学会受賞論文

(業績賞・技術)

水稻用除草剤「メタゾスルフロン」の開発

佐伯 学¹, 矢野 哲彦¹, 中屋 潔彦^{2,*}, 玉田 佳丈³

¹日産化学工業株式会社農業化学品事業部

²日産化学工業株式会社物質科学研究所

³日産化学工業株式会社小野田工場

(2016年6月10日受理)

Development of a novel herbicide, metazosulfuron

Manabu SAEKI,¹ Tetsuhiko YANO,¹ Yoshihiko NAKAYA² and Yoshitake TAMADA³

¹Agricultural Division, Nissan Chemical Industries, Ltd., 3-7-1 Kanda Nishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0054, Japan

²Chemical Research Laboratories, Nissan Chemical Industries, Ltd., 2-10-1 Tsuboi-Nishi, Funabashi, Chiba 274-8507, Japan

³Onoda Plant, Nissan Chemical Industries, Ltd., 6903-1 Oaza Onoda, Sanyo-Onoda, Yamaguchi 756-0096, Japan

Keywords: metazosulfuron, herbicide, pyrazolesulfonylurea, ALS.

はじめに

メタゾスルフロンは、日産化学工業株式会社が見出した新規水稻用スルホニルウレア系除草剤であり、60～120 g a.i./haの処理薬量でノビエを含む各種一年生雑草および多年生雑草、さらに近年問題となっているスルホニルウレア抵抗性雑草に対しても優れた除草効果を発揮する。また、メタゾスルフロンは水稻に対する安全性に優れ、哺乳動物や各種環境生物に対して高い安全性を有することも確認されている。メタゾスルフロンは水稻用除草剤アルテア[®]として、2013年より日本国内での販売を開始しており、一発処理除草剤および中後期除草剤として本剤を配合した各種混合剤を製品化している。また、海外での開発も進めており、韓国および中国で農薬登録を取得し、販売を開始している。

本稿では、リード化合物の発見からメタゾスルフロン創出に至る研究経緯、メタゾスルフロンの除草特性をはじめとす

る生物活性について報告する。

1. 研究の経緯

1.1. リード化合物の選抜

スルホニルウレア系除草剤はアセト乳酸合成酵素 (ALS) 阻害剤のひとつで、分岐鎖アミノ酸生合成系に関わる ALS を阻害することで除草活性を発現する。ALS は植物および微生物に特有の酵素であることから、ALS をもたない動物に対する安全性はきわめて高い。また、低薬量で雑草を防除できる、殺草スペクトラムが広いなど、優れた性能を有していることから、スルホニルウレア系除草剤はその登場以来30年以上にわたって使用され続けている化合物群であり、現在もなお世界の作物生産に不可欠な除草剤である。国内では各種スルホニルウレア系除草剤が水稻用除草剤として広く利用されてきたが、多用された結果、1990年代半ばからスルホニルウレア抵抗性雑草が確認されるようになった。2000年代に入ると全国的に報告されるようになり、これらの防除が水稻栽培における問題として顕在化していた。そこで、我々はスルホニルウレア抵抗性雑草を含む幅広い殺草スペクトラムと水稻安全性をあわせもった新たな水稻用除草剤の創出を目

* 〒274-8507 千葉県船橋市坪井西2-10-1

E-mail: nakayayo@nissanchem.co.jp

© 日本農薬学会

Fig. 1. Pyrazosulfonylurea herbicides developed by Nissan Chemical Industries, Ltd.

Fig. 2. The lead compound selected from the sulfonylurea library.

指して、創製研究を開始した。

当社ではALS阻害剤であるピラゾスルフロンのエチル、ハロスルフロンのメチルを製品化しているが (Fig. 1), これらに対するスルホニルウレア抵抗性雑草の感受性低下は比較的小さいことが知られていたことから¹⁻³⁾, 当社が保有するスルホニルウレアライブラリーについて、抵抗性雑草に対する除草活性および水稲に対する安全性といった観点で再評価を行った。その結果、当社スルホニルウレアの化学構造上の特徴であるピラゾール環上5位にスルホニルウレアユニットを有する化合物が除草活性および水稲安全性の両面で良好であり、なかでも化合物1が水稲安全性は不十分ながらスルホニルウレア抵抗性雑草に対して高い除草活性を示すことを見出した (Fig. 2)⁴⁾。そこで、化合物1をリード化合物として、合成展開を開始することとした。

1.2. メタゾスルフロンの創出

化合物1とピラゾスルフロンのエチルの化学構造上の違いはピラゾール環上3位メチル基の有無のみであることから、ピラゾール環上の置換基がスルホニルウレア抵抗性雑草に対する除草活性に大きく影響するものと考え、その変換に注力することとした。

ピラゾール環上の置換基として、1位はメチル基、3位はメチル基、クロロ基および無置換の場合に除草活性が優れ、その他の変換では活性が低下した。また、ピラゾール環上4位の変換では、種々の鎖状置換基を導入したものの、除草活性および水稲安全性で化合物1を上回る化合物を見出せなかった。

そこで、新たな展開としてピラゾール環上4位への環構造の導入を試みることにした。その過程で、イソオキサゾリン

環を導入した化合物2を合成、生物評価したところ、除草活性は実用レベルに達していなかったものの、水稲に対する安全性が化合物1と比べて改善したこと⁵⁾, 4位に種々のヘテロ環を導入することとした。そのなかで、ジオキサジン環を導入した化合物3に大幅な除草活性の向上が認められたことから、化合物3を中心とした詳細な構造最適化を行った (Fig. 3)。その結果、ピラゾール環上1位にメチル基、3位にクロロ基、ジオキサジン環上5位にメチル基を有する化合物、すなわちメタゾスルフロンの除草効果、殺草スペクトラムおよび水稲安全性のいずれにおいても最良であることが明らかとなった (Table 1)⁶⁾。なお、構造を最適化する上で、*N*-アリルオキシアミド化合物を環化前駆体としたハロ環化反応および*N*-(2-ヒドロキシエトキシ)アミド化合物を環化前駆体とした脱水環化反応を利用することで、種々のジオキサジン化合物を合成することが可能となった (Fig. 4)⁷⁾。

2. 化合物の名称および物理化学的性質

メタゾスルフロンの物理化学的性質をTable 2に示した。メタゾスルフロンは比較的水溶解度が高く、処理後田面水中に拡散しやすい特徴を有していることから、散布ムラなどによる除草効果の変動が起りにくいものと考えられた。

3. 生物活性

3.1. 除草活性

メタゾスルフロンの除草活性をFig. 5に示した。メタゾスルフロンは、60~120 g a.i./haの処理薬量でノビエを含む各種一年生雑草に加えて、クログワイ、ミズガヤツリ、コウキヤガラなどの多年生雑草に対しても高い除草活性を示し、幅広い殺草スペクトラムを有することが確認された。さらに、近年問題となっているスルホニルウレア抵抗性雑草に対しても除草効果が高く、イヌホタルイ、コナギ、ミズアオイ、オモダカなど種々のスルホニルウレア抵抗性雑草を有効に防除できることがわかった^{8,9)}。

3.2. 多年生カヤツリグサ科雑草に対する除草効果

クログワイやシズイ、コウキヤガラといった多年生カヤツリグサ科雑草は、塊茎からの発生が長期にわたることや発生深度が深いことなどから、水田雑草のなかでも防除が困難な

Fig. 3. Pyrazolesulfonylurea derivatives having heterocycle moiety at 4-position of pyrazole ring.

Table 1. Pre-emergence herbicidal activities of pyrazolesulfonylurea derivatives

							Activity ^{a,b)}			
R ³	R ^a	R ^{a'}	R ^b	X	Y	Z	A ^{c)}	B ^{c)}	C ^{c)}	a ^{c)}
Cl	Me	H	H	OMe	OMe	CH	5	5	5	0
Me	Me	H	H	OMe	OMe	CH	5	5	5	3
H	Me	H	H	OMe	OMe	CH	5	5	5	3
Cl	Me	Me	H	OMe	OMe	CH	5	5	5	0
Cl	H	H	Me	OMe	OMe	CH	5	5	5	0
Cl	Et	H	H	OMe	OMe	CH	4	5	5	0
Cl	Me	H	H	Me	OMe	CH	4	5	5	1
Cl	Me	H	H	Cl	OMe	CH	3	5	5	0
Cl	Me	H	H	OMe	OMe	N	0	0	0	0

^{a)} The dose of each compound was 64 g a.i./ha. ^{b)} Herbicidal activities were visually evaluated using a scale of 0 (no effect) to 5 (completely withered). ^{c)} A: *Echinochloa oryzicola*, B: *Schoenoplectus juncooides*, C: *Monochoria vaginalis*, a: *Oryza sativa* (transplanted).

雑草として挙げることができる。メタゾスルフロンは水田雑草に対して幅広い殺草スペクトラムを有しており、特に多年生雑草に対する除草効果に優れることから (Fig. 6)、難防除雑草である多年生カヤツリグサ科雑草に対する効果について詳細に検討した。その結果、メタゾスルフロンは、クログワイやシズイ、コウキヤガラの塊茎産生 (Figs. 7, 8) や分株形成 (Fig. 9) を抑制する効果に優れており、これらの雑草の圃場内密度を低下させるのに有効な薬剤であると考えられた^{10,11)}。

3.3. 水稲安全性

これまでに実施してきた温室試験および圃場試験より、雑草を有効に防除しうる処理薬量において、メタゾスルフロンが水稲の生育に影響をおよぼすことはきわめて

少ない。2006年から2009年にかけて実施した委託試験の結果を Fig. 10 に示した。メタゾスルフロン+ダイムロン (100g+1000 g a.i./ha) は、水稲移植後5～10日, 11～15日, 16～20日のいずれの処理時期においても、水稲に対する安全性が問題となることはほとんどないことが確認された。このことから、メタゾスルフロンの水稲安全性は非常に高く、水稲と雑草間で高度な選択性を有することが明らかとなった。

4. 作用機作

各種植物から抽出したALSに対するメタゾスルフロンの酵素阻害活性を試験したところ、従来のスルホニルウレア系除草剤と同様にALSを強く阻害しており、これがメタゾスルフロンの一次作用点であると推定した。メタゾスルフロン

Fig. 4. Syntheses of dioxazine derivatives.

Table 2. Physical chemistry of metazosulfuron

ISO name	metazosulfuron
Chemical name (IUPAC)	1-[3-chloro-1-methyl-4-[(5RS)-5,6-dihydro-5-methyl-1,4,2-dioxazin-3-yl]pyrazol-5-ylsulfonyl]-3-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)urea
Development code	NC-620
CAS No.	868680-84-6
Molecular formula	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₇ O ₇ S
Molecular weight	475.86
Appearance	White solid, odorless
Density	1.49 g/cm ³
Melting point	175.5–177.6°C
Solubility	33.3 mg/L (in water, 20°C)
Vapor pressure	7.0 × 10 ⁻⁸ Pa (25°C)
pK _a	3.4 (20°C)
log P _{ow}	1.87 (25°C, pH 4) – 0.35 (25°C, pH 7) – 0.58 (25°C, pH 9)

Fig. 5. Herbicidal efficacy of metazosulfuron (100g a.i./ha) on major paddy weeds.^{a)}

^{a)} Weed controls were visually evaluated using a scale of 0 (no effect) to 100 (completely withered). ^{b)} SU-R: sulfonylurea resistant.

^{c)} *M. korsakowii*: *Monochoria korsakowii*, *L. dubia*: *Lindernia dubia*, *S. trifolia*: *Sagittaria trifolia*, *C. difformis*: *Cyperus difformis*, *C. serotinus*: *Cyperus serotinus*, *E. kuroguwai*: *Eleocharis kuroguwai*, *S. maritimus*: *Schoenoplectus maritimus*, *O. javanica*: *Oenanthe javanica*. ^{d)} The growth stage or size of each weed at application are shown in parentheses.

Fig. 6. Herbicidal activity of metazosulfuron against perennial Cyperaceous weeds.^{a)}

^{a)} Weed controls were visually evaluated using a scale of 0 (no effect) to 100 (completely withered) at 34–56 days after application.

^{b)} *S. nipponicus*: *Schoenoplectus nipponicus*. ^{c)} The shoot length of each weed at application are shown in parentheses.

Fig. 7. Pre-emergence effect of metazosulfuron on tuberization of *E. kuroguwai*.^{a)}

^{a)} Number of tuber was counted at 96 days after transplanting.

を処理された雑草は、分岐鎖アミノ酸の生合成が阻害された結果、枯死に至るものと考えている。また、メタゾスルフロンは、ピラゾスルフロンエチルに抵抗性を示すオモダカの ALS も強く阻害し、感受性オモダカの ALS に対する酵素阻害活性と同等であることを確認した (Fig. 11)¹²⁾。

Fig. 8. Effect of metazosulfuron on tuberization of *S. nipponicus*.^{a)}

^{a)} Number of tuber was counted at 154 days after transplanting.

^{b)} The shoot length of *S. nipponicus* at application are shown in parentheses.

Fig. 9. Post-emergence effect of metazosulfuron on shoot number of *S. maritimus*.^{a)}

^{a)} The shoot length of *S. maritimus* at application was 30 cm.

Fig. 10. Crop safety of metazosulfuron+daimuron (100+1000 g a.i./ha) to transplanted rice (Summary of field trials by Japan Association for Advancement of Phyto-Regulators (JAPR) from 2006 to 2009).

5. 安全性

メタゾスルフロンの安全性試験結果を Table 3 に示した。

Fig. 11. Percent inhibition analyses of ALS extracted from sulfonylurea susceptible (SU-S) and resistant (SU-R) biotypes of *S. trifolia* of metazosulfuron and pyrazosulfuron-ethyl.^{a)}

^{a)} The ALS activity was measured according to the method of Westerfield (1945) with modifications. The SU-S *S. trifolia* biotype from Saitama Pref. and SU-R *S. trifolia* biotype from Iwate Pref. were grown in the greenhouse. The accumulation of acetoin was determined from the absorbance at 530 nm and the % of ALS inhibition was calculated based on the acetoin accumulations.

Table 3. Toxicology and ecotoxicology of metazosulfuron

Study	Organism	Result
Acute oral	Rat	LD ₅₀ >2000 mg/kg
Acute dermal	Rat	LD ₅₀ >5.05 mg/L
Skin irritation	Rabbit	Non-irritant
Eye irritation	Rabbit	Minimal irritant
Mutagenicity	Ames tests	Negative
	Micronucleus tests	Negative
Acute toxicity	Carp	LD ₅₀ >95.1 mg/L
	<i>Daphnia magna</i>	EC ₅₀ >101 mg/L
Ecotoxicity	<i>Apis mellifera</i>	LD ₅₀ >100 µg/bee (Oral, Contact)
	<i>Bobwhite quail</i>	LD ₅₀ >2000 mg/kg (Oral)
	<i>Eisenia foetida</i>	LD ₅₀ >1000 mg/kg

メタゾスルフロンは哺乳動物や各種環境生物に対して、きわめて高い安全性を有することが確認された。

6. おわりに

メタゾスルフロンは2006年度より公的試験を開始し、ノビエを含む各種一年生雑草、多年生雑草に対する効果および水稲に対する高い安全性が評価された。メタゾスルフロンは各種スルホニルウレア抵抗性雑草に対しても優れた除草効果を有しており、従来にはない特長をもった新しいスルホニルウレア系除草剤である。さらに、クログワイやシズイ、コウキヤガラといった難防除の多年生カヤツリグサ科雑草に対しては、分株形成および塊茎産生を抑制することで地上部と地下部の双方から除草効果を発揮することが明らかとなっている。

メタゾスルフロンは2013年に新規水稲用除草剤アルテア[®]として日本国内での販売を開始し、これまでに本剤を配合した一発処理除草剤としてツインスター[®]、月光[®]、銀河[®]、コメット[®]が1キロ粒剤・フロアブル剤・ジャンボ剤・顆粒剤などの多彩な剤形で商品化され、水稲生産現場で使用されている。また、2016年より中後期除草剤としてゲパード[®]、レブラス[®]を販売している。海外においては、日本に先行して2012年に韓国で、2015年には中国で販売を開始している。

メタゾスルフロンは、合成および生物評価担当者の創意工夫によって創りあげたユニークな除草剤であり、本剤を実用化したことは研究開発に携わった関係者の緊密な連携と努力の成果である。今後もメタゾスルフロンが世界の水稲栽培の発展に一層貢献できるよう、さらなる製品開発を進めていく。

最後に、メタゾスルフロンの開発・上市にあたり、ご指導とご支援を賜りました公益財団法人日本植物調節剤研究協会、国公立の指導・研究機関の先生方に厚くお礼申し上げます。

引用文献

- 1) B. S. Manley, B. K. Singh, D. L. Shaner and H. P. Wilson: *Weed Technol.* **13**, 697–705 (1999).
- 2) Y. I. Kuk, H. I. Jung, O. D. Kwon, D. J. Lee, N. R. Burgos and J. O. Guh: *Pest Manag. Sci.* **59**, 949–961 (2003).
- 3) Y. I. Kuk, O. D. Kwon, H. I. Jung, N. R. Burgos and J. O. Guh: *Pestic. Biochem. Physiol.* **74**, 129–138 (2003).
- 4) 北 浩, 佐伯 学 (日産化学工業): 特開2005-002029 (2005).
- 5) 北 浩, 玉田佳丈, 矢野哲彦, 佐伯 学 (日産化学工業): 特開2005-112840 (2005).
- 6) 北 浩, 玉田佳丈, 中屋潔彦, 矢野哲彦, 佐伯 学 (日産化学工業): 特開2005-336175 (2005).
- 7) 中屋潔彦: ファインケミカル **45**, 44–49 (2016).

- 8) 矢野哲彦, 佐伯 学, 小林 弘, 玉田佳丈, 中屋潔彦, 森本勝之: 日本雑草学会第51回大会講演要旨集, p. 21, 2012.
- 9) T. Miyazaki, T. Yano, M. Saeki, H. Kobayashi, Y. Nakaya, Y. Tamada and K. Morimoto: *Proc. 6th Int. Weed Sci. Congr.*, p. 47, 2012.
- 10) 矢野哲彦, 遠藤利治, 宮崎隆雄, 石松 純, 鈴木宏一: 日本雑草学会第52回大会講演要旨集, p. 19, 2013.
- 11) 石松 純, 宮崎隆雄, 矢野哲彦: 日本雑草学会第53回大会講演要旨集, p. 33, 2014.
- 12) H. Kobayashi, K. Nakahira, M. Saeki, Y. Nakaya, Y. Tamada and K. Morimoto: *4th Pan Pac. Conf. Pestic. Sci.*, p. 49, 2008.

略 歴

佐伯 学 (さえき まなぶ)

最終学歴: 北海道大学農学部卒業

研究テーマ: 除草剤の探索および開発研究

矢野哲彦 (やの てつひこ)

最終学歴: 東北大学大学院農学研究科修了

研究テーマ: 除草剤の探索および開発研究

中屋潔彦 (なかや よしひこ)

最終学歴: 横浜市立大学大学院総合理学研究科修了

研究テーマ: 除草剤の探索および製造プロセス研究

玉田佳丈 (たまだ よしたけ)

最終学歴: 東京農工大学大学院工学研究科修了

研究テーマ: 除草剤の探索および製造プロセス研究