ラウンジ

水田用除草剤テニクロールの開発

加藤 祥三*・須山 敏尚**・竹松 哲夫***

Development of Paddy Field Rice Herbicide “Thenylchlor”

Shozo KATO*, Toshihisa SUYAMA**and Tetsuo TAKEMATSU***

From the viewpoint of agricultural situations in Japan, safe agrochemicals for mammals and useful livings in environment have been strongly preferred. Among several hundred compounds prepared, the present authors found a novel chloroacetanilide “Thenylchlor” which shows high herbicidal activity at the dosage of 27 g/1,000 m² (10 are) for barnyardgrass in paddy field. Thenylchlor is extraordinarily secure herbicide, being judged from the results of toxicity studies and the studies related to environment. To launch Thenylchlor in the market, we made quite a big effort for the economical production of the key intermediate, “3-methoxythiophene” and the final product, “Thenylchlor” and established a series of epoch-making processes. Getting the registration in 1993, we commercialized Thenylchlor as mixed flowables. The sales are growing smoothly year by year, and the major sales product, “Kusamets Flowable”, became a top three best seller among many herbicides for paddy field rice in 1996.

Key words: Thenylchlor, Agrochemical, Herbicide, Paddy field, Chloroacetamide, Thiophene, Hydroamidation

加藤祥三

須山敏尚

竹松哲夫

はじめに

今後の人口増加に伴う穀物必要量の増加に対して、耕地面積はほとんど増加する余地はなく、人類は食糧増産のために、科学技術を駆使して効率良く農業生産を営んでいく必要がある。このような視点に立つと、農業が今後ますます重要となってくることは明らかである。にもかかわらず、世間一般には農業を好ましくない化合物の

1996 年度有機合成化学協会賞受賞

- * 株式会社トクヤマつくば研究所 ()
- ** 株式会社トクヤマ機能化学品事業部 ()
- *** 植物科学研究所 ()
- * Tsukuba Research Laboratories ()
- ** Specialty Chemicals Business Div. ()
- *** Institute of Plant Science ()

ように吹聴、論議する傾向があり、近年では農業を使わず、有機農法によって得られる収穫物が巷でもてはやされている。幸いながら、先進国では機械化や農業の支えによって、有り余る食糧生産が達成されているため、何の不自由も感じられず、このような論議がなされているが、周知のごとく、アフリカや北朝鮮等では食糧危機が現実のものとなっている。グローバル的な観点からすると、工業化が進んだ現在こそ、一農業労働者当たり何倍もの人数分の収穫が必要なのである。温故知新と言えば、言い回しすぎのきらいはあるが、江戸時代では人口の大多数が農民であり、専業として食糧生産に携わりながら、米以外の食糧をもってしても3,000万人程度しか生き長らえなかったのである。近代社会は農業の近代化(化学肥料の製造、機械化、農業の発明)により余裕の生じた人的資源(労働力)が、産業革命によって芽吹いた工業側にシフトすることにより形成されていったと考えても間違いはないであろう。日本のコメ生産における除草労働力を例にとっても、第二次大戦直後では10アール(1反)当たり51時間を要していたものが、現在では3時

間足らずで十分となっている。

医薬は医者という専門家の判断のもとに時と場合、量が決定され、人体という限られた対象に使用される。これに対し、農薬は狭義では専門家とはいえない農業に携わる人が、田畑という開かれた環境のもとで使用するという現実がある。しかしながら、農薬は医薬以上、すなわち人体に関わる安全性試験に加え、魚類、鳥類等有用生物を主な対象とした環境に及ぼす影響、さらには残留性についても詳査され、安全であることが確認されて登録が認められ、はじめて農家で使用されるのである。特に近年においては地球環境を保全することに最大の力点が置かれ、自然環境に影響の少ない農薬、すなわち、少量の散布で効果のある、安全な農薬が望まれている。農薬についてのさらに詳しい解説はごく最近の成書¹⁾に譲り、ここでは筆者らの手による『水田用除草剤テニクロールの開発』を紹介したい。

1. 開発の経緯

かつて株式会社トクヤマ(旧名：徳山曹達株式会社)は、主として、食塩電解によるカセイソーダと塩素に由来する化成品事業部、セメント事業部、ポリプロピレンを主体とした樹脂事業部という、素材型の3事業部から成り立っていた。オイルショックを経て体質改善の気運が高まり、農薬を自社における新規機能性有機材料開発の一分野と位置づけ、昭和55年(1980年)に竹松教授との共同研究を開始した。

Fig.1 Thenylchlor

幅広い雑草に高い活性を示す除草剤テニクロール(試験名：NSK-850)(図1)は、トクヤマの有機合成技術と、宇都宮大学の実践的な除草剤スクリーニング技術とが緊密に連携することにより、研究開始から比較的早期である昭和58年に発見された。その後、昭和63年から本格的に開発を開始、テニクロールが低毒性で特殊毒性もなく、環境残留性も低いことを確認するとともに、画期的な工業的製法を完成した。平成4年に安全性評価試験、残留試験、除草活性試験、原体物性、製法等の諸資料を取りまとめて農薬登録申請し、順調なペースで平成5年に登録を取得、製品化に成功した。

2. 製品化への道程

2.1. 研究の流れ

テニクロールの発見に至る研究開発の流れをスキーム1に示した。

宇都宮大学との共同研究開始に当たり、担当者(須山と加藤)は除草剤がどのようなものであるかということは知っていたものの、研究の進め方については全く無知

Scheme 1 Flow chart leading to thenylchlor.

であった。竹松先生から提案されたリード化合物は、弱い植物ホルモン作用を示すという古い文献²⁾に基づくフリルプロピオン酸(1)であった。その誘導体[(2)等]を合成する一方、トクヤマがすでに保有していた化合物のスクリーニングも開始した。その中で、電解炭酸化³⁾の原料であるシッフ塩基(3)、あるいは副生成物であるベンジルアミン誘導体(4)にわずかながら活性を見だし、フリルプロピオン酸誘導体と併行して合成展開することになった。フリルプロピオン酸の方は、その原料であるフリルアクリル酸等を含めフリル酢酸、さらにそれらのエステル、アミド等種々展開したが、際立った効果を示すものは見つからなかった。一方ベンジルアミン誘導体の方は、ハロアセトアミドにしたとき、顕著な効果が見られた。しかしながら、ベンジルアミド誘導体についてはすでに特許⁴⁾があることが判明した。先に述べたフリルプロピオン酸の原料はトウモロコシ等から安価に得られるフルフラールであり、この化合物に着目してフルフリル基を有するハロアセトアミドの研究へ進み、活性はさらに向上した。次いで類縁複素環化合物につき、幅広い合成・活性検定を繰り返した。農業研究は数が勝負というところもあり、合成はできるだけ効率化を目指した。たとえばシッフ塩基の還元には水素化アルミニウムリチウムを用いていたが、後処理には少量の水を用い抽出工程をも省き(不慣れな方は決して真似をしないで下さい!), 1日に数個合成することも可能であった。努力の結果、幸運にも850番目に水田雑草に対して高い除草活性を示すテニクロール(試験名 NSK-850)を発見するに至った⁵⁾。

2.2. 開発の流れ

このようにして開発すべき化合物を見いだしたものの、当社は素材化学品メーカーであり、医薬品等とは全く無縁であった。テニクロールの安全性評価試験や圃場試験のためのサンプルづくりのため、合成のスケールアップを目的とした設備予算を申請する機会が何度かあった。「大量合成、すなわち数百グラムのサンプルをつくるための装置」と説明すると、怪訝な顔をする重役連中も多かった(たとえばセメントの取り引き単位はトン)。

本格的な農業開発、すなわち長期安全性評価試験(いわゆる慢毒という言葉に代表される試験)に入るには、何億円もの投資が数年間にわたって必要となる。このような化合物が見つかった場合、農業を生業とする会社であれば、当たりクジに近い券を手にしたという感じで、赤飯を炊いて祝うという話も聞いているが、農業事業部を持たない当社ではそれどころではなく、まだまだ賭け

の要素が大きいと考えるのが主流であった。折しも当時諸外国、特にアメリカとのウルグアイラウンドに絡むコメの輸入問題は連日のようにマスコミで報道されていて、先行きの見通しに不安がつきまとった。開発関連部門においてさえ、開発に反対する意見があり、長期安全性評価試験の開始をめぐる幾度となく会議が開かれた。最終的には当時の尾上社長(現顧問)の判断で本格開発が決まることとなった。

余談ではあるが、除草剤のスクリーニング段階が進み、屋外の圃場で試験するようになると、農学研究と工学研究の違いを身をもって体験した。的確な結果を得ようとする機会は年1回であり、しかも天候が不順年には、せっかくの機会も逸するという現実である。公的な圃場試験では、北は北海道から南は沖縄まで長靴を持って全国を行脚した。植物への関心から、雑草の名前を覚えることになり、「名もない雑草」という表現に抵抗を感じるようになった。さらに、安全性評価試験についても社内に急性毒性試験や変異原性試験にさえ精通する人はいなかった。従って開発当事者が担当せざるを得ず、社外の専門家の方々に万事を教わりながら、暗中模索の状態を進めなければならなかった。プレッシャーは大きく苦しかったものの、化学一辺倒であった研究者にとって、植物学と毒性学という2つの異分野を垣間見ることができたのはよい体験であった。

テニクロールの製品化に際しては、製造面でも主に2つの障害があった。まず原料となる3-メトキシチオフェンの合成工程、次いでシッフ塩基の還元とクロロアセチル化工程であった。当時チオフェン類で工業的に入手できるのは、化石燃料由来のチオフェン、メチルチオフェン、チオフェンカルボン酸等、限られたものであった。また、アニリン原料としても2,6-ジメチルアニリンは高価であった。「非置換のチオフェンでなくとも、せめてメトキシ基が5位に付いてくれていたなら」とか、「2,6-ジメチルアニリンではなく、2,6-ジエチルアニリン(合成が容易で、比較的安価に大量生産されていた)であったなら」等々、嘆くことも多かった。しかしながら、特徴づけという観点からも、その構造はチオフェン環の3位にメトキシ基を持ち、ベンゼン環には2と6位にメチル基を持つものでなければならなかった。もちろん世界に原料を求めたが、結果は芳しくなかった。安全性評価試験と全国規模の除草活性評価試験を続けながら、原料入手問題を含め、市販し得る価格で工業生産ができるような工程にまで組み上げなければならないことを考えると、悶々の日々であった。

当初実験室で行っていたテニクロールの合成法は、

チオフェンから出発してトリブロム化、2,5-ジブロム脱離、メトキシ化、ホルミル化、シッフ化、還元、クロロアセチル化の7工程を経るものであった。この段階で原体価格を見積もったところ、キロ当たり27万円と、とても除草剤として上市できるような価格ではなかった。このうち、3-メトキシチオフェンに至る過程は、腐食性の臭素、廃棄物として難点のある亜鉛、発火性の金属ナトリウム(あるいは高価なナトリウムメチラート)を使うという、工業的に問題点の多いものであった。臭素化・脱臭素化工程(亜鉛を鉄に変更)については最適条件を決めるとともに臭素の回収工程をも完成し、反応、収率両面で成果を上げることができた。さらに、臭素を用いない環化に続く脱炭酸反応をも開発した(スキーム2)。3-メトキシチオフェンのホルミル化とそれに次ぐシッフ化は案外簡単に工業生産のもくろみが立ったが、シッフ塩基の還元工程は大問題であった。種々の還元剤を試し、還

元能力に応じた収率でアミンが得られることは確認できたが、満足のゆく収率であったのは取り扱い上危険性があり、高価な水素化アルミニウムリチウム(LAH)のみであった。加えて反応溶媒(エーテル)の引火性も問題であった。時間的余裕もなかったことから、仕方なくLAHメーカーに当たったところ、アメリカから商談のため訪問したいと申し入れられ、驚いたことがあった。伝えた必要量は当時の日本の輸入量の数100倍程度であったかと記憶している。

色々悩むうち、当社には当時ちょうど生産し始めたポリシリコンの原料であるジクロロシランやトリクロロシランがあり、筆者が以前行っていたヒドロシリル化の考えを炭素-窒素2重結合に適用すれば良いことに気づいた。探してみるとすでに類似文献はあった⁶⁾。しかしながら目的の反応は従来法ではうまくゆかず、触媒等を種々検討し、やっと希望が持てるようになった⁷⁾。さらに、学生時代に行った電解還元⁸⁾で、

ピリジンやキノリンの第四アンモニウム塩がそれらの遊離塩基自身に比べはるかに還元されやすいことが頭に浮かび、「イミニウム塩にして還元をすればよい」と考え、シッフ塩基とクロロアセチルクロリドを反応させた後、還元剤を加えて反応を完結させることに成功した。先に述べたのは還元、次いでクロロアセチル化という2段反応である。還元とアセチル化の順序が逆で

Scheme 2 Synthetic route to 3-methoxythiophene.

Scheme 3 Synthetic route to thenylchlor.

も最終生成物は同じであることに気づき、両反応試剤を同時に加えて1段反応とすることに成功し、工業的な製法に近づくことができた(スキーム3)。

3. 開発の概要

以下にテニルクロール開発の概要を述べる。詳細は、それぞれの項目に付された文献を参照されたい。

3.1. テニルクロールの選抜過程^{9,10)}

おおまかに絞り込んだ(*N*-アリール)カルボン酸アミド(図2)において、置換基 Ar, Ph, R の種類による除草活性の比較を行った。以下に代表例を挙げて説明する。なお、ED₉₀(ED: Effective Dose)とは、対象雑草の乾燥重量を90%減少させるために要する化合物の量であり、除草活性の判定基準となる値である。

Fig.2 (*N*-Aryl)carboxamide

3.1.1. 置換基 R による除草活性比較

Ar を2-フリル基, Ph を2,6-キシリル基としたときの例を表1に示す。ハロメチル基, 特にクロロメチル基が高い活性を示すことが明らかとなった。

Table 1 Effect of R on herbicidal activity for barnyardgrass.

R	ED ₉₀ (g/10a)
-CH ₃	>1000
-CH ₂ Cl	6.25
-CH ₂ Br	12.5
-CH ₂ CH ₂ Cl	500
-CH(CH ₃)Cl	500
-CF ₃	>1000
-OCH ₃	>1000
-OCH ₂ CH ₃	>1000

3.1.2. 芳香環 Ar による除草活性比較

R をクロロメチル基, Ph を2,6-キシリル基としたときの例を表2に示す。フラン環とチオフェン環を持つものが高い活性を示すことが明らかとなった。

3.1.3. 置換基 X による除草活性比較

Ar をチエニル基, R をクロロメチル基としたときの例を表3に示す。アニリン環の両オルト位に置換基, 特にメチル基を有するものが高い活性を示すことが明らかとなった。

3.1.4. 置換基 Y による除草活性比較

表4から明らかのように、チオフェン環でみると、ハ

Table 2 Effect of Ar on herbicidal activity for barnyardgrass.

Ar	ED ₉₀ (g/10a)	Ar	ED ₉₀ (g/10a)
	40		125
	6.25		40
	6.25		62.5
	6.25		>1000
	6.25		125

Table 3 Effect of X on herbicidal activity for barnyardgrass.

X	ED ₉₀ (g/10a)	X	ED ₉₀ (g/10a)
H	25	2,6-diF	50
2-Cl	25	2,3-diCl	100
3-F	50	2,6-diCl	50
4-Br	40	2,6-diCH ₃	6.25 (6.25*)
2-CH ₃	50 (25*)	2,6-diCH ₂ CH ₃	6.25 (12.5*)
2-CH ₂ CH ₃	30 (25*)	2-CH ₃ -6-Cl	6.25 (12.5*)
2-OCH ₃	25	2-CH ₃ -6-OCH ₃	6.25
2-OCH ₂ CH ₃	50	2-OCH ₃ -4-Cl	50
4-OCH ₂ CH ₃	80		

* : ED₉₀ for 2-Thienyl Derivative

Table 4 Effect of Y on herbicidal activity for barnyardgrass.

Y	ED ₉₀ (g/10a)	Y	ED ₉₀ (g/10a)
H	6.25	3-SCH ₃	5
3-Cl	< 2.5	5-SCH ₃	25
5-Cl	6.25	3-SCH ₂ CH ₃	10
4-Br	12.5	3-CH ₂ OCH ₃	2.5
5-Br	12.5	5-CH ₂ OCH ₃	10
5-I	5	5-CH ₂ CN	62.5
3-CH ₃	2.5	5-CH ₂ COOH	1000
4-CH ₃	5	5-CH ₂ COOCH ₂ CH ₃	500
5-CH ₃	3	3,4-diCl	40
3-OCH ₃	< 2.5	4,5-diBr	125
5-OCH ₃	6.25	3,4-diOCH ₃	12.5
5-OCH ₂ CH ₃	25

ロゲン原子とアルコキシ基, 特に 3 位に塩素原子あるいはメトキシ基を有するものが高い活性を示した。

以上のような絞り込みをさらに詳細に行い, 最終的に開発のターゲットをテニルクロールとした。

3.1.5. 除草活性比較例

一連のチオフエン系化合物につき, 各種水田雑草に対する除草活性を 6 段階評価 (5: 完全除草, 0: 無効, 1~4: 不完全除草~回復) した結果を図 3 に示す。詳しい説明は省略するが, 意外にも構造と活性の相関はなかなか予想し難いことがわかる。

Fig. 3 Herbicidal activity of related thiophene derivatives.

Ec: *Echinochloa crus-galli* (ノビエ)
 Mv: *Monochoria vaginalis* (コナギ)
 Cd: *Cyperus difformis* (タマガヤツリ)
 BL: Annual Broad Leaf Weeds (一年生広葉)
 Sh: *Scirpus hotarui* Ohwi (ホタルイ)

3.2. テニルクロールの製法

主要原料である 3-メトキシチオフエンおよび最終製品であるテニルクロールにつき, 鋭意検討して確立した製法を以下に記述する。

3-メトキシチオフエンの製法(スキーム 2 の①と②)およびテニルクロールの製法(スキーム 3 の①と②)とも, 各原料から製品に至るまでの収率はほぼ同程度である。しかしながら, 原料については価格, 入手および取り扱いの難易度; 反応については設備, 工程数をも含めた難易度; その他, 原料回収再利用(特に臭素)廃液処理問題

等を考慮すると, いずれの工程とも一長一短がある。従って, 製造に当たっては, 原料事情, 保有設備等の条件を考慮し, 有利な方を採用すればよいことになる。以下にそれぞれについて特徴を述べる。

3.2.1. 3-メトキシチオフエン(スキーム 2)

① チオフエンに 3 倍モル以上の臭素を作用させ, 一旦 2,3,5-トリプロモチオフエンとし, これを亜鉛/塩酸もしくは鉄/水酸化ナトリウムで活性位の臭素 2 原子を還元脱離して 3-プロモチオフエンとした後¹¹⁾, ナトリウムメチラートでメトキシ化する製法¹²⁾

② アクリル酸メチルを塩素化してジクロロプロピオン酸メチルとし, このものをチオグリコール酸メチルと塩基存在下に反応環化させた後¹³⁾, メチル化と脱炭酸反応を行う製法

①においては, 臭素およびナトリウムメチラートの取り扱い・価格に加え, 臭素の回収工程が必須であり問題となるが, 反応自身は比較的簡単である。他方, ②においては, 反応工程の多さならびに無機塩を多量に含有する有機廃液処理が問題となるものの, 各原料

は安価である。

3.2.2. テニルクロール(スキーム3)

① 2-ホルミル-3-メトキシチオフェンと2,6-キシリジンとの脱水縮合で得られるシッフ塩基から、中間体イミニウム塩を経由し、1段で還元アミド化する製法¹⁴⁾

② 2,6-キシリジン、ホルムアルデヒド、クロロアセチルクロリドから得られる2-クロロ-N-クロロメチル-2',6'-ジメチルアセトアニリドと3-メトキシチオフェンとのフリーデルクラフツ反応による製法¹⁵⁾

①においては、ヒドロシラン類の入手および3-メトキシチオフェンのホルミル工程が必要となるものの、反応は極めて簡単である。他方、②においては、アミド側の原料入手および触媒を含む廃液処理に問題はあるが、3-メトキシチオフェンから1工程という利点は大きい。

3.3. テニルクロールの特性

3.3.1. 除草活性^{16,17)}

テニルクロールは移植水稲に対して高い安全性を示し、日本の最重要農作物であるイネの強害雑草・ノビエを、1反(1,000 m²)当たり27 gという少ない使用量で除草することができ、さらにカヤツリグサ、コナギ、キカシグサ、アゼナ、マツバイ等の水田雑草に高い効果を示し、その効果は既存のクロロアセトアミド系除草剤の2~5倍の活性を有することが確認された。

3.3.2. 安全性^{17,18)}

様々な短期あるいは長期安全性試験、代謝試験、環境特性試験を実施し、テニルクロールがすばらしく安全な化合物であることを確認した。たとえば急性経口毒性値はラット、マウスとも5,000 mg/kg以上、急性経皮毒性値は2,000 mg/kg以上、発癌性等の特殊毒性は皆無、鳥類や昆虫類にも安全で、作物残留は検出限界(0.01 ppm)以下、水田水中の半減期は約1日と短く、環境中に長期間残留する懸念はなかった。

4. 製品化

テニルクロールが極めて低用量でノビエをはじめとした水田雑草に幅広い除草効果を示すということは、テニルクロールを混合基剤として広範囲に利用でき、しかも色々な剤型への製剤化が容易であることを意味するものである。このような背景から、製品として「クサメッツフロアブル」と「ワンベストフロアブル」が上市された。両剤とも一年生雑草はもちろん多年生雑草をも枯殺する初期一発処理型除草剤である。さらに本年、初期剤として「プレカット乳剤」が上市された。売上げは着実に伸び、主力製品であるクサメッツフロアブルの販売金額および使用面積は、本農業年度並み居る水田用除草剤の中で第

3位に浮上している。

おわりに

本稿は1996年2月21日有機合成化学協会の総会で講演した際の原稿に加筆したものである。本研究開発は農業チームに加わったメンバーの方々の多大の努力に加え、社内外における多数の皆様のご協力により達成された。研究の開始に際しては三浦勇一氏(現社長)、推進に際しては尾上康治氏(前会長)、水谷幸雄氏(元常務)、土屋秀士氏(元農業顧問)他多くの皆様方の暖いご支援をいただき、また、除草活性スクリーニングに際しては宇都宮大学の近内誠登教授と小笠原勝助教授に終始ご助言・実践をしていただきました。ここに心から深く感謝いたします。最後に、本研究に終始活躍されながら1994年に急逝された故石崎雅彦博士のご冥福を謹んでお祈り申し上げます。

(平成9年7月30日受理)

文 献

- 1) 日本農薬学会編,「農薬とは何か」,社団法人日本植物防疫協会,東京,1996
- 2) 玉利勤治郎,農芸化学会誌,17,321(1941)
- 3) 加藤祥三,水谷幸雄,第1回エレクトロオーガニックスケミストリー討論会講演要旨集,7(1980)
- 4) 吉武寛人,藤井勝利,河口嘉夫,坂田正純,高村斉治,特開昭49-19027
- 5) 竹松哲夫,加藤祥三,石崎雅彦,須山敏尚,特開昭60-4184
- 6) R.A. Benkeser, D.C. Snyder, *J. Organomet. Chem.*, **225**, 107 (1982)
- 7) H. Okamoto, S. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 3466 (1991)
- 8) S. Kato, J. Nakaya, E. Imoto, *Review of Polarography*, **17**, 46 (1971)
- 9) 石崎雅彦,小笠原勝,加藤祥三,近内誠登,竹松哲夫,第51回有機合成シンポジウム講演要旨集,157(1987)
- 10) 小笠原勝,近内誠登,竹松哲夫,加藤祥三,石崎雅彦,雑草研究, **34**, 131 (1989)
- 11) 加藤祥三,石崎雅彦,特開昭62-148480
- 12) 加藤祥三,石崎雅彦,特開昭62-106029
- 13) 石崎雅彦,長田聖土,加藤祥三,特開平2-172986
- 14) H. Okamoto, S. Kato, *Bull. Chem. Jpn.*, **64**, 2128 (1991)
- 15) 河原信一,加藤祥三,特開昭61-148183
- 16) 小笠原勝,近内誠登,竹松哲夫,加藤祥三,石崎雅彦,雑草研究, **34**, 138 (1989)
- 17) 須山敏尚,植調, **27**, 368 (1993)
- 18) 加藤祥三,農薬時報(臨時増刊),28(1994)