrophobicity and total molecule structure to obtain optimum herbicidal activity and in enhancing the systemic activity to let the molecule reach a target organ through plant tissues.

はじめに

フルアジホップ ブチル **1a**¹⁾ はわが国をはじめとし、欧米等約 40 か国で農薬登録がなされ、棉、大豆、ビート

等の広葉作物栽培畑の一年生および多年生のイネ科雑草の防除に使用されている、新しいタイプの除草剤である。

近年、農薬等の生理活性物質の開発のための構造活性相関の研究において、定量的なアプローチが盛んに利用

されている。しかし1960年代の新薬の開発研究においては、この手法はまだ一般的ではなく、試行錯誤による研究が中心であった。したがって、既存の生理活性物質の母核を化学修飾するには適切なハイポセシスに従って研究を展開するのが能率の上からも、また得られたデータを整理、解析する点からも有利であった。1965年、著者らは水田および畑作用除草剤として広く使用されていたジフェニルエーテル系薬剤をリード化合物として選り、その欠点である接触型の作用性を改良するために、種々ハイポセシスに従って開発研究を行なった。植物体内移行性に優れているフェノキシ酢酸系のオーキシシン型除草剤に特有なオキシアルカン酸側鎖を、ジフェニルエーテル構造に置換基として導入したところ、予期したように移行性が向上するという知見が得られる一方で、これらはジフェニルエーテル系除草剤とはまるで異なる作用性、殺草スペクトル等を示したので、さらに optimization を重ね、1977年に至ってこの系統の化合物の中からとくに優れたフルアジホップ ブチル **1a** [*n*-butyl 2-[4-(5-trifluoromethylpyridin-2-yloxy) phenoxy] propanoate, Fusilade®, Hache Uno Super®, ワンサイド®] を選抜した。

このようにして見いだした **1a** について社内での本格的な研究開発に入ると同時に、1978年からイギリスのICI社と共同で世界的に実用性評価試験を開始し、海外では1980年から、国内では1986年に本剤の農薬登録が認可され上市するに至った。ここではその研究の経緯、作用特性、作用機作、構造活性相関、合成法についてその概要を述べる。

研究の経緯

ジフェニルエーテル系除草剤に関する著者らの1960年代の研究により、nitrofen **2** の塩素置換されたベンゼン環をピリジン環に置き換えた化合物、Code X-542 **3** は、処理した植物に **2** にはみられないクロロシスを発現することが見いだされた²⁾。

その後、著者らにより水田除草剤 chlomethoxyfen **4** が開発され³⁾、その azalogue (Code R-60 **5**) もやはりクロロシスを呈することが判明したが、除草活性(接触作用)は親化合物に比べ若干劣ることも確認された⁴⁾。

A=CH, nitrofen **2**
A=N, X-542 **3**

A=CH, chlomethoxyfen **4**
A=N, R-60 **5**

R=H, IX-13 **6**
R=OC₂H₅, X-1428 **7**

また、それまでに開発された除草剤に共通していた2位と4位の2個の塩素原子のうち、4位の塩素をトリフルオロメチル基に置換した化合物 **6** および **7** はジクロロ化合物をはるかに凌駕する強力な除草活性を有するという知見も得られた⁵⁾。

Nitrofen **2** と chlomethoxyfen **4** はおもに水田用の除草剤として使用されているが、光の存在下でのみ除草活性を発現する等、作用メカニズムは同じであり、また作用性はともに接触型である。したがって、植物体内移行性が小さく薬剤が接触してない地下部等の組織を破壊できないため、多年生草種等の完全防除は困難であった。著者らはジフェニルエーテル系除草剤の改良のために、移行性を付与する目的で種々の化合物を合成したが、その具体的なアイデアとして体内移行性に優れているオーキシシン型のフェノキシ酢酸系除草剤に特有なオキシアルカン酸基の導入を行なった。ただし前提条件として従来のジフェニルエーテル系除草剤の2位、4位そして4'位の置換基は作用発現の必須置換基として残した。Table 1に示すように3'位にオキシプロピオン酸エステルを置換した化合物は、移行能力を有する最初のジフェニルエーテルとして画期的ではあったが、実的な見地からは移行能力自体が不十分であった。

この発見に勇気づけられて試みた次のハイポセシスは、今まで除草活性発現には必須とされていた4'位の強い電子吸引基の代わりに、オキシアルカン酸基を導入することであった。こうして作られた SL-502 **8** は従来のジフェニルエーテル系除草剤とはまったく異なった作用性を示した⁶⁾。すなわち、強力な茎葉処理力に加えてイネ科植物には強く作用するが、広葉植物にはほとんど

Table 1 Herbicidal activity and translocatability of diphenyl ether compounds with foliar application.

			Herbicidal activity	Translocatability
X	Y	Z		
Cl	-COOH	NO ₂	B	—
CF ₃	-COOH	NO ₂	A	—
CF ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{OCHCO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	NO ₂	A	†~††
CF ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{OCHCO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	CN	A	†~††

Herbicidal activity on *Xanthium pensylvanicum* WALLR. (20 DAT)

A: complete kill~D: no effect.

Translocatability in *Solidago altissima* L. (60 DAT)

†††: high~—: null.

ど影響を与えないという明確な選択性が確認された。ただし、薬物の植物体内移行の点では今一步の感があった。

この段階において、当然の手順として第1のハイポセシスを組み合わせて合成された SL-501 9⁷⁾ は、8 よりも体内移行性は改良されていた。さらに研究を進めて見いだされたフルアジホップ 1¹⁾ は驚くべきことに強力な除草活性と明確な選択性をそのまま残し、さらに優れた移行能力をも具備していることが判明した。すなわち、莖葉に処理された 1 は植物体内を下方に移行し除草効力を発揮する。このことは多年生の強イネ科雑草をも枯死させる能力を有する画期的な除草剤の発明に到達したことを意味する。

作用特性

昨今の除草剤は性能が著しく高度化しており、今後開発される莖葉処理剤は活性はもとより高度な選択性、植物体内移行性、あるいは耐雨性等の諸性質が不可欠といわれている。フルアジホップ プチル 1a は、土壌処理および莖葉処理活性を兼ね備えているが、後者が前者を上回るので最も合理的な処理法は生育期における莖葉処

理である⁹⁾。したがって、1a が前記諸性質を有するか否かは、開発上重要なポイントである。1a の選択性を知るために各種植物に対する感受性を調べた結果を Table 2 に示した。ほとんどのイネ科植物は 0.25 kg/ha で完全枯死し、一般に薬剤に対する抵抗性が強いといわれているススキ、チガヤでも 1.0 kg/ha では枯死に至る。一方、双子葉植物およびカヤツリグサ科やツクサ科等、イネ科植物以外の単子葉植物は 1.0 kg/ha ではまったく反応しない。このように、1a はイネ科植物のみにきわめて明確な選択的除草活性を有するが、実用場面では作物とイネ科雑草間との選択性の幅が問題となるため、雑草防除に必要な最低薬量と作物に対する被害の許容限界薬量から安全倍率を算出して、選択性幅の目安とした (Table 3)。1a に対して抵抗性であるワタの場合は、メヒシバ間で 40 倍、ノビエ間では 80 倍に達する。1a に比較的感受性のビートやヒマワリでもメヒシバ間で 25 倍の安全性の幅が認められている。多年生草種と作物間の安全倍率は一年生草種の場合より相対的に小さく、多年生雑草がより防除しにくいことを示している。しかし、多年生雑草のうち最も抵抗性のシバムギと感受性のビート間でも 8 倍の安全性を有しており、1a は広葉作物栽培畑のイネ科雑草防除剤として被害の心配のない、適用性の高い薬剤といえる。

世界の主要畑作地では多年生イネ科雑草による被害を受けている地帯が多く⁹⁾、これらは既往の土壌処理剤では防除が困難なため、重大な問題となっている。多年生草種は地下部に栄養繁殖器官をもっているため、この完全防除のためには地上部はもちろんのこと、地下部ま

Table 2 Herbicidal spectrum of fluazifop-butyl with foliar application.

Plants		Dosage (kg/ha)	
		0.25	1.0
Monocotyledones			
Gramineae	<i>Echinochloa crus-galli</i> (L.) BEAUV.	10	10
	<i>Lolium multiflorum</i> LAM.	10	10
	<i>Avena fatua</i> L.	10	10
	<i>Eleusine indica</i> (L.) GAERTN.	10	10
	<i>Alopecurus geniculatus</i> L.	10	10
	<i>Setaria viridis</i> (L.) BEAUV.	10	10
	<i>Digitaria ciliaris</i> (RETZ.) KOEL.	10	10
	<i>Cynodon dactylon</i> (L.) PERS.	9	10
	<i>Agropyron repens</i> (L.) BEAUV.	9	10
	<i>Miscanthus sinensis</i> ANDERSS.	4	9
	<i>Imperata cylindrica</i> (L.) BEAUV.	3	9
	<i>Oryza sativa</i> L.	10	10
	<i>Hordeum vulgare</i> L.	10	10
	<i>Triticum aestivum</i> L.	10	10
	<i>Zea mays</i> L.	10	10
Cyperaceae	<i>Cyperus globosus</i> ALL.	1	1
	<i>Cyperus rotundus</i> L.	1	1
Commelinaceae	<i>Commelina communis</i> L.	1	1
Liliaceae	<i>Allium cepa</i> L.	1	1
Araceae	<i>Colocasia esculenta</i> SCHOTT.	1	1
Dicotyledones			
Compositae	<i>Xanthium pensylvanicum</i> L.	1	1
	<i>Helianthus annuus</i> L.	1	2
Solanaceae	<i>Lycopersicum esculentum</i> MILL.	1	1
	<i>Solanum tuberosum</i> L.	1	1
Leguminosae	<i>Glycine max</i> MERR.	1	1
	<i>Vigna angularis</i>	1	1
	<i>Arachis hypogaea</i> L.	1	1
Rosaceae	<i>Malus pumila</i> MILL.	1	1
Cruciferae	<i>Brassica napus</i> L.	1	1
Chenopodiaceae	<i>Chenopodium album</i> L.	1	1
	<i>Beta vulgaris</i> L.	1	1
Cucurbitaceae	<i>Cucumis sativus</i> L.	1	2
Malvaceae	<i>Gossypium</i> spp.	1	1
Rutaceae	<i>Citrus unshiu</i> MARCOVICH	1	1
Pteridophyte			
Pteridaceae	<i>Pteridium aquilinum</i> (L.) KUHN.	1	1
Osmundaceae	<i>Osmunda japonica</i> THUNB.	1	1
Equisetaceae	<i>Equisetum arvense</i> L.	1	1

Phytotoxicity; 1: no effect~10: complete kill.

で薬剤が移行する必要がある。1a は Table 4 に示したように、地下茎からの再生抑制力もきわめて高く、優れた効力を有している。これら植物体内移行能力をギョウギシバの匍匐茎を用いて調べた結果は Table 5 に示すとおりである。1a は処理部はもちろんのこと、匍匐茎の全節位からの萌芽を完全に抑制し、最終的に個体全体を枯殺した。1a の良好な移行性は、下位節の萌芽をま

ったく抑制することのできない同系統のジクロホップメチル 10 と比べると明らかである。

一方、非選択性茎葉処理剤の glyphosate [N-(phos-

phonomethyl)glycine, Monsanto 社] も強い移行性を示すが、完全な萌芽抑制は処理部から4節までに止まっている。また paraquat[1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium dichloride, ICI 社] は、隣接する節位からの萌芽さえも抑えることができない。このように **1a** の多年生イネ科雑草に対する高い防除効果は、その強力な移行性に起因し

ていることが判明した。

植物体内への吸収速度は実用場面では薬剤の耐雨性に影響を与える重要な要因である。**1a** の吸収速度を調べるために、茎葉処理したジョンソングラスの茎葉部を一定時間ごとに切除し、その後の地下茎からの再生程度を調べた (Table 6)。**1a** の処理後6時間目切除における再生抑止力は70%で、12時間後では完全な抑制が認められた。一方、glyphosate は12時間後切除でも50%の抑止力を示すにすぎず、**1a** は短時間に植物体へ吸収され移行していることが明らかである。次に実際に人工降雨を与えた実験結果を Table 7 に示した。**1a** は処理後6時間を経過すれば降雨の影響を受けず、速やかな浸透性による **1a** の耐雨力が確認された。

一般に茎葉処理剤は、散布むらや降雨等によって効果が変動する場合があるが、**1a** のように強力な浸透移行性を有する薬剤は、このような実際の使用条件下でも安定した除草効果が期待できる。

作用機作

イネ科植物にフルアジホップ **1** を茎葉処理した場合、まず茎葉部の生長停止が処理後2~3日目から肉眼で観察される。展開の止まった新葉は褪色し、続いて生長点を含めた低節部の壊死、新葉・古葉の壊死を経て植物全体の完全枯死に至る。これに要する日数は草種や気象条

Table 3 Selectivity of fluazifop-butyl between gramineous weeds and broadleaved crops with foliar application.

Gramineous weeds as standard	Safety ratio			
	Soy-bean	Cotton	Sugar beet	Sun-flower
Crabgrass (3L stage)	33	42	25	25
Barnyardgrass (3L stage)	67	83	50	50
Quackgrass (6L stage)	10	13	8	8
Johnsongrass (5L stage)	16	20	12	12
Bermudagrass	33	42	25	25

$$\text{Safety ratio} = \frac{\left(\frac{\text{Dosage (kg/ha) which gives 5\% growth inhibition in crop}}{\text{Dosage (kg/ha) which gives 95\% growth inhibition in weed}} \right)}$$

Table 4 Herbicidal activities of fluazifop-butyl against perennial gramineous weeds with foliar application.

Herbicides	Dosage (kg/ha)	<i>Sorghum halepense</i> (L.) (5-6L stage)		<i>Agropyron repens</i> (L.) (20 cm)		<i>Imperata cylindrica</i> (L.) (30 cm)		<i>Miscanthus sinensis</i> (50-60 cm)	
		T	R	T	R	T	R	T	R
Fluazifop-butyl	0.5	10	—	10	—	6	++	7	+
	1.25	10	—	10	—	9	+	9	+
	2.5	10	—	10	—	10	—	10	—
Diclofop-methyl	0.5	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++
	1.25	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++
	2.5	2	+++	1	+++	1	+++	1	+++
Glyphosate	0.5	4	+++	5	+++	3	+++	2	+++
	1.25	6	+++	9	+				
	2.5	10	—	10	—	7	++	7	+++
Paraquat	0.5	1	+++	1	+++	1	+++	1	+++
	1.25	1	+++	4	+++	1	+++	1	+++
	2.5	2	+++	6	+++	2	+++	2	+++

T; herbicidal activity for aerial part (assessed 30 days after treatment), 1: no effect~10: complete kill.

R; degree of regrowth (assessed 60 days after treatment), —: no regrowth~+++ : equivalent to untreated.

Table 5 Translocatability of fluzifop-butyl in Bermudagrass (*Cynodon dactylon* (L.) PERS.) stolon examined by dipping application of top of the plant.

Herbicides	Damage on top portion	Degree of sprout regrowth at untreated nodes												Degree of sprout regrowth at stolon base
		Node number from top treated portion												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Fluazifop-butyl	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Diclofop-methyl	4	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
Glyphosate	7	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+ ~ ≡
Paraquat	10	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

Concentration of herbicide solution; 2000 ppm for all herbicides.
Damage on top portion; 1: no effect~10: complete kill.
Degree of sprout regrowth; —: no regrowth~≡: equivalent to untreated.
Method of treatment;

Table 6 Test of absorption velocity of fluzifop-butyl examined by excising the aerial part treated.

Herbicides	Dosage (kg/ha)	Excised			Not excised	
		Inhibition of regrowth			Damage of aerial part	Inhibition of regrowth
		Excised time (hr after treatment)				
		1	6	12		
Fluazifop-butyl	0.5	1	7	10	10	10
Glyphosate	1.5	1	1	5	10	10

Test plant; Johnsongrass (5-6 leaf stage).
Inhibition of regrowth or damage; 1: no effect~10: complete inhibition or kill.

Table 7 Effect of rain on post-emergence activity of fluzifop-butyl.

Herbicides	Dosage (kg/ha)	Starting time of artificial rain (hr after treatment)						No rain	
		1		6		24			
		T	R	T	R	T	R	T	R
Fluzifop-butyl	0.5	8	—	9	—	10	—	10	—
Glyphosate	1.5	3	≡	5	≡	8	≡	10	—

Test plant ; Johnsongrass (6-7 leaf stage).
Rain fall ; 40 mm (artificial rain).
T ; Damage of aerial part 1: no effect~10: complete kill.
R ; Regrowth from subterranean part —: no regrowth~≡: equivalent to untreated.

件等にもよるが、2ないし4週間であり、本剤による完全枯殺は遅効的である。
まず、上述のイネ科植物に対して観察される本剤に特
微的な速やかな生育停止作用の解析のために、植物細胞の生長と分裂の二過程に及ぼす本薬剤の影響を調べた。
イネ科植物としてトウモロコシ、非イネ科植物として大

Fig. 1 Effect of fluzifop on the elongation of oat coleoptile and pea epicotile segments in the presence or absence of exogenous IAA.

The lengths of the 20 segments each were measured after an incubation period of 20 hr in the dark. The error bars are the standard deviation of the means.

Table 8 Effect of root-applied fluzifop on the mitotic index in root tips of maize and soybean.

	Treatment fluzifop (ppm)	Mitotic index (%)	
		24 hr	48 hr
Maize	0	6.9±0.3	5.5±0.6
	1	2.6±0.4	1.9±0.5
	10	1.8±0.2	1.1±0.2
Soybean	0	7.1±0.2	6.6±0.7
	1	7.2±0.8	6.4±0.5
	10	7.4±0.2	6.3±0.4

The values are expressed as means ± S.D.

Fig. 2 Effect of root-applied fluzifop on the greening process of etiolated maize seedling.

豆を用い、各植物の根端組織の細胞分裂に及ぼす本剤の効果をみると (Table 8), トウモロコシでは 1 ppm の低濃度で 1 日以内に、根端細胞の分裂指数を大きく低下させることが明らかとなった。一方、大豆では 10 ppm 処理の 2 日後でも何ら影響が認められず、本剤がイネ科植物の細胞分裂を特異的に阻害することを示している。もう一つの過程である伸長生長に関しては、感受性植物のエン麦 (*Avena sativa* L.) から調整した子葉鞘切片を、フルアジホップ 1 を含む薬液中で 20 時間インキュベートし、伸長生長に対する阻害を調べた (Fig. 1)。その結果オーキシン (IAA) を含む場合も含まない場合も、1 はそれぞれの対照に比して 10 ppm の濃度で 30~50% の阻害を示し、イネ科植物の伸長生長を阻害することが明らかとなった。一方、エンドウ上胚軸切片を用いた同様の実験では、1 にはこのような阻害は認められず、本剤

の伸長生長阻害は、感受性植物のみに短時間内に発現した。したがって、本薬剤のイネ科植物に対する選択的生育停止作用は、細胞分裂と細胞生長の両過程を 1 日以内に大きく阻害することによるものと考えられた。

細胞の分裂や伸長生長は、細胞内代謝に基づくので、本剤によって何らかの細胞内代謝の質的、量的変動が引き起こされているものと予想される。実際、本薬剤の処理によりクロフィル合成の阻害 (Fig. 2)、可溶性糖質含量の増加、遊離アミノ酸含量の異常な蓄積 (Table 9) 等、代謝物の生成や含量に大きな変動のあることが明らかとなった¹⁰⁾。しかし、いずれの変動も植物体の損傷に伴った遅効的な作用であり、二次的な効果と考えられた。

より短期の作用を追求するために、基本的な代謝である DNA、タンパク質、脂質の生成に及ぼすフルアジ

ホップ1の影響を、トレーサー実験によって検討した。感受性植物において、いずれの生合成も24時間後には見かけ上大きく阻害されたが (Table 10), DNA, タンパク質に関しては生合成前駆体の取り込み阻害と並行した現象であったので、細胞膜の膜透過活性の低下に起因

することが示唆された。しかし、脂質生合成の阻害に関しては (Fig. 3), その阻害が処理4時間後の短時間内に認められ、また膜透過活性の低下よりも大きな阻害を示したことよりフルアジホップ1の主要な作用点の一つと考えられる¹¹⁾。脂質生合成に支障をきたした場合、膜の構造と機能が損われ、細胞の分裂と生長がまず阻害されて生育が停止するものと考えられる。続いて上記のよう

Table 9 Effect of root-applied fluazifop on the content of free amino acids in leaf tissue of maize and soybean.

Amino acids	Ratio of amino acid content (treatment/control)	
	Soybean 10 ppm	Maize 1 ppm
Asp	1.1	7.7
Thr+Ser	0.9	27.9
Glu	1.5	8.5
Pro	—	—
Gly	1.0	6.0
Ala	1.2	14.4
Cys	—	—
Val	1.6	7.9
Met	—	—
Ileu	1.1	4.1
Leu	1.1	1.9
Tyr	0.9	10.5
Phe	1.0	8.8
His	0.4	14.5
Lys	1.5	5.0
Arg	4.0	6.0
Unidentified 1	1.1	17.6
Unidentified 2	1.1	1.2
Unidentified 3	1.0	16.2

Fig. 3 Effect of fluazifop on total uptake and incorporation of ¹⁴C-acetic acid into lipids by root tip tissue of maize and soybean.

The root portion of maize and soybean seedling was treated with fluazifop for each sampling period. The root tips were cut from the main root and were incubated with ¹⁴C-acetic acid solution for 1 hr followed by extraction of the tissue.

Table 10 Effect of root-applied fluazifop on the incorporation of ³H-thymidine, ¹⁴C-leucine, and ¹⁴C-acetic acid into DNA, protein, and lipids fraction, respectively, by root tip tissue of maize. The root portion of maize seedling was treated with 10 ppm fluazifop solution for each sampling period. The root tips were cut from the main root and were incubated with labeled compounds for 1 hr followed by extraction of the tissue.

Treatment period	Relative incorporation (%)					
	³ H-Thymidine		¹⁴ C-Leucine		¹⁴ C-Acetic acid	
	Total	DNA frac.	Total	Protein frac.	Total	Lipids frac.
4 hr	95	102	100	98	88	66
8 hr	78	76	81	78	79	52
24 hr	54	43	49	40	54	28

な二次的な代謝異常を起こし、徐々に枯死に至るものであろう。

構造活性相関研究

フルアジホップ ブチル **1a** の最適構造を確認するために、除草活性と化学構造との相関関係について検討した結果を述べる。

本系統薬剤の除草活性の評価基準を、一定時間後の、一定の大きさのリスボンスを誘起させる化合物の濃度で

表わそうとすると、20% 近くの実験誤差を伴うので、多重回帰分析の型で Hansch-Fujita 法を適用して、本系統薬剤の定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を行なっても信頼度が低いと思われたので、本系統薬剤のスクリーニング試験の評価結果をそのまま利用し、ビリジニルオキシフェノキシプロパン酸誘導体の四つの部分構造についての置換基パターンの変化による除草活性について定性的な解析を行なった¹²⁾。除草活性は三葉期ヒエの茎葉処理効果を、次表の評価基準に従って判定した。

Table 11 Herbicidal activity of carboxylic acid analogs of fluazifop-butyl **1a**.

$$\text{CF}_3\text{-C}_5\text{H}_4\text{N-O-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH(CH}_3\text{)-C(=O)-R}^1$$

Entry	R ¹	Herbicidal activity	Entry	R ¹	Herbicidal activity
1	-COOH	1 ~ B	24		B
2	-COOCH ₃	A	25	-COOCH ₂ CCl ₃	A
3	-COOC ₂ H ₅	A	26	-COO(CH ₂) ₂ CO ₂ C ₂ H ₅	B
4	-COOC ₃ H ₇ (n)	A	27		A
5	-COOC ₃ H ₇ (i)	A	28		A
6	-COOC ₄ H ₉ (n)	1a ~	29		B
7	-COOC ₅ H ₁₁ (n)	A	30		B
8	-COOC ₆ H ₁₃	A	31		B
9	-COOC ₇ H ₁₅	A	32		B
10		B	33	-CONH ₂	D
11	-COOC ₈ H ₁₇	A	34	-CONHC ₄ H ₉ (n)	B
12		B	35	-CONHCH ₂ COOC ₂ H ₅	B
13	-COOC ₉ H ₁₉	B	36		C
14	-COOC ₁₀ H ₂₁	B	37		A
15	-COOC ₁₈ H ₃₇	C	38	-CONHSO ₂ CH ₃	B
16		A	39	-CSNH ₂	D
17		A	40	-CN	D
18	-COOCH ₂ CH ₂ -	A	41		D
19	-COOCH ₂ CH=CH ₂	A			
20	-COOCH ₂ CH=CHCH ₃	B			
21		B			
22	-COOCH ₂ C≡CH	A			
23		A			

評価基準	完全 (100%) 枯殺濃度 (ppm)
A	<100
B	100~500
C	500~1000
D	1000~2000
E	>2000

1. カルボン酸部分の変化と除草活性 (Table 11)

フルアジホップ **1** の置換基パターンを維持しながら, そのカルボン酸部分のみを変化させて除草活性の変動を調べた. 41 種のカルボン酸誘導体のうち, A ランクの高い活性を示す化合物はアルキルエステル (entry **2**~**9** および **11**), 脂環式エステル (同 **16**~**18**), 不飽和エステル (同 **19**, **22** および **23**), 置換アルキルエステル (同 **25**, **27** および **28**), およびピリジルアミド (同 **37**) の 19 種である. いずれも R¹ 部分の炭素数が 9 以下と少ない.

B ランクの活性を示す化合物としては, R¹ 部分の炭素数が 19 の長鎖状アルキルエステル (entry **15**) を除くすべてのエステル, 遊離の酸 (同 **1**), および炭素数の少ないアミド類 (同 **34**, **35** および **38**) があげられる. 炭素数が多くなるほど活性が弱く, また第 1 級から 2 級, 3 級と分岐するほど活性が落ちる傾向がある.

その他のアミド, チオアミド, ニトリル類は相対的に活性が低い.

以上の結果から次の解釈が可能である.

1) 広範囲の酸誘導体に除草活性が認められ, 加水分解されやすいと思われる誘導体ほど活性が高いことから, 活性体は母核化合物の遊離酸であると考えられる. この仮定はフルアジホップ プチルが植物体内で速やかに加水分解されるという代謝研究の結果によって支持される.

2) フルアジホップ (entry **1**) の除草活性が, そのエステルよりも劣るのは, 遊離酸の植物体への取り込みがエステルのそれよりも低いためと思われる.

2. 脂肪族部分の変化と除草活性 (Table 12)

アルキレン結合 R² を変化させると大幅な除草活性の低下がみられ, フルアジホップ エチル **1b** の部分構造であるエチリデン結合 (entry **2**), およびその D 型光学異性体 (同 **4**) のみが強い活性を示す. また, 植物体内で脂肪酸の β-酸化を受けて, プロパン酸を生成する可能性のある entry **5** のペンタン酸, entry **8** の 2-ペンテン酸, および entry **10** の 3-オキソペンタン酸の 3 化合

Table 12 Herbicidal activity of the aliphatic chain analogs of fluazifop-ethyl **1b**.

Entry	R ²	Herbicidal activity
1	-CH ₂ -	E
2	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$ (racemic) 1b	A
3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$ (L-)	E
4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$ (D-)	A
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}_2\text{CH}_2- \end{array}$	B
6	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	E
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	C
8	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CHCH}=\text{CH}- \end{array}$	B
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-OCH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	E
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{O} \end{array}$	B
11	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	D
12	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	C

物がフルアジホップ エチル (同 **2**) に次ぐ除草活性を示す.

3. ベンゼン環の置換基 X の変化と除草活性 (Table 13)

置換基のもつ物性, 大きさ等に関係なく, ベンゼン核上のいかなる置換基も活性を大幅に低下させている. 類似した部分構造をもつ従来のフェノキシ酢酸系除草剤*では, フルアジホップ **1** に対応する 4-CPA **12** の 2 位にメチル基, または塩素原子を導入した MCP **13**, または 2,4-D **14** が **12** よりも除草活性が高く, 本系統薬剤とは置換基効果が明らかに異なる.

Table 13 Change of herbicidal activity by the modification of substituents X on benzene ring of fluazifop-ethyl **1b**.

Entry	X	Herbicidal activity
1	H 1b	A
2	3-CH ₃	D
3	2-CH ₃	D
4	3-Cl	E
5	2-Cl	E
6	2-Br	E
7	2-OCH ₃	E

X=H,	4-CPA	12
CH ₃ ,	MCP	13
Cl,	2,4-D	14

4. ピリジン環の置換基 Y の変化と除草活性 (Table 14)

種々置換基パターンを変化させた 40 化合物のうち、高い除草活性を示すものは 8 件である。これらの 8 化合物はモノ置換体であれば 5 の位置に、ジ置換体であれば 3, 5 の位置にと、すべて 5 位に置換基を有している。また B ランクの 5 化合物についても同じことがいえるので、ピリジン環の 5 位に位置特異性がある。

しかしながら、5 位に強い電子吸引基のニトロ基 (entry **33**)、電子供与基であるメチル基 (同 **11**) や、メチルメルカプト基 (同 **37**) を有する化合物および無置換体 (同 **1**) がすべて除草効果を発現しないことから、電子的な影響は除草活性発現のための重要な因子とはならない。高い除草活性を発現している置換基はハロゲン、トリフルオロメチル、またはジフルオロクロメチル基であるので、適当な疎水性のパラメータ π を有する置換基が活性発現に寄与しているように推測される。

さらに、Table 14 の化合物のうち、entry **18**, **24** および **39** を除いた 37 化合物を対象にヒエに対する茎葉処理効果 L について ALS 法を用いて構造活性相関式を求めると式 (1) が得られた。

$$L = 0.98\pi - 0.28\pi^2 - 0.81B_{4(5)} + 1.06L_{(5)} - 1.07B_{4(6)} - 1.21 \quad (1)$$

$$N=37, N_{\text{mis}}=15 \text{ (4)}, R_s=0.853,$$

Table 14 Change of herbicidal activity by the modification of substituents Y on the pyridine ring of fluazifop-ethyl **1b**.

Entry	Y	Herbicidal activity
1	H	E
2	3-Cl	E
3	5-Cl	B
4	5-Br	A
5	5-I	A
6	3,5-Cl ₂	A
7	3,5-Br ₂	A
8	3,5-I ₂	B
9	3,5-Br,Cl	B
10	3,5-Cl,I	C
11	5-CH ₃	E
12	6-CH ₃	E
13	3,5-CH ₃ ,Cl	C
14	5,6-Cl,CH ₃	D
15	5,6-Br,CH ₃	C
16	3,5,6-Cl ₂ ,CH ₃	E
17	3,5,6-Br ₂ ,CH ₃	E
18	3,5,4-Cl ₂ ,CH ₃	E
19	3-CF ₃	E
20	5-CF ₃	A
21	6-CF ₃	E
22	3,5-Cl,CF ₃	A
23	5,6-Cl,CF ₃	D
24	3,5-Cl,CClF ₂	A
25	3,5-F,CF ₃	A
26	3,5-Br,CF ₃	C
27	5,6-CF ₃ ,F	B
28	5,6-CF ₃ ,Br	B
29	3,5-(CF ₃) ₂	C
30	3,5-NO ₂ ,CF ₃	E
31	5,6-CF ₃ ,NH ₂	C
32	5,6-CF ₃ ,OCH ₃	E
33	5-NO ₂	E
34	3,5-(NO ₂) ₂	E
35	6-OCH ₃	E
36	3,5,6-Cl ₃	C
37	5-SCH ₃	E
38	6-SCH ₃	E
39	5-SOCH ₃	E
40	5-SO ₂ CH ₃	D

$$R_s \text{ (leave one out)} = 0.684, \pi_{\text{opt}} = 1.75$$

[π は疎水性パラメータ, B_4 , L はピリジン環の各位置 (下線を施した数値) 上の置換基のステリモルパラメータ]

式(1)から最適の疎水性パラメータ π の値により、除草活性に極大値が存在することが理論的に示された。

以上をまとめると、ピリジニルオキシフェノキシプロパン酸が処理された後に、植物体内へ速やかに吸収されるためには、低級アルキルエステルの型になっていることが必要である(Table 11)。また、体内での輸送過程を経て、作用点へ到達して作用を発現する場面では、加水分解されて遊離の酸に戻っていると想像される。

プロパン酸の α -位の光学活性体のうちD-体のみが強い除草活性を示し、L-体にはほとんど活性がみられない(Table 12)という事実、およびベンゼン環上の置換基は大幅に活性を低下させる(Table 13)という結果より、薬剤のフェノキシプロパン酸部分と、receptorが立体的に緊密に結合している可能性が考えられる。一方、ピリジニルオキシ部分は分子全体の疎水性を活性発現に最適なものに重要な役割を担っており、フルアジホップおよびそのピリジン環の3-ハロゲン置換体は活性発現上望ましい条件を備えているものと推測される。また、本系統薬剤の優れた植物体内移行性には、ピリジン環窒素の塩基性が寄与しているものと考えられる。

トリフルオロメチルピリジニルオキシ基の 生理活性発現上の役割

フルアジホップ1のフェノキシプロパン酸部分は、植物体内の受容体と相互作用をする必須部位であり、またピリジニルオキシ基は生理活性発現上、生体内での薬剤の輸送に関与しているという可能性を確認するために、

フルアジホップブチル1aと、その類縁体である3薬剤を用い、Table 5に示した移行性のモデル実験を行った結果を、Table 15にまとめた。エーテル結合からみてpara-位の置換基を塩素から、トリフルオロメチル基に変えることによって移行性が少し改良され、ベンゼン環をピリジン環に置き換えることによって、大きな移行能力が生じることがわかった。そしてトリフルオロメチル基をピリジン環上に有するフルアジホップブチル1aの移行は、ごく近い類縁体の中でも最大であり、ギョウギンバの株基部からの萌芽をも抑制した。本実験により、トリフルオロメチルピリジニルオキシ基の生理活性発現上の機能は、その分子構造中の必須官能部分を標的器官にまで輸送する能力の増強であると考えられることができる。

フルアジホップの選抜

上述の構造活性相関研究によって、きわめて効力の高い一群の除草剤の構造中に占める、ピリジン核の重要性が再確認された。

Table 14中でAランクの活性を示した化合物については、種々の屋外試験を行ない、実用効果を検討した結果、まず、entry 6 (SL-501 エチル9a)が選抜され、次いで、多年生のイネ科雑草に対する除草効力では、9aより優れている薬剤としてフルアジホップブチル1aが選ばれた。茎葉処理剤としての1aの性能は高く評価される一方で、当時はトリフルオロメチルピリジンの経済的合成技術の裏付けがなかったため、製造プロセスの集

Table 15 Translocation test by top treatment on *C. dactylon*.

Chemicals X	Top kill	Sprout inhibition												Basal part
		Nodes of stolon												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	8	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	10	—	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	8	—	—	—	+	+	+	+	+	≡	≡	≡	≡	≡
	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+

Top kill; 1: no effect~10: complete kill.

Sprout inhibition; +++: no inhibition~—: complete inhibition.

中の研究が行なわれ、その結果製造上すべての問題点が解決され、**1a** が上市されるに至った。

なお近年フルアジホップ プチル **1a** と同じ分野に、次の構造式で示すようにハロキシホップ メチル **15** と、キザロホップ エチル **16** が開発されているが、いずれも **9a** を原点とする、アリールオキシフェノキシプロパン酸系除草剤の範疇に位置する化合物である。

合 成 法

本研究の初期段階に見いだされた SL-501 **9** の類縁体である、5-ヨード（または 5-ブロム）ピリジニルオキシフェノキシプロパン酸類の 5 位のヨウ素（または臭素）原子を直接トリフルオロメチル基で置換する Synthetic route 1 を検討した。

小林と熊懷¹³⁾ によって創始されたこのトリフルオロメチル化反応は、ヨウ化トリフルオロメチルを用い、銅触媒の存在下ピリジン等の有機溶媒中で行なわれ、トリフルオロメチル基を分子中の目的位置へ簡便に導入する実験室的合成法として広く応用されていた¹⁴⁾。本反応例においては脱離するハロゲン原子 Y がピリジン核の β-位に結合しているため反応性は低くなっているが、硫酸銅を重鉛で処理して得られる活性の高い沈澱銅を触媒として用い、溶媒のピリジンを注意深く脱水して使用すると、反応活性種としてのトリフルオロメチル-銅錯体が効率良く生成し、目的物を得ることができた¹⁾。

Synthetic route 1

一方、フルアジホップ **1** の企業化を目的として、工業的製造法が検討され、次に示す二つの合成法が開発されるに至った。

Synthetic route 2

Synthetic route 3