

Pyridazino〔4, 5-*e*〕-1, 2, 4-triazine 誘導体の合成と除草作用小田博久^{a)}, 正木幸雄^{a)}, 長島 弘^{a)}

岐薬紀要 (1987) 36 : 42-48

要約：数種の 3-aryl-6-methylpyridazino〔4, 5-*e*〕-1, 2, 4-triazin-5(6*H*)-one 誘導体を 4, 5-dichloro-2-methyl-3(2*H*)-pyridazinone より 3 工程で合成し, それらの除草作用を試験した。その結果 3-phenyl, 3-(2-substituted phenyl) および 3-(2, 4-dichlorophenyl) 体は種々の雑草に対し高い除草作用を示すのみならず, イネ, トウモロコシ, コムギ, ダイズなどの主要作物の生育は阻害しないという選択的な作用があることを見出した。さらに酸素電極法による光合成阻害作用の検定も行った。

索引用語：ピリダジン, 1, 2, 4-トリアジン, ピリダジノ〔4, 5-*e*〕-1, 2, 4-トリアジン, 選択的除草作用, 光合成阻害作用, 酸素電極法

Synthesis and Herbicidal Activities of Pyridazidazino〔4, 5-*e*〕-1, 2, 4-triazinesHIROHISA ODA^{a)}, YUKIO MASAKI^{a)}, and HIROMU NAGASHIMA^{a)}*Ann. Proc. Gifu Pharm. Univ.* (1987) 36 : 42-48

Abstract : From 4, 5-dichloro-2-methyl-3 (2*H*)-pyridazinone, a series of 3-aryl-6-methylpyridazino〔4, 5-*e*〕-1, 2, 4-triazin-5 (6*H*)-ones were prepared in three steps and tested for herbicidal activities. Among them, 3-phenyl, 3-(2-substituted phenyl), and 3-(2, 4 dichlorophenyl) derivatives were found to show not only a broad herbicidal spectrum against several weeds, but selective activities to such crops as rice, corn, wheat, and soybean. In addition, their activities as photosynthesis inhibitors were evaluated by a oxygen electrode method.

Keyphrases : pyridazine, 1, 2, 4-triazine, pyridazino〔4, 5-*e*〕-1, 2, 4-triazine, selective herbicidal activity, photosynthesis inhibitor activity, oxygen electrode method

農薬の化学において, 複素環, 特に diazine 類あるいは triazine 類などの 6 員環複素環はさまざまな生理作用を

- a) 岐阜薬科大学合成薬品製造学教室
岐阜市三田洞東 5-6-1
- a) Department of Pharmaceutical Synthetic
Chemistry,
Gifu Pharmaceutical University,
5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu 502

Received February 28, 1987
The Annual Proceedings of Gifu
Pharmaceutical University,
ISSN 0434-0094, CODEN : GYDKA 9

有しているがゆえ，広く用いられている化合物である。¹⁾ そのうち pyridazine 骨格を有する化合物で農薬として現在実用に供されているものには除草剤と植物成長調整剤の二つに大別でき，前者に属するものとして，3-(2-methylphenoxy) pyridazine (一般名 Credazine)，5-amino-4-chloro-2-phenyl-3(2*H*)-pyridazinone (一般名 Pyrazon) および 4-chloro-5-methylamino-2-(3-trifluoromethylphenyl)-3(2*H*)-pyridazinone (一般名 Norflurazon) が，後者として 3,6-dihydroxypyridazine (一般名 Maleic hydrazide) が知られている。²⁾ 一方 triazine 類では，1-chloro-3-ethylamino-5-isopropyl-1,3,5-triazine (一般名 Atrazine) をはじめとして数種の 1,3,5-triazine 類，また，4-amino-6-*tert*-butyl-3-methylthio-1,2,4-triazin-5(4*H*)-one (一般名 Metribuzin) のような 1,2,4-triazine 類があげられ，最近これらの詳細な総説が発表された。³⁾ これらのほとんどは単環の 6 員環複表環化合物であるが，著者らは最近，pyrazolo〔3,4-*d*〕pyridazine 誘導体あるいは pyridazino〔4,5-*e*〕〔1,3,4〕thiadiazine 誘導体などの縮合 pyridazine 類を合成し，これらに顕著な除草活性があり，しかもイネに対しては薬害をあたえないという選択的な作用があることを見出した。^{4,5)}

本研究では pyridazine と 1,2,4-triazine が縮合した種々の pyridazino〔4,5-*e*〕-1,2,4-triazine 誘導体を合成し，除草作用と，その作用機序の一つであろうと推定される光合成阻害作用について検討したのでその結果について報告する。⁶⁾

化合物の合成

Pyridazino〔4,5-*e*〕-1,2,4-triazine 類 (Ⅳ) は，オルト位に amino 基と hydrazino 基を有する pyridazine 誘導体に一炭素源を導入すれば得られるのであるが，これまでに，意外に適切な方法は見あたらず，その 1,2-dihydro 体の合成についての報告⁷⁾があるのみであった。最近，著者らは，他の合成目的のため，4,5-dichloro-2-methyl-3-(2*H*)-pyridazinone (Ⅰ) と benzoylhydrazide を炭酸カリウム存在下 DMF 中還流加熱した反応混合物の中から副生成物として化合物 Ⅳ_a を少量離した。ところが，後に述べるように本化合物に有効な除草作用が認められたので，より効率の良い合成法を検討し，Chart 1 に示した経路により収率良く目的物を合成することができた。すなわち 5-hydrazino 体 (Ⅱ)⁸⁾ を benzoyl 化して得た 5-(2-benzoylhydrazino)-4-chloro-2-methyl-3(2*H*)-pyridazinone (Ⅲ_a) を経て，6-methyl-3-phenylpyridazino〔4,5-*e*〕-1,2,4-triazino-5(6*H*)-one (Ⅳ_a) へ至るものである。Ⅲ_a から Ⅳ_a への環化はメタノールに飽和させたアンモニアを窒素源として封管中加熱する方法が最良であった。この閉環反応は，アンモニアが反応すると同時に環化し dihydro 体となり続いて脱水素（空気酸化）を受けて進行したものと思われる。他の aroylhydrazino 体 (Ⅲ_{b~n}) からも同様に良好な収率で閉環体 (Ⅳ_{b~n}) を得ることができた。化合物 Ⅲ_{a~n} ならびに Ⅳ_{a~n} の収率と融点を Table 1 に示した。

試験材料および方法

1. 除草作用試験

合成した化合物 Ⅳ_{a~n} をカオリン系のクレーを担体として界面活性剤および固結防止剤と混合し，水で所定の濃度に希釈して水和制とし，小型スプレーを用いて散布した。

1) 土壌処理による除草効果試験 縦 15cm，横 22cm，深さ 6 cm のプラスチック製の箱に殺菌した洪積土壌を入れ，イネ，ノビエ，メヒシバ，カヤツリグサ，コアカザ，スベリヒユ，ハキダメギク，イヌガラシを混播し，約 1.5cm 覆土したのち有効成分が所定の割合となるように土壌表面へ均一に散布した。4 週間後に，イネおよび各種雑草に対する除草効果を判定基準に従い検定した。

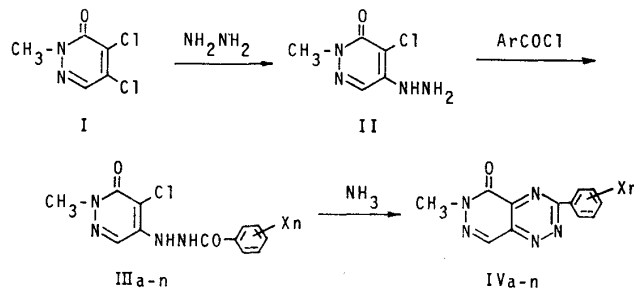


Table 1. Physical properties of III and IV

NO.	Xn	III a)			IV a)		
		Yield (%)	mp (°C)	Formula b)	Yield (%)	mp (°C)	Formula b)
a	H	76	242-243	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₄ O ₂	75	212-214	C ₁₂ H ₉ N ₅ O
b	2-Br	62	234-236	C ₁₂ H ₁₀ BrClN ₄ O ₂	59	175-177	C ₁₂ H ₈ BrN ₅ O
c	3-Br	66	224-225	"	65	196-198	"
d	4-Br	71	258-260	"	69	268-270	"
e	2-Cl	62	233-235	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂	57	177-178	C ₁₂ H ₈ ClN ₅ O
f	3-Cl	69	244-245	"	68	212-213	"
g	4-Cl	50	255-257	"	71	263-264	"
h	2-F	49	208-210	C ₁₂ H ₁₀ ClFN ₄ O ₂	58	159-161	C ₁₂ H ₈ FN ₅ O
i	2-CH ₃	61	253-255	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₄ O ₂	52	142-143	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O
j	3-CH ₃	54	215-216	"	60	235-236	"
k	4-CH ₃	60	260-262	"	72	225-227	"
l	2-OCH ₃	55	215-216	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₄ O ₃	54	175-177	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₂
m	4-OCH ₃	57	259-261	"	67	257-258	"
n	2,4-Cl ₂	63	233-235	C ₁₂ H ₉ Cl ₃ N ₄ O ₂	65	176-178	C ₁₂ H ₇ Cl ₂ N ₅ O

a) All compounds were recrystallized from EtOH except IVb, IVh, and IVi (iso-PrOH). III were all colorless needles and IV were yellow or golden-yellow needles.

b) All compounds gave satisfactory elemental analyses for C, H, and N within $\pm 0.3\%$.

2) 茎葉処理による除草効果試験 1) の場合と同様な育成箱に、イネ、および前述と同じ6種の雑草の種子をそれぞれスポット状に播種し、各植物が2~3葉期に達したとき、茎葉部へ薬液を散布し、4週間後に除草効果を判定基準に従い検定した。

3) 作物に対する選択性試験 1) の場合と同様な育成箱に、トウモロコシ、コムギ、オームギ、ソルガム、ダイズの種子をそれぞれスポット状に播種し、各植物が2~3葉期に達したとき茎葉部へ薬液を散布し、4週間後に除草効果を判定基準に従い検定した。

4) 判定基準

判定基準	殺草率 (%) の範囲
5	90%以上 (ほとんど完全枯死)
4	70~90%
3	40~70%
2	20~40%
1	5~10%
0	5%以下 (ほとんど効力なし)

ただし、左記の殺草率は、薬剤処理区の地上部生草重および無処理区の地上部生草重を測定して下記の式により求めたものである。

$$\text{殺草率} = \left(1 - \frac{\text{処理区の地上部生草重}}{\text{無処理区の地上部生草重}}\right) \times 100$$

2. 化合物 IV_a の光合成阻害力の検定

試験方法 クラーク型酸素電極装置 (Rank Brothers 社製) を用い、坂ら⁹⁾の「酸素電極法による除草剤光合成阻害力の検定」に準じて試験を行った。試料植物としてダイズ (エンレイ), イネ (ニホンバレ) を選び、それぞれの葉部を直径 3 mm のリーフパンチで打ち抜いたものを20枚用意し、50mMHepes 緩衝液 (pH7.2) 3 ml とともに電極槽に浸漬する。密栓後、減圧脱気し、約 5 万 lux の光を照射しながら数分間攪拌して前培養する。つづいて 0.625MNaHCO₃ を 0.1ml 加えて光合成を開始させ、それによる酸素放出速度をチャートに記録する。1回の反応時間は 8 分とし、NaHCO₃ 注入 1 分後から 2 分間のチャートの傾きを読み、その酸素放出速度を計算した。また、用いる化合物は所定濃度で前培養時に緩衝液中に混入した。

結果および考察

1. 除草作用試験

構造と活性の相関は土壌処理 (pre: 発芽前処理), 茎葉処理 (post: 発芽後処理) とともに Table 2 に示すように、施用量 0.63kg/ha において、無置換体 IV_a, オルト・ハロゲン体 IV_c, IV_e, IV_h, オルト・メトキシ体, および 2,4-ジクロル体 IV_n に雑草に対する高い除草活性が認められた。一方、イネ (A) に対する影響を調べてみると、土壌処理においては IV_a, IV_c, IV_h が、また、茎葉処理においては、IV_a のみが、イネの生育に阻害をおよぼさないことが判明した。なお、雑草群 G~M は、それぞれ、ノビエ (G), メヒシバ (H), カヤツリグサ (I), コアカザ (J), スベリヒユ (K), ハキダメギク (L), およびイヌガラシ (M) である。

つぎに、トモロコシ (B), コムギ (C), オームギ (D), ソルガム (E), ダイズ (F) などの他の穀物類に対する IV の影響について試験した。Table 3 に示すように、Table 2 での施用量 0.63ka/ha より多い 1.25kg/ha, さらには 2.5kg/ha に増加しても IV は穀物 B~F に対してわずかしき生育を阻害しないことが認められ、特に無置換体 IV_a は、まったく薬害をあたえないことが明らかとなった。

Table 2. Herbicidal activities of IV against weeds

No.	X _n	Dose (kg/ha)	Method ^{a)}	Plant ^{b)}							
				A	G	H	I	J	k	L	M
IV _a	H	0.63	pre	0	5	5	5	5	5	5	5
			post	0	5	5	5	5	5	5	5
IV _c	2-Br	0.63	pre	0	5	5	5	5	5	5	5
			post	2	5	5	5	5	5	5	5
IV _e	2-Cl	0.63	pre	0	5	5	5	5	5	5	5
			post	4	5	5	5	5	5	5	5
IV _h	2-F	0.63	pre	0	5	5	5	5	5	5	5
			post	4	5	5	5	5	5	5	5
IV _l	2-OCH ₃	0.63	pre	5	5	5	5	5	5	5	5
			post	5	5	5	5	5	5	5	5
IV _n	2,4-Cl ₂	0.63	pre	5	5	5	5	5	5	5	5
			post	5	5	5	5	5	5	5	5

a) pre : pre-emergence (treatment before sprouting).

post : post-emergence (treatment after sprouting).

b) A : Rice, G : *Echinochloa Grus-galli*, H : *Digitaria sanguinalis*,

I : *Cyperus diformia*, J : *Chenopodium album*, K : *Amaranthus retrofolium*,

L : *Erigeron bonariensis*, M : *Rorippa abrovirens*.

Table 3. Influence of IV upon crops

No.	X _n	Dose (kg/ha)	Crop ^{a)}				
			B	C	D	E	F
IV _a	H	2.5	0	0	0	0	0
		1.25	0	0	0	0	0
IV _c	2-Br	2.5	1	0	0	0	1
		1.25	0	0	0	0	0
IV _e	2-Cl	2.5	0	0	0	0	2
		1.25	0	0	0	0	0
IV _h	2-F	2.5	2	0	0	0	0
		1.25	0	0	0	0	0
IV _l	2-OCH ₃	2.5	2	1	1	0	2
		1.25	1	0	0	0	1
IV _n	2,4-Cl ₂	2.5	0	2	0	0	0
		1.25	0	1	0	0	0

a) B : Corn, C : Wheat, D : Barley, E : Sorghum, F : Soybean.

2. 光合成阻害作用の検定

化合物 IV_a に高い除草活性が認められ、その枯死の状態などから、作用機序として光合成阻害によるものであるとが推測されたので、比較薬物としてアトラジンを用い酸素電極法⁸⁾によって行った光合成阻害力試験の結果を Fig. 1 に示した。IV_a は低濃度での阻害力は弱いですが、ダイズでは 3×10^{-5} mole まで、イネでは 1×10^{-5} mole まで

濃度を上げると光合成による酸素の発生がまったくみられなかった。これらの濃度における阻害力はいずれもアトラジンと大きく上まわっており、この傾向はダイズよりイネで一層強くなっている。このような結果はダイズ、イネに対する茎葉処理での IV_a の除草活性がアトラジンよりも弱かったという一次スクリーニングの結果 (Table 4) と相反している。つまり除草活性と光合成阻害力の結果が必ずしも対比していないということは、茎葉処理後における植物体葉面での吸収速度やその後の植物体内での分解解毒過程などにおいて、IV_a とアトラジンに相違があることが推測される。換言すれば植物体内で IV_a が代謝を受けている可能性が大きいことを示唆するものである。

Table 4. Herbicidal activities of atrazine and IV_a by post-emergence against crops and weeds

Chemicals	Dose (kg/ha)	Crop ^{a)}					Weed ^{a)}				
		A	B	C	F	H	I	J	K	L	
Atrazine	0.63	5	0	2	4	1	5	5	5	5	
	0.32	4	0	2	4	0	4	5	5	5	
IV _a	0.63	0	0	0	0	3	5	5	5	5	
	0.32	0	0	0	0	3	5	5	5	5	

a) See Tables 2 and 3.

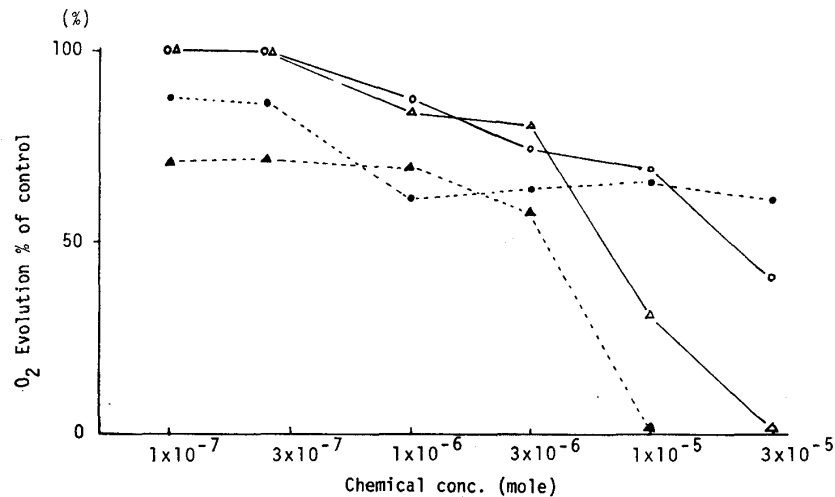


Fig. 1 Effects of atrazine and IV_a on photosynthesis of soybean and rice.

Atrazine (—) and IV_a (.....) were tested for inhibitor activity against photosynthesis of soybean (○, △) and rice (●, ▲).

実験の部

融点は柳本製微量融点測定器で測定した未補正值である。赤外 (IR) 吸収スペクトル, ¹H 核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトル, および質量スペクトル (MS) は, それぞれ, 日本分光 IRA-I 型, 日立-20B 型 (60MHz), および日本電子 JMS-D 300 型を使用し測定した。

5-(2-Aroylhydrazino)-4-chloro-2-methyl-3 (2H) pyridazinone (III_{a~n}) ジオキサン 20ml にベンゾイル

クロライド 3.09 g (22mmol) を溶解した溶液を 4-chloro-5-hydrazino-2-methyl-3(2*H*)-pyridazinone (II)⁸⁾ 3.49g (20mmol) のピリジン 300ml 溶液に室温にて徐々に滴下した。一昼夜攪拌後、減圧下でピリジンを留去し、得られた残渣に水を加え、不溶の固形物を濾取した。これをエタノールより再結晶して 5-(2-benzoylhydrazino)-4-chloro-2-methyl-3(2*H*)-pyridazinone (III_a) 4.23g (76%) を無色針状晶として得た。IR (KBr) cm^{-1} : 3330, 3280 (NH), ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.62 (3H, s, NCH₃) 7.45~7.65 (3H, m, arom-H), 7.69 (1H, s, C⁶-H), 7.85~8.05 (2H, m, arom-H), 8.84 (1H, s, NH), 10.78 (1H, s, NH).

化合物 II 3.49g (20mmol) と一連の aroyl chloride 類 22mmol を同様に反応させ、対応する aroyl 体 III_{a~n} を得た。これらの収率と融点は Table 1 に示した。

3-Aryl-6-methylpyridazino [4,5-*e*]-1,2,4-triazin-5(6*H*)-one (IV_{a~m}) アンモニアガスを飽和させたメタノール 50ml と III_a 2.79g (10mmol) を耐圧密封容器中、120° で 5 時間加熱した。冷後、内容物を減圧下乾固し残渣をエタノールで再結晶して、黄色針状晶として、6-methyl-3-phenylpyridazino [4,5-*e*]-1,2,4-triazin-5(6*H*)-one (IV_a) 1.80g (75%) を得た。IR (KBr) cm^{-1} : 1680 (CO). NMR (CDCl₃) δ : 3.94 (3H, s, NCH₃), 7.50~7.70 (3H, m, arom-H), 8.65~8.90 (2H, m, arom-H), 8.78 (1H, s, C⁸-H). MS *m/z*: 239 (M⁺), 211 (M⁺-28).

化合物 III_{b~n} (10mmol) をメタノール性アンモニア 50ml 中同様に反応させ、対応する化合物 III_{b~n} を得た。これらの収率と融点は Table 1 に示した。

謝辞 本研究にあたり、その御在職中御指導賜りました本学名誉教授鍛冶健司先生に謝意を表します。また、生物試験を行っていただき有益な御助言をいただきました日産化学工業株式会社中央研究所ならびに生物研究所の関係諸氏に深謝いたします。

引用文献

- 1) 江藤守総編, "農薬の生有機化学と分子設計", ソフトサイエンス社, 1985.
- 2) 福永一夫, "農薬ハンドブック", 日本植物防疫協会, 1981, p. 355.
- 3) 実光 稔, 有機合成化学協会誌, **44**, 939 (1986).
- 4) K. Kaji, H. Nagashima, Y. Ohta, K. Tabashi, and H. Oda, *J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 1249 (1984); 特開昭 56-71010 [*Chem. Abstr.*, **95**, 127428 (1981)].
- 5) K. Kaji, H. Nagashima, S. Nagao, K. Tabashi, and H. Oda, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4437 (1984); 特開昭 56-71011 [*Chem. Abstr.*, **95**, 145268 (1981)].
- 6) 鍛冶健司, 小田博久, 谷口政和, 猪飼 隆, 小口寿彦, 特開昭 59-116201 [*Chem. Abstr.*, **101**, 206091(1984)].
- 7) D. K. Chensney and R. N. Castle, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 167 (1974).
- 8) F. Reicheneder, K. Dury, A. Fischer, and H. Stummeyer, U. S. Patent, 3,156,646 (1964) [*Chem. Abstr.*, **62**, 15691 (1965)].
- 9) 坂 斉, 千坂英雄, 雑草研究, **26**, 145 (1981).