

光合成色素生合成と除草剤

玉川大学学術研究所 若林 攻

1. はじめに

最近の除草剤の使用薬量は普通100–300g/haであり、これは更に減少する傾向にあります。Acetolactate synthase (ALS)を阻害するスルホニルウレア (SU)系除草剤やProtoporphyrinogen-IX oxidase (Protox)を阻害する環状イミド系化合物の現す低薬量は、1990年代にTriazolinones, TriazolopyrimidinesおよびPrimidyl oxybenzoatesを含む40余種のALS阻害除草剤と20種以上のProtox阻害型環状イミド系除草剤の開発に貢献してきました。最近のAcetyl Co-A carboxylase (ACCase)阻害除草剤の使用量は100–150 g/haですが、SU阻害剤やProtox阻害剤のあるものは約5g/haの超低薬量に達しています。一方、遺伝子操作等を加えた抵抗性育種により多くの除草剤抵抗性作物が作出されており、すべての遺伝子操作作物の約75%を占めるに至っています。このような状況の中での新除草剤開発のプロセスは、「熟練した化学者が植物特異的に毒性の強力な薬剤を分子設計し合成し、次いで遺伝子操作・作物育種の達人に新殺草性化合物の抵抗性育種を相談する」という事になります。勿論、その際には、化学者は動物–植物間の選択毒性に大きな注意を払わねばなりません。従って、化学者は動物に毒性のない事を予測できる、より正確な植物特異的殺草性ターゲットの知識を欲しがることになります。

平成1~15年に行われた「玉川大学–コンスタンツ大学共同研究」で吟味・確認された既存除草剤の(分子薬理)作用ターゲットを<表–1>に示しますが、これらのターゲットを攻撃する、(3)の光合成明反応NADPH生産阻害剤、(4)の光合成明反応ATP生産阻害剤、および(7)の体細胞分裂阻害剤には動物–植物間選択性に問題があります(Böger 1989; Wakabayashi 1989; Wakabayashi 1993)。これまでに市販されて来た除草剤の中でも、分子薬理機構がまだ完全には解明されていないものも含まれますが、それら除草剤の約60%は葉緑体中の光合成電子伝達系(Photosynthetic electron transport system: PET系)の構造や機能を阻害します。PET系は葉緑体のチラコイド中で機能しており、光合成明反応系の主要部分を占め、光合成暗反応でCO₂を固定し糖類を合成する為のNADPHやATPの化学エネルギーを生産しております。尚、現在のところ、CO₂の固定や糖類生産を阻害する市販除草剤は知られておりません。

光合成(明反応)に影響を与える除草剤の多くは、「(1)クロロフィルやカロテノイドなどの光合成色素性生合成を阻害してBleaching作用を発現する、(2)PETの光合成II系(PS-II)のD1-タンパク質に結合して電子伝達を阻害する、(3)光合成I系(PS-I)の終点で電子を捕獲してスーパーオキシド(O₂⁻)を生産し、チラコイド膜など

表-1 既存除草剤の分子薬理作用ターゲット

ターゲット(除草剤例)	薬量(g/ha)	ターゲット(酵素)	PL ₅₀
(1)光合成色素合成			
<クロロフィル合成>			
Fluthiacet-methyl	3-15	Protox	7.32
Pyraflufen-ethyl	6-12	Protox	9.00
Flumiclorac-pentyl	30-60	Protox	8.96
Pentoxazone	150-300	Protox	8.28
SUAM-16476	200-300	Protox	7.96
<カロテノイド合成>			
Picolinafen	50	PDS	8.00
Fluridone	250	PDS	7.30
Fluorochloridone	500	PDS	6.10
<ブラステキノン合成>			
Isoxaflutole	75	HPPD	8.31
Mesotrione	80	HPPD	8.00
(2)光合成電子伝達系			
Atrazine	500	D1-Protein	6.72
BW-314	150	D1-Protein	7.34
(3)NADPH 生産系			
Paraquat	1000	PS-I 系	—
(4)ATP 生産系			
PCP	20000	Uncoupler	—
(5)アミノ酸合成			
Glyphosate	2000-5000	EPSPS	—
Bialaphos	1500-3000	GS	—
Metsulfuron-methyl	2-8	ALS	7.81
Chlorsulfuron	4	ALS	7.68
Bensulfuron-methyl	20	ALS	7.20
Flumetsulam	17-70	ALS	6.40
Pyriithiobac-methyl	30-90	ALS	6.50
Imazaquin	140-150	ALS	5.42
(6)脂質合成			
Clodinafop-butyl	40-80	ACC	—
Quizalofop-ethyl	50-500	ACC	—
Sethoxydim	200	ACC	—
Tepraloxym	25-100	ACC	—
Cafenstrole	200	VLCFA	7.00
Indanofan	50-100	VLCFA	6.50
Thenylchlor	180	VLCFA	6.50
Flufenacet	75-100	VLCFA	6.50
(7)体細胞分裂			
Chloropropham	2000-4000	Microtubule	—
Trifluralin	500-1000	Microtubule	—
(8)細胞壁合成			
Dichlobenil	2700-5400	CS	—
Chlorchiamid	3000-5000	CS	—
Flupoxam	100-200	CS	—
Triaziflam	250	CS	—
(9)植物ホルモン様			
MCPA	250-4000	Auxin 作用	—

の破壊を導く、(4) ATP-synthaseなどを阻害して光リン酸化反応を抑制する」というような4つの分子薬理機構を現します。ミトコンドリア中で作動するNADHやATP生産にも関係するという理由で、多くの合成化学者は(3)の作用機構に基づくスーパーオキシド生産化合物や(4)の作用機構に基づくアンカップラー剤の分子設計を既に中止しております。また、微小管に影響を与えたり、細胞分裂の攪乱を現すターゲット(7)を攻撃する新除草剤の研究開発は止まっております。従いまして、表-1に示した除草

剤ターゲット(3)、(4)および(7)は「植物特異的なターゲット」として疑問があります(Wakabaya-shi & Böger 1993; Böger & Wakabayashi 1995; Wakabayashi & Böger 1995; Waka-bayashi & Böger 2002; Wakabayashi & Böger 2004a, 2004b)。本稿では、完璧な植物特異性の期待される除草剤ターゲット(1)の光合成色素合成について考察します。

2. 光合成色素に関する除草剤のターゲット

クロロフィルやカロテノイドの生合成を阻害したり、既成光合成色素を酸化破壊したりして葉を白化する除草剤は普通“Bleachers(白化剤)”と言われますが、この作用性(Mode of action)は、供試化合物を単細胞緑藻*Scenedesmus acutus*の培養液に加え、短時間(18~24hr)培養することで確かめられます。培養後、先ずクロロフィルやカロテノイドの含量変化、前駆体の蓄積が調べられ、更に短鎖炭化水素の発生が検定されて供試化合物の作用性が推定されます。

次に、分子薬理機構(Mechanism of action)が酵素阻害実験によって決定されますが、現在の酵素阻害実験には遺伝子操作した形質転換*Escherichia coli*が生産する酵素や前駆体を使用されております(Böger 1989; Wakabayashi 1989; Wakabayashi 1993; Böger & Wakabayashi 1999; Böger *et al.* 2002)。最近、ブラステキノン生合成を阻害する新しいBleaching作用機構が提案されましたが、この作用機構につきましては、2-3項で扱います。

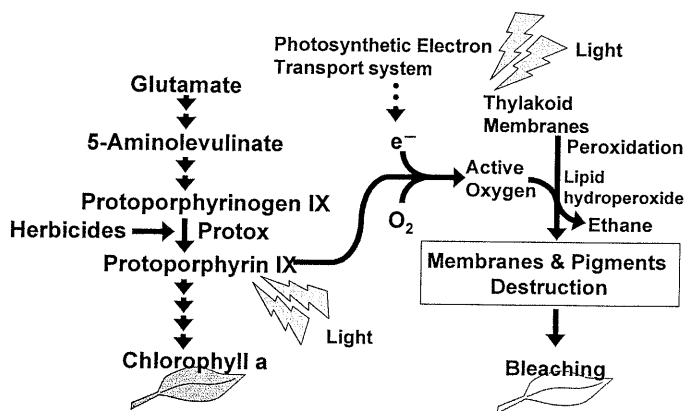


図-2 Peroxidizing除草剤の分子作用機構

表-2 実用peroxidizing除草剤

Chemical structures	ISO name Code No. Company	Dose Crops pI ₅₀ (Protox)
	flumiclorac-pentyl S-23031,V-23031 Sumitomo/Valent	post, 30~60 g ha ⁻¹ soybean 8.96
	flumioxazin S-53482,V-53482 Sumitomo	pre, 50~100 g ha ⁻¹ soybean, peanuts 8.54
	fluthiacet-methyl KIH-9201 Kumiai/Novartis	post, 3~15 g ha ⁻¹ corn, soybean 7.32
	azafenidin DPX-R6447 DuPont	post, 100~200 g ha ⁻¹ fruit trees 8.49
	pentoxazone KPP-314 Kaken Pharm.	pre, early post. 150~450 g ha ⁻¹ , rice 8.28
	cinidon-ethyl BAS-615005 BASF	post, 30~50 g ha ⁻¹ winter wheat, barley ca. 8.50
	carfentrazone-ethyl F-8426 FMC	post, 20~30 g ha ⁻¹ corn, soybean, cereals, rice ca. 8.50
	pyraflufen-ethyl ET-751 Nihon Noyaku	post, 6~12 g ha ⁻¹ cereals 9.00
	fluazolate JV-485, MON48500 Monsanto/Bayer	pre, 125~175 g ha ⁻¹ winter wheat ca. 8.50
	SUAM-16476 Suntory Ltd.	pre, 200~300 g ha ⁻¹ corn, soybean 7.96

Abbreviation: pre, pre-emergence; post, post-emergence;
Protox; Protoporphyrinogen-IX oxidase.

& Böger 1995; Böger & Wakabayashi 1999)。

作用機構の研究に伴い、新しい強力なPeroxidizing 除草剤が分子設計されております。これまでに開発された実用Peroxidizing 除草剤の代表例を<表-2>に、また今後の分子設計に参照されるところと考えられる基本構造を<図-3>に挙げました。他の農薬の場合と同じく、植物毒性の性質を理解し最適化するために、Peroxidizing 除草剤の分子設計には生物化学、植物生理学や雑草科学といった色々な分野からの知見が役立ってきました。光要求性殺草作用を現し、光酸化膜破壊作用を現したDiphenyl ethers (DPE)系およびCyclic imides (CyI)系化合物をもってPeroxidizing 除草剤の嚆矢とするところではありますが、現在では新しいリードを求めての構造活性相関を始め、Protox阻害の拮抗性に基づいたProtoxenと設計化合物の構造との重ね合わせ、あるいはPro-peroxidizing 除草剤の作用点近傍での代謝活性化などの知見を加えた色々な新薬剤の設計が試みられております。光ラジカル反応に連動して既存光合成色素を破壊するPeroxidizing 除草剤が現すProtox阻害は拮抗阻害であり可逆的阻害ではありますが、Proto-IXからの活性酸素への速い回転が超低薬量殺草作

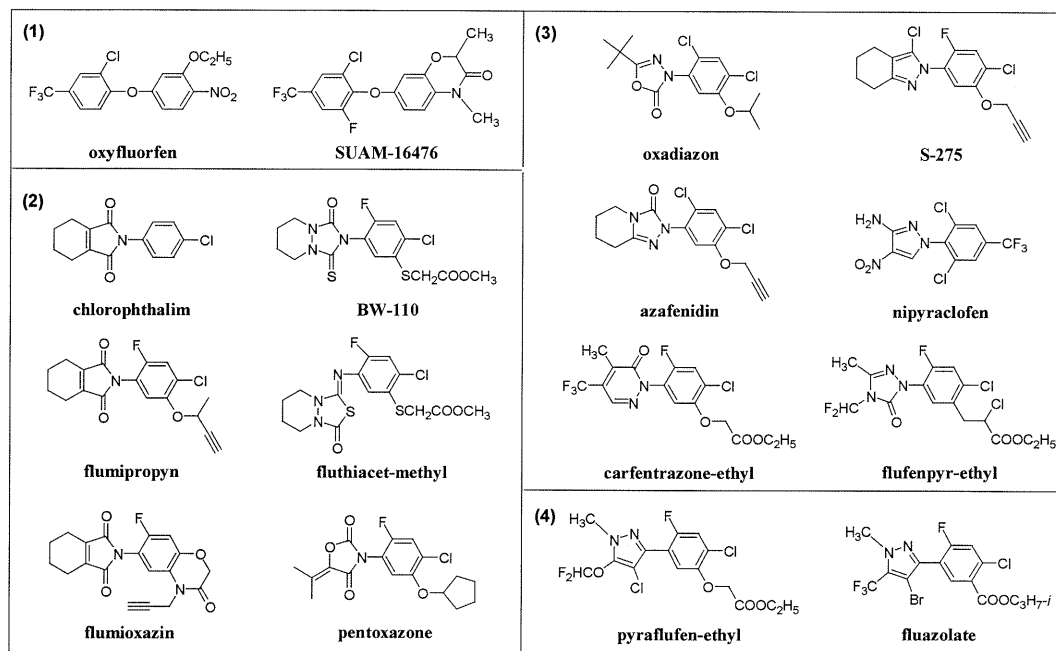


図-3 Peroxidizing除草剤の基本骨格: (1) Diphenyl ethers, (2) Cyclic imides, (3) *N*-Heterocycles with *N*-aryl linkage および (4) *N*-Heterocycles without *N*-aryl linkage

用に寄与しているものと考えられております。
 <図-3>の基本骨格をもつ化合物は強力な
 Prottox阻害剤であります, 熟練した合成化学
 者はこれを参照して更に強力な阻害剤を分子設
 計することが出来るでしょう (Böger & Waka-
 bayashi 1995; Wakabayashi & Böger 1995; Böger
 & Wakabayashi 1999; Böger *et al.* 2002)。

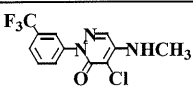
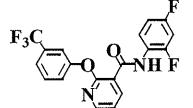
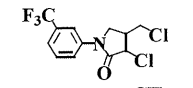
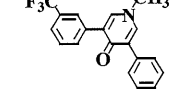
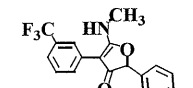
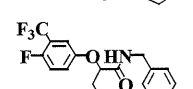
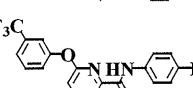
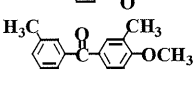
2-2. カロテノイド生合成の阻害

カロテノイド生合成を阻害する除草剤はクロ
 ロフィルの光酸化破壊を導き, 最終的にはチラ
 コイド膜を破壊します。しかし, 一度カロテノ
 イドやクロロフィルが形成されてしまいますと,
 カロテノイド生合成阻害剤を処理しても光合成
 色素は破壊されません。この作用性は, クロロ
 フィル生合成に影響し, 明所でのみ光合成色素
 を破壊して, いわゆる光要求性殺草作用を発現
 するPeroxidizing除草剤とは異なります (Sand-

mann & Böger 1989; Böger & Sandmann 1998;
 Sandmann 2002; Wakabayashi & Böger 2002;
 Wakabayashi & Böger 2004a)。

<表-3>に挙げた除草剤はカロテノイド生
 合成を阻害する実用除草剤であります, 超低
 薬量剤設計のモデルとなるでしょう。これらの
 除草剤は, カロテノイド生合成過程でPhytoene
 を不飽和化反応を触媒する酵素, Phytoene
 desaturase (PDS), を阻害しますが, Methoxy-
 phenoneは γ -carotene desaturase (ZDS) をも阻
 害します (参照, 図-4)。従来これらの阻害を
 決定する検定は難しく, 薬剤と共に培養した単
 細胞緑藻 *Scenedesmus* 細胞中などでのカロテノ
 イドの含量変化, 前駆体の蓄積で推定されてお
 りましたが, 現在では遺伝子操作した形質転換
E. scherichia coli が生産する酵素 (PDSやZDS)
 や基質 (Phytoeneや γ -carotene) を用いた酵素
 阻害実験法が出来ております。即ち, プラスミ

表-3 カロテノイド生合成を阻害する実用除草剤

Chemical structures	ISO name Code No. Company	Dose Crops pI ₅₀ (PDS)
	norflurazon SAN-9789 Sandoz	pre, 1000-8000 g ha ⁻¹ cotton, soybean, orchard 7.50
	diflufenican MB-38544 Rhône-Poulenc	pre, 1250-2500 g ha ⁻¹ cereals, sunflower 7.55
	fluorchloridone R-40244 ICI	pre, 500-2000 g ha ⁻¹ cotton, potatoes, cereals 6.10
	fluridone EL-171 Dow Elanco	pre, post, 250-4000 g ha ⁻¹ cotton, corn, rice 7.30
	flurtamone RE-40885 Chevron	pre, post, 250-500 g ha ⁻¹ cereals, peanuts (cross) 7.50
	beflubutamid UBH-820 Ube Kosan	early post, 170-255 g ha ⁻¹ wheat, barley, rye 6.52
	picolinafen AC-900001 ACC	pre, 50 g ha ⁻¹ cereals, lupines 8.00
	methoxyphenone NK-049 Nippon Kayaku	pre, 2000-5000 g ha ⁻¹ rice, soybean, vegetables also ζ-carotene desaturase inhibitor

Abbreviation: pre, pre-emergence; post, post-emergence;
PDS, Phytoene desaturase.

dpG-pdsとpQE30-zdsを導入した*E. coli*が生産するPDSとZDSと、プラスミドpACCRT-EBとpACCT-EBPを導入した*E. coli*が生産する基質Phytoeneとζ-caroteneを使用する阻害実験法であります(Linden et al. 1991, 1994; Sandmann et al. 1996; Breitenbach et al. 1999, 2002)。この検定法を用いて、1,1'-Biphenyl系化合物, Diphenylpyrimidine系化合物, Diphenylpyrrolidinone系化合物, O-(2-Phenoxy)ethyl-N-aralkyl-carbamate系化合物などの除草剤候補化合物が皆PDS阻害剤であることが確かめられ、それら阻害剤の構造活性相関が議論されています(Laber

et al. 1999; Ogawa et al. 2001; Sandmann 2001; Ohki et al. 2003)。

2-3. プラストキノン生合成の阻害

プラストキノン(Plastoquinone, PQ)生合成を阻害する除草剤もまた植物葉に、Peroxidizing除草剤(*Scenedesmus*培養液は完全に白化しますが、植物葉では通常は褐変が観察される)やカロテノイド阻害剤(全葉が真っ白になる)とは異なる白化症状(特に新葉に白化が観察される)を現します。

PQは光合成電子伝達系だけでなくカロテノイド生合成でも電子受容体として機能しますので、チラコイド中でこの成分の欠損はカロテノイド生合成を阻害し白化作用を現すと考えられます(参照, 図-3)。特有の白化発現については、PQの生合成回転と阻害剤の光による不活性化な

どの影響が議論されています(Pallet 2000)。
＜表-4＞に挙げた実用除草剤の内、Sulcotri-
oneとMesotrioneは除草剤そのものが、Isoxa-
flutole, PyrazolateおよびBenzobicyclonはそ
れぞれの代謝分解物、＜2-cyano-3-cyclopropy-
l-1-(2-methanesulfonyl-4-trifluoromethyl-
phenyl)propane-1,3-dione(DKN), 1,3-dimethyl-
4-(2,4-dichlorobenzoyl)-5-hydroxypyrazole
(DTP) および 3-(2-chloro-4-methanesulfonyl-
benzoyl)-2-hydroxybicyclo-[3.2.1]octa-2-
ene-4-one(XXX)＞, がp-Hydroxyphenyl-
pyruvate dioxygenase (HPPD)を強力に阻害し、

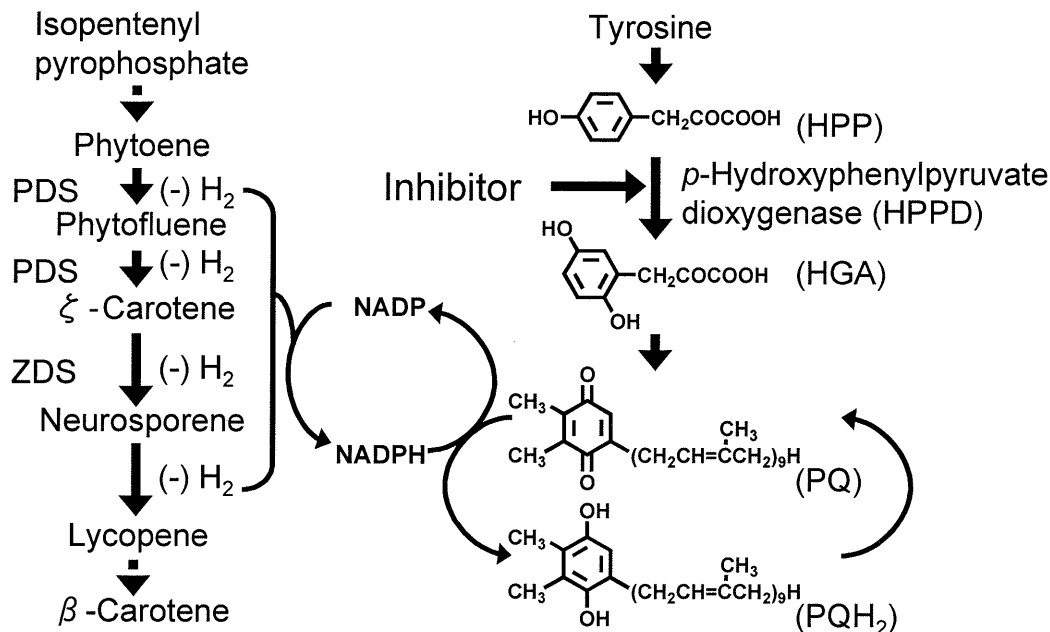


図-4 カロテノイド生成とプラストキノン生成の連動

p-Hydroxyphenylpyruvateからhomogentisateの生成を妨げ、結局PQの生合成を阻害します (Pallet 2000; Mitchell *et al.* 2001; Pallet *et al.* 2001; Wakabayashi & Böger 2002; Sekino 2003a, 2003b)。

HPPD阻害剤の構造活性相関研究も進められており、上記の阻害剤は*Callistemon*という植物から得られた植物毒性成分Leptospermone (2-isovaleryl-4,4,6,6-tetramethylcyclohexane-1,3,5-trione)の誘導体と見る事が出来るという報告があります (Lee *et al.* 1997)。

尚、Pyrazolate除草剤の活性本体であるDTPは以前、クロロフィル生合成阻害剤として議論されたことがあり、PDS阻害活性もPeroxidizing活性も認められない化合物でありました (Sandmann *et al.* 1984a; Sandmann *et al.* 1984b; Wakabayashi 1993)が、その pI_{50} (HPPD)は7.96と強力で、新HPPD阻害剤の分子設計のモデルになっています (Siddall *et al.* 2002)。最近、構

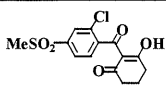
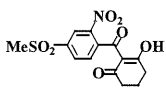
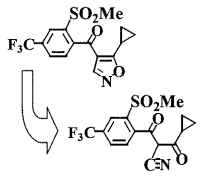
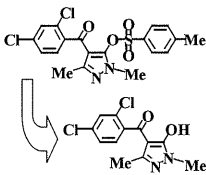
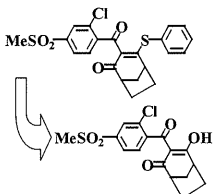
造の良く似たACCase阻害剤のSethoxydimのHPPD阻害が2次的作用として報告されました (Lin & Young 1999)。

3. 今後の展望

新しい除草剤の開発に際し、最近富に環境への安全性と人畜への低毒性が強調され、超低薬施用量の新除草剤が求められております。しかし、新規開発の除草剤が必ずしもこれらの要求を満たしているとは限りません。例えば、ペラルゴン酸除草剤は決して低薬量除草剤ではありませんが、環境には優しい、人畜毒性の小さいものであります (Fukuda *et al.* 2004; Lederer *et al.* 2004)。勿論、私どもは超低薬施用量のペラルゴン酸様除草剤の開発を期待しております。

(有機)化学者と生物化学者との共同作業が、植物特異的ターゲットを攻撃する新規設計除草剤の阻害活性を増加させ、施用量を低減させる

表-4 プラストキノン生合成を阻害する実用除草剤

Chemical structures	ISO name Code No. Company	Dose Crops
	sulcotrione SC-0051 Zeneca	pre, post, 250~1000 g ha ⁻¹ corn, sugarcane, cereals pI ₅₀ (HPPD) 8.07
	mesotrione ZA-1296 Zeneca	pre, post, 60~100 g ha ⁻¹ corn pI ₅₀ (HPPD) 8.00
	isoxaflutole RP-201772 Rhône-Poulenc	pre, 75~150 g ha ⁻¹ corn, sugarcane pI ₅₀ (HPPD) 8.31
	pyrazolate SW-751 Sankyo	pre, 2000~3000 g ha ⁻¹ rice pI ₅₀ (HPPD) 7.96
	benzobicyclon SB-500 SDS Biotech	pre, post, 300 g ha ⁻¹ rice pI ₅₀ (HPPD) 7.00

Abbreviation: pre, pre-emergence; post, post-emergence; HPPD, *p*-Hydroxyphenylpyruvate dioxxygenase.

Structure, chemical name and pI₅₀(HPPD)-value in parentheses: those of real HPPD inhibitor

でしょう。この際、ここで述べた光合成色素合成のような植物特異的除草剤作用部位は、クロロプラスト中またはその近傍で行われる植物特有の生合成過程で解明されている除草剤作用部位(アミノ酸生合成, 脂質生合成, 細胞壁生合成など)と共に, ハイスループット・アッセイが可能と成っております。分子育種や遺伝子操作の助けを借りて, 将来, 新しい阻害剤・除草剤が開発されるでしょうが, 私どもはそれらの除草剤の多くはここで総説した光合成色素生合成を含む植物特異的ターゲットを攻撃するであろう事を信じております。

この総説の主要部分は25年間余に亘って行われた, コンスタンツ大学(ドイツ) Peter Böger教授との共同研究の結果であります。彼は2003年春学期でコンスタンツ大学を退官, 私は2003年秋学期で玉川大学を退任致しました。皆様より頂いたこれまでの御友誼に対して, 心より感謝致します。(平成16年初秋)

引用文献

Böger P. 1989. New plant-specific targets for future herbicides. In: *Target Sites of Herbicide Action* (ed. by Böger P. and Sandmann G.). CRC Press, Boca Raton, 247-282.

Böger P. and Sandmann G. 1998. Carotenoid biosynthesis inhibitor herbicides-mode of action and resistance mechanism.

Pesticide Outlook 9, 29-35.

Böger P. and Wakabayashi K. 1995. *Peroxi-dizing herbicides* (I): Mechanism of action. *Z. Naturforsch.* 50c, 159-166.

Böger P. and Wakabayashi K. 1999. *Peroxi-dizing herbicides*. Springer-Verlag, Heidelberg.

Böger P., Wakabayashi K. and Hirai. K. 2002.

- Herbicide Classes in Development: Mode of Action, Targets, Genetic Engineering, Chemistry*. Springer-Verlag, Heidelberg
- Breitenbach J., Böger P. and Sandmann G. 2002. Interaction of bleaching compounds with the target enzyme ζ -carotene desaturase. *Pestic. Biochem. Physiol.* **73**, 104-109.
- Breitenbach J., Kuntz M., Takaichi S. and Sandmann G. 1999. A catalytic properties of an expressed and purified higher plant type ζ -carotene desaturase from *Capsicum annum*. *Eur. J. Biochem.* **265**, 376-383.
- Fukuda M., Tsujino Y., Fujimori T., Wakabayashi K. and Böger P. 2004: Phytotoxic activity of pelargonic acid I. Effects on cell constituents. *Pestic. Biochem. Physiol.* (in press).
- Laber B., Usunow G., Wiecko E., Franke H. and Kohn A. 1999. Inhibition of Narcissus pseudonarcissus phytoene desaturase by herbicidal 3-trifluoromethyl-1,1'-biphenyl derivatives. *Pestic. Biochem. Physiol.* **63**, 173-184.
- Lederer B., Fujimori T., Tsujino Y., Wakabayashi K. and Böger P. 2004. Phytotoxic activity of pelargonic acid II: Peroxidation and membrane effects. *Pestic. Biochem. Physiol.* (in press).
- Lee D.L., Prisbylla M.P., Dagarin T.h., Howard D.P., Proven S.E., Ellis M.K., Fraser T. and Mutter L.C. 1997. The discovery and structural requirement of inhibitors of p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Weed Sci.* **45**, 601-609.
- Lin S.W. and Young D.Y. 1999. Inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase by sethoxydim, a potent inhibitor of acetyl-coenzyme A carboxylase. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **9**, 551-554.
- Linden H., Misawa N., Chamovitz D., Pecker I., Hirshberg J. and Sandmann G. 1991. Functional complementation in *Escherichia coli* of different phytoene desaturase genes and analysis of accumulated carotenoids. *Z. naturforsch.* **46c**, 1045-1051.
- Linden H., Misawa N., Saito T. and Sandmann G. 1994. A novel carotenoid biosynthesis gene coding for ζ -carotene desaturase -Functional expression, sequence and phylogenetic origin. *Plant Mol. Biol.* **24**, 369-379.
- Matringe M., Camadro J.M., Labbe P. and Scalla R. 1989. Protoporphyrinogen oxidase as a molecular target for diphenyl ether-herbicides. *Biochem. J.* **260**, 231-235.
- Matringe M. and Scalla R. 1988. Studies on the mode of action of acifluorfen-methyl in non-chlorophyllous soybean cells.

- Plant Physiol.* **86**, 619-622.
- Mitchell G., Bartlett D.W., Fraser T.E.M., Hawkes T.R., Holt D.C., Townson J.K. and Wichert R.A. 2001. Mesotrione: A new selective herbicide for use in maize. *Pest Manag. Sci.* **57**, 120-128.
- Ogawa H., Yamada I., Arai K., Moriyasu K., Schneider C., Böger P. and Wakabayashi K. 2001. Mode of bleaching phytotoxicity of herbicidal diphenylpyrrolidinones. *Pest Manag. Sci.* **57**, 33-40.
- Ohki S., Miller-Sulger R., Wakabayashi K., Pfleiderer W. and Böger P. 2003. Phytoene desaturase inhibition by O-(2-phenoxy) ethyl-N-aralkylcarbamates. *J. Agric Food Chem.* **51**, 3049-3055.
- Pallett K.E. 2000. The mode of action of isoxaflutole: A case study of an emerging target site, In: *Herbicides and their Mechanism of Action*. (ed. by Cobb A.H. and Kirkwood R.C.), Sheffield Academic Press, Sheffield, UK, 215-238.
- Pallett K.E., Cramp S.M., Little J.P., Veerasekaran P., Crudace A.C. and Slater A.E. 2001. Isoxaflutole: The background to its discovery and basis of its herbicidal properties. *Pest Manag. Sci.* **57**, 133-142.
- Sandmann G. 2001. Bleaching activities of substituted pyrimidines and structure-activity comparison to related heterocyclic derivatives. *Pestic. Biochem. Physiol.* **70**, 86-91.
- Sandmann G. 2002. Bleaching herbicides: Action mechanism in carotenoid biosynthesis, structural requirements and engineering of resistance. In: *Herbicide Classes in Development: Mode of Action, Targets, Genetic Engineering, Chemistry*. (ed. by Böger P., Wakabayashi K. and Hirai. K.) Springer-Verlag, Heidelberg, 43-57.
- Sandmann G. and Böger P. 1989. Inhibition of carotenoid biosynthesis by herbicides. In: *Target Sites of Herbicides Action* (ed. by Böger P. and Sandmann G.). CRC-Press, Boca Raton, Florida, 25-44.
- Sandmann G., Clarke I.E., Bramley P.M. and Böger P. 1984a. Inhibition of phytoene desaturase ? the mode of action of certain bleaching herbicides. *Z. Naturforsch.* **39c**, 443-449.
- Sandmann G., Reck H. and Böger P. 1984b. Herbicidal mode of action on chlorophyll formation. *J. Agric. Food Chem.* **32**, 868-872.
- Sandmann G., Schneider C. and Böger P. 1996. A new radio-active assay of phytoene desaturase to evaluate bleaching herbicides. *Z. Naturforsch.* **51c**, 534-538.

- Sekino K. 2003a. Benzobicyclon (SB-500). *Shoku-Cho*, 37, 51-54. [in Japanese]
- Sekino K. 2003b. Development of carotenoid biosynthesis inhibitors. *Shoku-Cho*, 37, 212-221. [in Japanese]
- Siddall T.L., Ouse D.G., Benko Z.L., Garvin G.M., Jackson J.L., McQuiston J.M. et al. 2002. Synthesis and herbicidal activity of phenyl-substituted benzoylpyrazolates. *Pest Manag. Sci.* 58, 1175-1186.
- Teraoka T., Sandmann G., Wakabayashi K and Böger P. 1987. Effect of cyclic imide herbicides on pigment formation in plants. *J. Pesticide Sci.* 12, 499-504.
- Wakabayashi K. 1989. Herbicidal targets in photosynthetic light reaction and molecular design of new herbicides. *Plant Protection*, 43, 575-584. [in Japanese]
- Wakabayashi K. 1993. Targets of herbicides: mechanism of action of herbicides, In: *Pharmaceutical Research and Development (2nd Series); Management and Development of Agrochemicals* (ed. by Yajima H., Iwamura H., Ueno T. and Kamoshita K.). Hirokawa Publishing Co., Tokyo, Vol. 18, 393-420. [in Japanese].
- Wakabayashi K. and Böger P. 1993. Peroxidizing herbicides: mechanism of action *Environment: Molecular Biological Approach and molecular design*. In: *Pesticides/ches* (ed. by Mitsui T., Matsumura F. and Yamaguchi I.). Pesticide Science Society of Japan, Tokyo, 239-253.
- Wakabayashi K. and Böger P. 1995. Peroxidizing herbicides (II): Structure-activity relationship and molecular design. *Z. Naturforsch.* 50c, 591-601.
- Wakabayashi K. and Böger P. 2002. Target sites for herbicides: Entering the 21st century. *Pest Manag. Sci.* 58, 1149-1154.
- Wakabayashi K. and Böger P. 2004a. Phytotoxic sites of action for molecular design of modern herbicides (Part 1): The Photosynthetic electron transport system. *Weed Biology and Management*. 4, 8-18.
- Wakabayashi K. and Böger P. 2004b. Phytotoxic sites of action for molecular design of modern herbicides (Part 2): Amino acid, lipid and cell wall biosynthesis, and other targets for future herbicides. *Weed Biology and Management*. 4, 59-70.
- Wakabayashi K., Matsuya K., Teraoka T., Sandmann G. and Böger P. 1986. Effect of cyclic imide herbicides on chlorophyll formation in higher plants. *J. Pesticide Sci.* 11, 635-640.