学会賞受賞論文

(業績賞)

殺ダニ剤エトキサゾールの開発

鈴木 純二, 石田 達也, 渋谷 一郎, 戸田 和哉

八洲化学工業株式会社研究所

Development of a New Acaricide, Etoxazole

Junji SUZUKI, Tatsuya ISHIDA, Ichiro SHIBUYA and Kazuya TODA

Agro-Science Research Institute, Yashima Chemical Industry Co., Ltd., 173-2, Guze, Tomitake,
Nagano 381-0006, Japan

はじめに

エトキサゾール (etoxazole) は、八洲化学工業 (株) が開発した新しい殺ダニ剤である。

果樹、野菜、茶などを加害するハダニ類は、一般に薬剤に対する抵抗性を発達させやすいことから殺ダニ剤の寿命は短く、農業市場においては絶えず新しい構造・骨格で新しい作用を持つ殺ダニ剤が望まれている。1980年代半ばに開発された2-チアゾリドン環を有するヘキシチアゾクスは、ハダニ類に対して強い殺卵作用と生育調節作用を示し、主要な殺ダニ剤の地位を占めた¹⁾。その後、1990年代に日本で農業登録された合成殺虫・殺ダニ剤は35剤あり、このうち14剤もが殺ダニ剤で、神経や呼吸系に作用する剤が多かった^{2,3)}。最近ではフェニルウラシルの誘導体が、様々なダニ類に対して強力な殺ダニ効果と殺虫効果を示すことが報告されており、殺虫・殺ダニ剤の開発は活発である⁴⁾。

筆者らは、新農薬の創製を目的とした化合物を合成・検索するにあたり、キノコの生理活性物質に着目し、その構造をリード化合物として活用することを試みた。エトキサゾールの1,3-オキサゾリン骨格は、ハエトリシメジやイボテングダケなどから抽出・単離された殺虫活性を有するトリコロミン酸やイボテン酸⁵⁻⁷⁾および殺虫・殺ダニ活性を示す置換ベンゼン環を持つ1,2,4-オキサジアゾールや1,3-オキサゾール-5-オン^{8,9)}などを基にデザインしたものである。

1987年、リード化合物として2-フェニル-1,3-オキサゾリン誘導体の合成展開を始め、1990年にエトキサゾールを殺ダニ剤として開発候補化合物に選抜した。1992年には試験番号 YI-5301SC として日本植物防疫協会での委託試験や各種の毒性および代謝試験を開始し、1998年4月24日に農業登録を取得し商品名バロックフロアブルとして上市した。

本報では、エトキサゾール並びにその類縁化合物の合成および生物活性について紹介するとともに、環境中での挙動についても得られた知見を報告する。

発見の経緯

1. 背景およびリード化合物

1,3-オキサゾリンの誘導体は、農業分野ではあまり利用されていないが、天然物では、1986年にある種の放線菌の代謝産物中に見いだされたキチナーゼ阻害物質のアロサミジンは、2-アミノ-1,3-オキサゾリン構造を部分的に含み¹⁰⁾、また、合成化合物では、2-アミノ-1,3-オキサゾリンの誘導体に、ダニやアブラムシに対して殺虫活性を有するという報告がある¹¹⁾。

筆者らは、1980年の中頃、除草剤を目的とした置換フェニル酢酸アニリド誘導体¹²⁾についての研究過程で、2つのベンゼン環の置換基の位置と種類によってイエバエやコナガなどに対して殺虫活性を示す化合物を見出した。しかし、置換基の種類や位置について種々の組み合わせを検討したが、より高い活性化合物を得ることはできなかった。そこで、これを発展させる方向として、既述の天然物や既知の活性化合物の構造を基に2つの置換ベンゼン環に挟まれた窒素、酸素原子を含む複素5員環化合物をデザインした (Fig. 1)。当初デザインしたイソオキサゾールの誘導体よりは、フェニルアラニノールと安息香酸から簡便に合成できるオキサゾリン誘導体を最初に合成したところ、4-ベンジル-2-フェニル-1,3-オキサゾリンが、ナミハダニの卵に対して高い殺卵活性を示し、コナガ等にも弱いながら殺虫活性を示した。さらなる活性の向上を目指して周辺化合物を合成・評価した結果、2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾリン誘導体が、ナミハダニの卵および幼若虫に対して強い殺卵活性と脱皮阻害活性を持つことを見だし、これをリード

Fig. 1 Lead compounds for etoxazole.

Table 1 Ovicidal and insecticidal activities of 2-substituted phenyl-4-phenyl-1,3-oxazolines.

No.	X	mp(°C) or n _D (25°C)	activity ratings ^a				
			T.u.(E)	T.u.(L)	N.c.	P.x.	M.p.
1	H	140.5–141.5	1	0	0	3	0
2	2-Me	1.5949	0	3	0	3	3
3	3-Me	1.5920	0	0	1	0	0
4	4-Me	43.5–45.5	0	0	0	0	0
5	2-OMe	1.6008	1	0	1	1	0
6	2-F	57.0–60.0	1	1	1	2	0
7	2-Cl	71.5–74.0	2	1	1	2	0
8	3-Cl	1.6042	0	1	0	3	0
9	4-Cl	82.0–84.0	0	0	0	3	0
10	2-Br	101.0–103.5	3	1	0	3	0
11	2-NO ₂	1.6009	0	1	0	0	0
12	2,6-Cl ₂	1.5987	2	0	0	1	1
13	2-Cl, 2-F	1.5979	4	0	2	0	1
14	2,6-F ₂	1.5595	2	0	2	0	5

^a The insecticidal activities against *Nephotettix cincticeps* (N.c.), *Plutella xylostella* (P.x.), *Myzus persicae* (M.p.) and the larval stage of *Tetranychus urticae* (T.u.(L)) were expressed as indexes of 0 to 5, corresponding to 0–9, 10–34, 35–59, 60–84, 85–99, 100% mortality respectively. The ovicidal activity against *Tetranychus urticae* (T.u.(E)) was expressed as indexes of 0 to 5, corresponding to >100, 10–100, 1–10, 0.1–1, 0.01–0.1 and <0.01 ppm of LC₅₀ values respectively. Each compound was applied to 1000 ppm water solution with a surfactant and

化合物として置換基の最適化を行った。

2. リード化合物の展開

2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾリン (1) は、4-ベンジル-2-フェニル-1,3-オキサゾリンよりもナミハダニに対する殺卵活性が強かった。そこで、2,4-ジフェニル-1,3-オキサゾリンについて2つのベンゼン環の置換基とその位置およびオキサゾリンに替わる窒素および酸素原子を含む複素5員環の検討を行った。

2位ベンゼン環の置換基がオルト位にあるとき、他の置換位置にあるときよりも強い殺卵活性を示した (Table 1)。置換基の種類では、ハロゲン原子が良く、臭素である化合物 10 のナミハダニ卵に対する LC₅₀ 値は 0.1–1 ppm で、無

置換である化合物 1 の 100 倍高かった。検討した中では、オルト位にフッ素と塩素原子が 2 置換した化合物 13 が最も強い殺卵活性を示した。フッ素原子が 2 置換した化合物 14 は、化合物 13 よりも殺卵活性は劣ったが、モモアカアブラムシの幼虫に対しては高い殺虫活性を示した。

次に、4 位ベンゼン環の置換基では、Table 2 に示す通り、パラ位の塩素原子やアルキル基および長いアルコキシ基は、ナミハダニに対する殺卵活性を高めた。しかし、親水性の水酸基 (31) やジメチルアミノ基 (32) などは、無置換 (14) よりも劣った。エチル基 (25)、イソプロピル基 (26)、ブチル基 (27, 28)、オクチル基 (29) は、ナミハダニの卵に対して LC₅₀ 値が 0.01 ppm 以下の非常に強い殺卵活性を示し、モモアカアブラムシの幼虫に対する殺虫活性も高

Table 2 Ovicidal and insecticidal activities of 2,6-difluorophenyl-4-substituted phenyl-1,3-oxazolines.

No.	Y	mp(°C) or $n_D(25^\circ\text{C})$	activity ratings*			
			<i>T.u.(E)</i>	<i>N.c.</i>	<i>P.x.</i>	<i>M.p.</i>
14	H	1.5595	2	2	0	5
15	2-Cl	62.5-63.5	3	4	2	5
16	3-Cl	1.5674	2	0	0	0
17	4-Cl	1.5701	5	3	0	0
18	2-OMe	62.5-63.5	1	1	0	0
19	3-OMe	1.5610	2	0	0	0
20	4-OMe	131.5-133.0	2	1	0	4
21	4-SMe	1.5988	3	0	0	5
22	2-Me	1.5556	1	1	0	0
23	3-Me	1.5575	1	0	0	0
24	4-Me	1.5552	3	3	0	5
25	4-Et	1.5576	5	3	0	5
26	4-iPr	1.5512	5	3	0	5
27	4-nBu	102.5-105.5	5	1	0	5
28	4-tBu	1.5471	5	3	0	5
29	4-nC ₈ H ₁₇	1.5226	5	0	4	5
30	4-O-nC ₈ H ₁₇	1.5284	5	0	3	4
31	4-OH	152.0-153.0	1	3	1	0
32	4-N(Me) ₂	semi-solid	1	0	0	4

*Abbreviations, see Table 1

Table 3 Ovicidal and insecticidal activities of 2,6-difluorophenyl-4-(4-*tert*-butyl-2-substituted phenyl)-1,3-oxazolines.

No.	Y ₁	mp(°C) or $n_D(25^\circ\text{C})$	ovicidal activity(%)		activity ratings*		
			<i>P.c.</i> (100ppm)	<i>T.k.</i> (10ppm)	<i>N.c.</i>	<i>P.x.</i>	<i>M.p.</i>
28	H	1.5471	100.0	100.0	3	0	5
33	2-Cl	1.5560	39.1	100.0	5	1	5
34	2-OMe	76.0-77.5	100.0	91.4	2	4	5
35	2-OEt	101.0-102.0	100.0	91.7	5	5	5
36	2-O-nPr	1.5349	100.0	75.4	3	4	5
37	2-O-nBu	1.5316	99.0	99.0	0	2	5
38	2-Me	1.5476	82.4	100.0	5	0	5
39	2-Et	1.5399	23.8	100.0	0	0	5
40	2-nPr	1.5387	100.0	39.7	0	3	3

*Abbreviations, see Table 1; *P.c.* and *T.k.* stand for *Panonychus citri* and *Tetranychus kanzawai* respectively.

かった。

高活性化合物の中から開発候補化合物を選抜するに際して、既存の薬剤と交差抵抗性を示す化合物を回避する目的で、これまで行っていた感受性のナミハダニでの検定から、当時、ハダニ防除剤として主に使われていたヘキシチアゾクスに低感受性のミカンハダニやカンザワハダニを用いた検定に変更した。その結果、Table 3に示す通り、オルト位の置換基の種類によって、ミカンハダニやカンザワハダニおよびコナガやツマグロヨコバイに対する活性に強弱が認められた。ミカンハダニとカンザワハダニの卵に対して高い殺卵活性を示した化合物は、オルト位に置換基のない化

合物 **28** とメトキシ基 (**34**)、エトキシ基 (**35**)、ブトキシ基 (**37**) であった。化合物 **35** (エトキサゾール) は、コナガ、ツマグロヨコバイおよびモモアカアブラムシに対しても高い殺虫活性を示した。

一方、複素環に関して、1,3-オキサゾリン環と1,3-オキサゾール環および1,3-チアゾリン環との比較や複素環上でのフェニル基の置換位置について検討した。その結果をTable 4に示した。1,3-オキサゾリン環は、1,3-オキサゾール環や1,3-チアゾリン環よりも優れ、フェニル基の置換位置は、2,4置換が2,5置換よりも良いことが判った。

Table 4 Heterocyclic analogues of 2,6-difluorophenyl-4-phenyl-1,3-oxazoline and their ovicidal and insecticidal activities.

No	A	mp(°C) or $n_D(25^\circ\text{C})$	activity ratings*				
			<i>T.u.(E)</i>	<i>T.u.(L)</i>	<i>N.c.</i>	<i>P.x.</i>	<i>M.p.</i>
14		1.5595	2	2	0	5	0
41		1.5627	2	1	2	4	0
42		1.5522	0	0	0	0	0
43		47.0-47.5	0	1	0	0	0
44		93.0-94.0	0	0	0	0	0
45		64.0-66.5	1	0	0	0	0
46		55.0-57.0	0	0	0	0	0

*Abbreviation, see in Table 1.

名称および性状

一般名：エトキサゾール (etoxazole)

商品名：バロックフロアブル，ビルク水和剤

化学名：(RS)-5-*tert*-ブチル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル]フェネトール
 (RS)-5-*tert*-butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl] phenetole

分子式：C₂₁H₂₃F₂NO₂

分子量：359.4

外 観：白色細粒

融 点：101~102°C

溶解度(g/l: 20°C)：水：7.54×10⁻⁵，アセトン：300，ジクロロメタン：1050，酢酸エチル：250，メタノール：90，ヘキサン：13

蒸気圧：2.18×10⁻⁶ Pa (25°C)分配係数 (*n*-オクタノール/水)：log *P*_{ow}=5.59 (25°C)

工 業 化

エトキサゾールは、2つの置換ベンゼン環と1,3-オキサゾリン環の3つの環より構成されており、原体合成に際しては、1,3-オキサゾリン環の構築がポイントであった。1,3-オキサゾリン誘導体は、一般的には、カルボン酸類とアミノエタノール誘導体とでカルボン酸アミド誘導体とし、こ

れを脱水剤または水酸基をハロゲン化した後のアルカリ処理で環化することによって合成される。エトキサゾールの原体合成は、アミノエタノール誘導体を用いることなく、少ない工程数でカルボン酸アミド誘導体を合成することによって工業化に成功した。概略を Fig. 2 に記す。

まず、2,6-ジフルオロベンズアミドとクロロアセトアルデヒドジメチルアセタールより N-(2-クロロ-1-メトキシエチル)-2,6-ジフルオロベンズアミド (amidacetal) を合成し、これと 3-*tert*-ブチルフェネトール (MTBPE) で塩化アルミニウムを用いた Friedel-Crafts 反応によって N-[1-(4-*tert*-ブチル-2-エトキシフェニル)-2-クロロエチル]-2,6-ジフルオロベンズアミド (chloroamide) を合成する。最後は、chloroamide を水酸化ナトリウムで環化することにより、エトキサゾールを高収率で合成することができる^{13,14)}。

エトキサゾールの特性

1. 基礎活性

初期段階のスクリーニングでは、高濃度の試験であるため、コナガやツマグロコバイなどに対しても比較的高い殺虫活性を示したが、実用的な効果は期待できない。しかし、ハダニ類の卵や幼虫およびアブラムシ類の若虫には極めて低濃度で強力な活性を示した。野菜、果樹および茶などを加害する重要なハダニ類に対する殺卵活性を Table 5 に示した。ナミハダニ、カンザワハダニ、ミカンハダニお

Fig. 2 Synthetic route of etoxazole.

Table 5 Ovicidal activity of etoxazole against four major mites.^{a)}

miticides	LC ₅₀ (mg a.i./l)			
	<i>T.u.</i>	<i>T.k.</i>	<i>P.c.</i>	<i>P.u.</i>
etoxazole	0.003	0.005	0.001	0.002
hexythiazox	0.8	0.9	0.4	0.6

^{a)}leaf-disc dipping method (rather late stage of eggs),*T.u.* : *Tetranychus urticae*, *T.k.* : *Tetranychus kanzawai*,*P.c.* : *Panonychus citri*, *P.u.* : *Panonychus ulmi*Table 6 Ovicidal activity of etoxazole and well known miticides at different stage of eggs.^{b)}

miticides	LC ₅₀ (mg a.i./l)					
	<i>Tetranychus urticae</i>				<i>Panonychus citri</i>	
	2-24h	24-48h	48-72h	72-96h	0-48h	120-168h
etoxazole	<0.048	0.048-0.19	0.048-0.19	0.048-0.19	0.23	>12.5
hexythiazox	<0.78	<0.78	0.67	2.10	5.40	>12.5
clofentezine	1.8	3.7	14.1	17.8	>50.0	>50.0
pyridaben	—	—	—	—	1.80	>12.5

^{b)}leaf-disc dipping methodTable 7 Acaricidal activities of etoxazole against different stages of mites.^{b)}

stage	LC ₅₀ (mg a.i./l)			
	<i>Tetranychus kanzawai</i>		<i>Panonychus citri</i>	
	susceptible	resistant	susceptible	resistant
eggs	0.005	0.05	0.001	0.5
larvae	0.001	<0.001	<0.001	0.08
protonymphs	<0.001	<0.001	<0.001	0.08
deutonymphs	<0.001	<0.001	<0.001	0.08
adults	>1000	>1000	>1000	>1000

^{b)}leaf-disc dipping methodTable 8 Insecticidal activity of etoxazole and some kinds of insecticides against nymphal stage of aphids.^{c)}

aphidicides	LC ₅₀ (mg a.i./l)			
	<i>Myzus persicae</i>		<i>Aphis gossypii</i>	
	susceptible	resistant	susceptible	resistant
etoxazole	1.2	2.1	0.5	0.8
permethrin	11.4	45.1	0.5	2115
acephate	21.6	257	11.0	216
carbaryl	78.9	346	4.5	26.2
flufenoxuron	>200	>200	>200	>200

^{c)}leaf dipping method

よびリンゴハダニに対するリーフディスク浸漬法での LC₅₀ 値は 0.001~0.005 ppm で、対照に用いた薬剤より 100 倍程度強い、スペクトラムの広い殺ダニ剤であることがわかった。次に、産下された卵のステージによって効果に差があるかどうかをナミハダニとミカンハダニを用いて調べた結果が、Table 6 である。ナミハダニでは、産下後 96 時間の卵に対しても低い濃度で殺卵効果を示した。ミカンハダニでは、産下後 48 時間の卵に対しては、同時に試験した他の薬剤よりも低い濃度で効果を示した。また、ハダニの発育ステージのどの部分に作用を示すかをカンザワハダニとミカンハダニを用いてリーフディスク浸漬法で検討した結果を Table 7 に示した。卵、幼虫、第 1 若虫および第 2 若虫のいずれに対しても低い濃度で優れた効果を示したが、成虫に対しては、1000 ppm でも殺虫効果を示さなかった。

モモアカアブラムシとワタアブラムシに対する効果をリーフ浸漬法で検討した結果、両方の幼虫に対して比較的用いた他の薬剤よりも低い濃度で殺虫活性を示し、かつ、抵抗性を有するアブラムシにも有効であった (Table 8)。

エトキサゾールは、ハダニ類に対してヘキシチアゾクスやクロフェンテジンなどと同様な脱皮阻害作用を示すが、アブラムシなどにも同じような作用を示す点が異なる¹⁵⁾。アブラムシに対しては、直接の殺成虫効果は認められないが、処理虫は産仔が阻害される。ワタアブラムシでは、産仔が停止した後に成虫の体が萎縮して最終的に死亡した¹⁶⁾。このようなアブラムシに対する IGR 様な作用は、これまでに知られておらず¹⁷⁾、これがエトキサゾールの特徴的な作用の一つである。

Fig. 3 Suppressive efficacy of etoxazole against *T. urticae* on apples in field trials (1991).

Fig. 4 Suppressive efficacy of etoxazole against *A. gossypii* on cucumbers in field trials (1992).

2. 圃場試験

エトキサゾールは、既述の通り IGR 様の殺ダニ作用を示し、殺卵・殺幼若虫活性はあるが、成虫には効かないため遅効的である反面、残効性に優れている。りんごのナミハダニに対する圃場試験の結果を Fig. 3 に示した。図から明らかに1か月以上ダニの密度を低く抑えた。また、きゅうりのワタアブラムシに対する圃場試験では、Fig. 4 に示すとおり、即効性はないものの長い間アブラムシの密度を抑制した。

安全性

1. 人畜毒性と有用生物への影響

エトキサゾールの原体および10%フロアブルは、ラットおよびマウスに対する急性毒性は低く、いわゆる普通物に該当する。目および皮膚に対する一次刺激性、皮膚に対する感作性では、10%フロアブルで目に対して極軽度の刺激性が認められたのみである。

ラット、マウスおよびイヌを用いた亜急性および慢性毒性、発ガン性試験では、肝の臓器重量の増加、腫大、小葉

中心性肝細胞肥大およびこれらを反映する血液生化学的測定項目の変動が認められたが、いずれの動物種においても催腫瘍性は認められなかった。また、ラットを用いた繁殖性およびラットおよびウサギを用いた催奇形性試験では、影響および催奇形性は認められなかった。細菌を用いた復帰変異原試験、DNA 修復試験および培養細胞を用いた染色体異常試験では、いずれにおいても変異原性は陰性であった¹⁸⁾。

エトキサゾール原体は、コイ等の魚類に対する毒性は低い、ミジンコなどの水棲節足動物には影響を及ぼす可能性がある。マガモおよびウズラを用いた試験から鳥類に対する影響はないと考えられた。また、ミツバチ、ミミズおよび緑藻類に対しても通常の使用では影響はないと考えられた。カイコには強い影響が認められた¹⁹⁾。

2. 植物および土壌中における代謝分解

植物および土壌中でのエトキサゾールの動態を検討するために、2種類の¹⁴C-標識エトキサゾール(フェニル標識体およびオキサゾール標識体)を用いて代謝分解試験を行った。

なす、りんごおよびオレンジに対して¹⁴C-標識エトキサゾールのフロアブル製剤を慣行施用量で散布し、経時的に¹⁴C-標識エトキサゾール並びにその代謝物を分析した。その結果、果実および葉の表面から植物体内への浸透移行は低く、3作物のいずれにおいても検出された代謝物の種類並びに量は、基本的に同じであった。りんごの場合では、屋外栽培のりんごの木に0.15 kg a.i./ha 相当の¹⁴C-標識エトキサゾールを散布し、0, 14, 21, 30 日後に果実と葉を採取してそれぞれを分析した。収穫期の果実と葉において、放射活性の総残留量 (TRR) の約60%が表面洗浄液に回収され、浸透性が低いことが示唆された。また、収穫期の果実における TRR は0.09~0.13 mg eq./kg で、そのうち未変化体が41.1~42.3%、主たる代謝物であるジベンズアミド **R3** およびアミノエステル **R7** が、それぞれ3.3~4.6%および7.5~8.8%、抽出残渣が23.1~23.5%であった。果実および葉の表面や組織中でエトキサゾールは、まず、加水分解によって1,3-オキサゾリン環の開裂によるアミノエステル **R7** および酸化によるオキサゾール **R13** となり、引き続き加水分解および酸化によって速やかに分解され、抱合体および結合残留物に代謝分解されると推定された (Fig. 5)。

畑土壌を用いた25°Cでの好氣的土壌代謝試験において、エトキサゾールの半減期は18.6日、90%消失期が約62日であった。359日間では、主に微生物によって施用量の20~61%が¹⁴CO₂にまで無機化され、17~40%の抽出残渣は、主にフミンおよび腐植酸画分に分布した。土壌中からアミノエステル **R7** (最大13~15%)、フェニルグリシノール **R8** (最大16%) およびオキサゾール **R13** (最大13~14%)

Fig. 5 Proposed biotransformation pathway of etoxazole in apple and soil.

の3種類の主要代謝物が検出された。エトキサゾールは、Fig. 5に示す代謝経路によって、加水分解および酸化により急速に代謝分解されると推察された。

おわりに

エトキサゾールは、植物寄生性のハダニ類に対して極めて低濃度で殺卵、殺幼若虫活性を示す殺ダニ剤である。従来の殺ダニ剤との作用性の相違を十分に解明できていないが、哺乳動物に対する毒性は低く、使用場面などから有用生物に対する影響は少ないと思われる。また、環境中では速やかに分解されるため、環境負荷の少ない農薬であり、日本を始め、世界各国においてハダニ類防除に貢献できるものと考えている。

エトキサゾールは、1990年に殺ダニ剤として開発することを決意し、1998年に登録・上市することができたが、この間、安全性評価試験、工業化等に絶大な示唆・ご指導・ご協力を頂いた(財)残留農薬研究所、住友化学工業株式会社および大日本インキ化学工業株式会社、また、生物評価試験にご指導を頂いた日本植物防疫協会、各試験・研究機関並びに全国農業協同組合連合会に衷心より感謝申し上げます。

引用文献

- 1) 山田富夫・埴山 稔・松井宣夫・米田 渥：農薬誌 **12**, 327-335 (1987)
- 2) SHIBUYA INDEX —1999— (8th Edition), SHIBUYA INDEX 研究会発行
- 3) 「新農薬の展望」, 井倉勝弥太監修, シーエムシー
- 4) K. Yagi, K. Akimoto, N. Mimori, T. Miyake, M. Kudo, K. Arai & S. Ishii: *Pest. Manag. Sci.* **56**, 65-76 (2000)
- 5) T. Takemoto & T. Nakajima: *J. Pharm. Soc. Jpn.* **84**, 1183 (1964)
- 6) T. Takemoto, T. Yokobe & T. Nakajima: *J. Pharm. Soc. Jpn.* **84**, 1186 (1964)
- 7) M. Onda, H. Fukushima & M. Akagawa: *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 751 (1964)
- 8) F. G. F. Eloy, R. St. Genese & R. A. V. Lenaers (Mallinckrodt Chemical Works): U.S. US 3574222 (1971)
- 9) D. G. Kuhn (American Cyanamide Co.): U.S. US 4659857 (1987)
- 10) 作田庄平：農化 **69**, 147 (1995)
- 11) K. R. Jennings, D. G. Kuhn, C. F. Kukel, S. H. Trotto & W. K. Whitney: *Pest. Biochem. Physiol.* **30**, 190-197 (1988)
- 12) K. Toda, M. Goto, Y. Kikuchi, R. Mori, Y. Takeuchi, T. Takematsu & A. Suzuki: *J. Pesticide Sci.* **13**, 19-27 (1988)
- 13) 佐藤義弘・小磯彰宏・朝田 亨・三浦康尚 (大日本インキ化学)：特開平 6-135916 (1994)
- 14) 佐藤義弘・小磯彰宏・朝田 亨・三浦康尚・菊池靖夫・針谷康明 (大日本インキ化学, 八洲化学)：特開平 6-135917 (1994)
- 15) T. Ishida, J. Suzuki, Y. Tsukidate & Y. Mori: *Proc. Brighton Crop Prot. Conf. Pests and Diseases*, **1**, 37-44 (1994)
- 16) 丹治功男・月館洋吉・森川千晴：第40回日本応用動物昆虫学会大会講演要旨, p.90, 1996
- 17) 浜 弘司：植物防疫 **44**, 394-397 (1990)
- 18) 八洲化学：農薬誌 **25**, 463-467 (2000)
- 19) 渋谷一郎：農薬時報 (臨時増刊), No.16, 2-5 (1998)

Society Awards 2001

(on prominent achievement)

Development of a New Acaricide, Etoxazole

INTRODUCTION

Etoxazole, a derivative of 2,4-diphenyl-1,3-oxazoline is a novel acaricide discovered by Yashima Chemical Industry. The idea of this compound basically came from the moiety of bioactive natural products and well-known pesticides. But etoxazole is the first acaricide to employ a 1,3-oxazoline moiety as a pesticide. The mode of action of this compound has not been determined yet, however, it may act on the molting process of mites and has no cross resistance with conventional acaricides.

Five-membered heterocyclic structures having oxygen and nitrogen atoms are widely found in bioactive natural products. Tricholomic acid and ibotenic acid which were isolated from mushrooms are isoxazole derivatives and show insecticidal activity against houseflies (*Musca domesticae*).¹⁻³⁾ Regarding artificial compounds, heterocyclic compounds such as 1,2,4-oxadiazole and 1,3-oxazol-5-one with substituted phenyl groups exhibit insecticidal and acaricidal activities.^{4,5)} Perhaps it is a good way to develop new pesticides using heterocyclic structures as described above.

On the other hand, it is very easy for mites to develop their resistance against conventional acaricides as their lives are shorter than usual pesticides. So new acaricides having a unique structure and a different mode of action than existing acaricides are required in the agricultural market.

"BAROQUE FLOWABLE" as the commercial name of etoxazole was registered and launched in Japan in April 1998.

LEAD COMPOUND AND ETOXAZOLE

We have found that substituted phenylacetic acid anilides showed insecticidal activities against houseflies and diamondback moths during the course of our research to find a new herbicide in the middle of the 1980s. Although we synthesized and tested various compounds to enhance these activities, we could not obtain good results. On the other hand, compounds having a five-membered heterocyclic structure and substituted benzene ring were considered to be a potent insecticide from patents and literature. 4-Benzyl-2-phenyl-1,3-oxazoline was synthesized based on the above idea and showed ovicidal and insecticidal activities against *Tetranychus urticae* and *Plutella xylostella*. After an examination to enhance these activities for

various compounds, we found that substituted 2,4-diphenyl-1,3-oxazolines exhibited a strong activity against eggs, larvae and nymphs of *T. urticae* and the extent of activity varied with substituents on two benzene rings.

The compound which fluorine and chlorine atoms substituted at both *ortho* positions on the 2-phenyl group, showed the strongest ovicidal activity (LC_{50} : 0.01–0.1 ppm). The compound that two fluorine atoms attached to both *ortho* positions on the 2-phenyl group has excellent ovicidal and larvicidal activities against *T. urticae* and *Myzus persicae*.

Introduction of hydrophobic bulky substituents to the *para* position on the 4-phenyl group enhanced the activities against these insects. But hydrophilic substituents such as hydroxy and dimethylamino groups decreased the activities. Additional substituents, such as methoxy, ethoxy and butoxy groups, to the *ortho* position on the 4-phenyl group were favorable for the ovicidal and the insecticidal activities. We used *Tetranychus kanzawai* and *Panonychus citri* instead of *T. urticae* to check the efficacy of high activity compounds in order to select a developing compound. These mites showed a low sensitivity towards conventional acaricides such as hexythiazox. This may be the best way to choose a compound that will not have the cross-resistance problem.

On the other hand the acaricidal activity of 1,3-oxazoline derivatives was stronger than those of 1,3-oxazole and 1,3-thiazoline derivatives. The substitution of two phenyl groups at 2- and 4- position on the 1,3-oxazoline ring was more favorable than 2- and 5-position.

Etoxazole was chosen for the most effective acaricide according to our studies in November of 1990.

SYNTHESIS

Synthetic route of etoxazole is shown in Fig. 2. N-[1-(4-*tert*-butyl-2-ethoxyphenyl)-2-chloroethyl]-2,6-difluorobenzamide (chloroamide) was synthesized from 3-*tert*-butylphenetol (MTBPE) and N-(2-chloro-1-methoxyethyl)-2,6-difluorobenzamide (amidacetal) by the Friedel-Crafts reaction using $AlCl_3$. Amidacetal was prepared from 2,6-difluorobenzamide and chloroacetaldehyde dimethyl acetal in the presence of Lewis acids.⁶⁾ Etoxazole was synthesized by cyclization of chloroamide with NaOH in good yields.⁷⁾

BIOLOGICAL PROPERTIES

Etoxazole has a high activity on eggs, larvae, protonymphs and deutonymphs of various mites, but no activity against adult mites. The LC_{50} values of ovicidal activity against four major mites such as *T. urticae*, *T. kanzawai*, *P. citri* and *P. ulmi* were 0.001–0.005 ppm using the leaf-disc dipping method, which were 100 times lower dosage level than hexythiazox. A mode of action of etoxazole appears to be an inhibition of the molting process of mite similar to hexythiazox from the microscopic observation, but etoxazole is active for control of hexythiazox-resistant mites such as *T. kanzawai* and *P. citri*.

Etoxazole also shows good effects on the juvenile stage of aphids and makes the molting process incomplete in a similar manner with mites. This effect is unique since recent acaricides having the similar molting inhibition activity to mites provide no control of aphids.

In field trials etoxazole has a long-lasting efficacy with a very low application rate and no crop injury. When etoxazole was applied for *T. urticae* on apples with the concentration of 50 ppm in field trial, the number of mites was suppressed over a month.

SAFETY

The results of studies in laboratory animals reveal that etoxazole has low acute mammalian toxicity following oral, dermal and inhalation exposure. No critical irritant effects on eye and skin were noted. From sub-chronic and long-term toxicology studies, it can be derived that the toxicity of etoxazole is rather low. There were no signs of oncogenic responses in any of the tested animals. No adverse effects were noted on reproductivity and no signs of teratogenic effects were noted. No effects were noted in a battery of mutagenicity studies conducted. Based on the review of the studies summarized above, the Japan Ministry of Health and Welfare established an Acceptable Daily Intake (ADI) for etoxazole as 0.004 mg/kg/day.

Toxicities to avian, aquatic organisms and non target

organisms were low except aquatic arthropods and silk-worms.

Etoxazole poses a very low risk for the user under normal agronomic condition.

PLANT AND SOIL METABOLISM

Metabolic studies of etoxazole were examined using two types of ^{14}C -labeled compounds. Plant metabolism was studied using eggplants, apples and oranges. ^{14}C -etoxazole, which applied on fruits and leaves, almost remained on their surface, and did not transport into their inner tissues. Quantity and kinds of detectable metabolites were basically the same in three plants. Unchanged etoxazole, dibenzamide(**R3**), aminoester(**R7**) and oxazole(**R13**) were detected as main metabolites in harvested apples. A proposed metabolic pathway was shown in Fig. 5.

Half lives of ^{14}C -etoxazole in apple orchard soil under an aerobic condition at 25°C was 18.6 days for both labeled forms. Ninety percents of the applied ^{14}C -etoxazole disappeared within 62 days and 20–61% of them were degraded up to CO_2 by mainly microorganisms during 359 days. Three major metabolites were detected in the soil and the degradation pathway was estimated as shown in Fig. 5.

REFERENCES

- 1) T. Takemoto & T. Nakajima : *J. Pharm. Soc. Jpn.* **84**, 1183 (1964)
- 2) T. Takemoto, T. Yokobe & T. Nakajima : *J. Pharm. Soc. Jpn.* **84**, 1186 (1964)
- 3) M. Onda, H. Fukushima & M. Akagawa : *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 751 (1964)
- 4) F. G. F. Eloy, R. St. Genese & R. A. V. Lenaers (Mallinckrodt Chemical Works) : U.S. US 3574222 (1971)
- 5) D. G. Kuhn (American Cyanamide Co.) : U.S. US 4659857 (1987)
- 6) Y. Sato, A. Koiso, T. Asada & Y. Miura (Dainippon Ink Chem.) : Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 06-135916 (1994)
- 7) Y. Sato, A. Koiso, T. Asada, Y. Miura, Y. Kikuchi & Y. Hariya (Dainippon Ink Chem. & Yashima Chem.) : Jpn. Kokai Tokkyo Koho, JP 06-135916 (1994)