学会賞受賞論文

(業績賞・技術)

畑作用除草剤「ピロキサスルホン」の開発

中谷昌央^{1,*}, 山地充洋², 本田久志², 内田幸生³

¹株式会社ケイ・アイ研究所

²クミアイ化学工業株式会社

³イハラケミカル工業株式会社

(2016年6月10日受理)

Development of the novel pre-emergence herbicide pyroxasulfone

Masao NAKATANI,¹ Yoshihiro YAMAJI,² Hisashi HONDA² and Yukio UCHIDA³

¹K-I Chemical Research Institute Co., Ltd., 408-1 Shioshinden, Iwata, Shizuoka 437-1213, Japan

²Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., 1-4-26 Ikenohata, Taitoh-ku, Tokyo 110-8782, Japan

³Ihara Chemical Industry Co., Ltd., 2256 Nakanogo, Fuji, Shizuoka 421-3306, Japan

Keywords: pyroxasulfone, 4,5-dihydro-1,2-oxazole, 2-isoxazoline, pre-emergence, herbicide, very-long-chain fatty acid elongase.

はじめに

ピロキサスルホン (pyroxasulfone; Fig. 1) は、株式会社ケイ・アイ研究所で創製し、クミアイ化学工業株式会社とイハラケミカル工業株式会社が共同開発したイソキサゾリン系のイネ科雑草と小型種子広葉雑草を対象とした畑作土壌処理用除草剤であり、1 ha 当たり 100~250 g という低薬量で優れた防除効果を示し、遺伝子組換え作物栽培における非選択性除草剤に対する抵抗性雑草に対しても有効である¹⁻⁴⁾。

ピロキサスルホンは、Herbicide Resistance Action CommitteeにおいてグループK3に分類され⁵⁾、植物の超長鎖脂肪酸の生合成を阻害し除草効果を発現する^{2,6)}。

本稿では、ピロキサスルホンの創製経緯、物理化学的特性、除草効果、作用機序及び開発普及状況について概説する。

1. ピロキサスルホンの創製

クミアイ化学工業株式会社では、チオカーバメート系除草剤のチオベンカーブ (thiobencarb; Fig. 2) を開発し⁷⁾、日本において移植水稻栽培でのヒエ類の防除に使用され、さらにトウモロコシやダイズ栽培でのイネ科雑草防除にも使用されている。ただし、それらのイネ科雑草の防除には、有効成分であるチオベンカーブが1 ha 当たり 1.5~7.5 kg も必要である。また、チオベンカーブは酸化され活性体であるスルホ

pyroxasulfone

Fig. 1. Chemical structure of pyroxasulfone.

* 〒437-1213 静岡県磐田市塩新田408-1

E-mail: m.nakatani@ki-chem.co.jp

© 日本農薬学会

Fig. 2. Compound design and structural modifications.

Fig. 3. Herbicidal efficacy and crop injury by pre-emergence application of pyroxasulfone in a greenhouse pot trial. Herbicidal efficacy and crop injury were evaluated by visual observation of symptoms of treated plants compared with untreated controls at 21 days after application. ZEAMX: *Zea mays*, GLYMA: *Glycine max*, ECHCG: *Echinochloa crus-galli*, SETVI: *Setaria viridis*, CHEAL: *Chenopodium album*, ABUTH: *Abutilon theophrasti*.

キド体となるが、環境中で容易に分解することが知られている⁸⁻¹¹⁾。そこで、高活性であり安定した効果を示す土壌処理型除草剤の創製を研究目標とした。

チオベンカーブの高活性化を目指して、カーバメート部位をヘテロ環へと変換した (I)。また研究開始当時、他の農薬企業からの4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール環化合物に関する特許が出願されており¹²⁻¹⁵⁾、さらにニトリルオキシドとオレフィンとの1,3-双極子環化付加反応を利用した4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール環構築の容易さに着目し、その導入を行った (Fig. 2)。

最初に4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール環上の4位と5位の置換基 (II) を変換し、畑作発生前処理においてイネ科雑草

であるイヌビエとエノコログサに対し優れた除草効果を示した5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール体を見出した。次に、ベンゼン環上の置換基変換 (III) を行いイヌビエとエノコログサに対し優れた除草効果を示した化合物を見出したが、既存の畑作発生前処理除草剤と比較して物理化学性、特に土壌吸着性に違いがあった。そこで、物理化学性の改善を目的に、ベンジル位のベンゼン環を各種ヘテロ環に変換した (IV)。そのなかで、ピラゾール-4-イル基においてベンゼン環に比べ優れた除草効果を示し、さらに広葉雑草であるシロザとイチビへの防除スペクトラムの拡大が確認された。さらにピラゾール環上の5位と1位の置換基の最適化を順次進め、優れた除草効果と作物と雑草間の選択性に優れたピロキサスルホンを見出すに至った (Fig. 3)。

2. 物理化学的性質

ピロキサスルホンは、130.7°Cの白色固体であり、log *P* が2.38、水溶解度が3.49 g/L、土壌吸着性が比較的小さい化合物である (Table 1)¹⁶⁾。既存の畑作発生前処理除草剤に比べ log *P* が低い、水溶解度が小さいのが特徴である。また、加水分解性に関しては25°CでのいずれのpHにおいても安定であり、容易に分解を受けにくいと考えられた。

3. 生物活性

3.1. 米国圃場試験

砂質壤土を用いた温室内試験の結果では、ピロキサスルホンは薬量16 g a.i./haでもイヌビエやエノコログサに対して、63 g a.i./haであればシロザやイチビに対して極大の除草効果を示した。そこで2003年から、実際の圃場条件におけるピロキサスルホンの適用薬量を確認するため、土性ごと

Table 1. Physical and chemical properties of pyroxasulfone^{3,16)}

ISO common name	Pyroxasulfone
Developmental code	KIH-485
Preferred IUPAC name	3-[[5-(difluoromethoxy)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl]methanesulfonyl]-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1,2-oxazole
General IUPAC name	3-[5-(difluoromethoxy)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol-4-ylmethylsulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazole, or 5-(difluoromethoxy)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazol-4-ylmethyl 4,5-dihydro-5,5-dimethyl-1,2-oxazol-3-yl sulfone
CAS name	3-[[[5-(difluoromethoxy)-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl]methyl]sulfonyl]-4,5-dihydro-5,5-dimethyl-isoxazole
CAS registry number	447399-55-5
Molecular formula	C ₁₂ H ₁₄ F ₅ N ₃ O ₄ S
Molecular weight	391.316
Appearance	White crystalline solid
Odor	Slight characteristic odor
Melting point	130.7°C
Relative density	1.60 g/cm ³
Log <i>P</i> _{ow}	2.39 (25°C)
Vapor pressure	2.4 × 10 ⁻⁶ Pa (25°C)
Water solubility	3.49 mg/L (20°C)
Hydrolysis (half-life)	>1 year (pH 5, 7 or 9; 25°C)
Adsorption in soil	<i>K</i> _F ^{ads} _{OC} =38–66 (25°C; in Japan) <i>K</i> _F ^{ads} _{OC} =57–110 (25°C; in United States of America)

Table 2. Test protocols for the U.S. field trials¹⁷⁾

Protocol	A	B	C	D
Soil particle size	Coarse	Medium	Medium	Fine
Representative soil texture	Sandy loam	Loam	Clay loam	Clay
Pyroxasulfone (g a.i./ha)	100			
	125	125	125	125
	166	166	166	
		209	209	209
	250	250	250	250
				300

Bold type: Assumed practical application dose at each protocol.

Table 3. Effective pre-emergence application rates of pyroxasulfone and S-metolachlor by soil texture¹⁷⁾

Soil particle size	Coarse	Medium		Fine
Soil texture	Sand Loamy sand Sandy loam	Loam Silt loam Silt	Sandy clay loam Silt clay loam Clay loam	Sandy clay Silt clay Clay
Pyroxasulfone (g a.i./ha)	125	166	209	250
S-metolachlor (g a.i./ha)	1070	1423	1787	2140

Fig. 4. Field trials in the USA from 2003 to 2006.

Fig. 5. Herbicidal efficacies by soil texture. Grass weeds: *Setaria viridis*, *Echinochloa crus-galli*, *Digitaria ciliaris*, etc. Broadleaf weeds: *Amaranthus* spp., *Chenopodium album*, etc.

に4つのプロトコルを設定し (Table 2)¹⁷⁾, 米国各地でトウモロコシとダイズを中心に圃場試験を実施した (Fig. 4). 毎年100試験程度を4年間行った結果, 土性ごとに適用薬量 (125~250 g a.i./ha) を設定することにより, エノコログサやイヌビエ, メヒシバ等のイネ科雑草やヒユ類, シロザ等の広葉雑草に対して安定した除草効果が得られることが確認できた (Fig. 5). ピロキサスルホンは既存剤よりも少ない使用薬量でも, 各種雑草に対する高い除草効果とトウモロコシやダイズに対する高い安全性が認められた (Table 3).

3.2. 特性

ピロキサスルホンの特徴として, ①イネ科雑草を中心とした各種一年生雑草に対する優れた除草効果, ②土壌処理効果が高く, 長期残効性を有する, ③トウモロコシやダイズ, コ

Fig. 6. Residual control on *Urochloa platyphylla* (broadleaf signal grass) at pre-emergence. Test weed: *Urochloa platyphylla* (broadleaf signal grass: indigenous weed), Soil texture: Silt loam; Organic matter content: 0.81%; pH: 6.45, Application date: Mar 28, 2008, Location: Mississippi, USA.

ムギなど各種作物に対して適用性が高い, が挙げられる。

①では, 各種イネ科雑草に対する除草効果はもちろんであるが, 世界各地で問題となっているアセト乳酸生成阻害剤等の除草剤に対して抵抗性を有するネズミムギやスズメノテッポウ, 広葉雑草であるヒユ類に対しても除草効果が期待できるため, 抵抗性雑草対策剤として活用することができる (Table 4).

②の残効性については, 既存の土壌処理剤と比較するとピロキサスルホンは薬剤処理後2ヵ月後でも安定した除草効果が得られており (Fig. 6)¹⁸⁾, 長期に亘って圃場をクリーンに保つことが可能である。このことは全体の雑草防除体系を考えると除草剤の使用回数の軽減にも繋がる。

また, ③の作物について, シバやワタ, パレイショ, タマネギなどにも安全性がみられており, 作物の適用拡大にも順

Table 4. Weeds controlled by pre-emergence application of pyroxasulfone¹⁶⁾

Grass weed	Broadleaf weed	Sedge
<i>Alopecurus myosuroides</i>	<i>Abutilon theophrasti</i> *	<i>Cyperus esculentus</i>
<i>Avena fatua</i> *	<i>Amaranthus albus</i>	
<i>Bromus tectorum</i> *	<i>Amaranthus hybridus</i>	
<i>Cenchrus longispinus</i> *	<i>Amaranthus palmeri</i>	
<i>Digitaria ischaemum</i>	<i>Amaranthus powellii</i>	
<i>Digitaria sanguinalis</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	
<i>Echinochloa crus-galli</i>	<i>Amaranthus rudis</i>	
<i>Eriochloa gracilis</i>	<i>Amaranthus tuberculatus</i>	
<i>Eriochloa villosa</i> *	<i>Ambrosia artemisiifolia</i> *	
<i>Hordeum leporinum</i>	<i>Chenopodium album</i> *	
<i>Lolium multiflorum</i>	<i>Datura stramonium</i>	
<i>Lolium rigidum</i>	<i>Ipomoea hederacea</i> *	
<i>Oryza punctata</i>	<i>Ipomoea lacunosa</i> *	
<i>Panicum dichotomiflorum</i>	<i>Kochia scoparia</i> *	
<i>Panicum miliaceum</i> *	<i>Mollugo verticillata</i>	
<i>Panicum texanum</i> *	<i>Polygonum convolvulus</i> *	
<i>Phalaris minor</i>	<i>Portulaca oleracea</i>	
<i>Poa annua</i>	<i>Richardia scabra</i>	
<i>Setaria faberi</i>	<i>Solanum ptychanthum</i>	
<i>Setaria glauca</i>	<i>Solanum sarrachoides</i>	
<i>Setaria viridis</i>	<i>Sida spinosa</i>	
<i>Sorghum halepense</i>	<i>Stellaria media</i>	
<i>Sorghum vulgare</i> *		
<i>Urochloa platyphylla</i>		
(<i>Brachiaria platyphylla</i>)		

* Reduced competition

Fig. 7. Biosynthetic pathway of very-long-chain fatty acids in plants. C α : β indicates a fatty acid with α carbon atoms and β carbon double bonds.

Table 5. Registered products of pyroxasulfone as of February 2016

Country	Active ingredient	Crop
Australia	Pyroxasulfone	Wheat, Triticale
United States of America	Pyroxasulfone	Corn, Soybean, Wheat, Cotton
	Pyroxasulfone+Flumioxazin	Corn, Soybean, Wheat, Cotton, IVM*
	Pyroxasulfone+Flumioxazin+Chlorimuron-ethyl	Soybean
	Pyroxasulfone+Fluthiacet-methyl	Corn, Soybean
	Pyroxasulfone+Fluthiacet-methyl+Atrazine	Corn
	Pyroxasulfone+Carfentrazone-ethyl	Cotton, Wheat
	Pyroxasulfone+Flumioxazin	Soybean, IVM*
Canada	Pyroxasulfone+Carfentrazone-ethyl	Corn, Soybean
	Pyroxasulfone	Wheat
South Africa	Pyroxasulfone	Wheat
Saudi Arabia	Pyroxasulfone	Wheat
Japan	Pyroxasulfone	Turf

* Industrial Vegetation Management

次対応している。

4. 作用機構

ピロキサスルホンは、いわゆる出すくみ症状をもたらすメトラクロール等のクロロアセトアニリド系除草剤と同様な影響をネズミムギ、タイヌビエ並びに食用ヒエに対して与えた。そこでピロキサスルホンの超長鎖脂肪酸伸長酵素（Very-Long-Chain Fatty Acid Elongase: VLCFAE）に対する阻害活性を調べた。その結果、ピロキサスルホンは5個の連続する伸長反応（C18:0→C20:0, C20:0→C22:0, C22:0→C24:0, C24:0→C26:0及びC26:0→C28:0）を触媒するVLCFAEを低濃度で阻害することが判明し、C18:1, C20:1, C22:1等の不飽和超長鎖脂肪酸産生の減少をもたらした（Fig. 7）^{2,3,6)}。

5. 普及、開発状況

現在、ピロキサスルホンは日本とオーストラリア、アメリカ、カナダ、南アフリカ共和国、サウジアラビアの各国で農薬登録を取得し、各国の販売提携会社を通じて普及・販売を行っている（Table 5）。さらにニュージーランドやチリ、ブラジル等での登録取得を目指して精力的に対応を進めている。

また、ピロキサスルホンのブランド名として、「アクシーブ®」、「AXEEV®」を立ち上げており、今後は、独自のブランド名を活用することで、各国での持続的な販売活動の実現により、世界の食糧生産に対して貢献していく。

おわりに

畑作土壌処理除草剤として開発したピロキサスルホンは、オーストラリア、アメリカ、カナダ等のコムギ、トウモロコシ及びダイズ栽培において用いられている。2015年には、

ピロキサスルホンの製品がオーストラリアにおいて300万ha、同年アメリカにおいても300万haで使用された。私共は、ピロキサスルホンが今後も世界の食糧生産に大いに貢献していくものと期待している。

謝 辞

ピロキサスルホンの研究と開発は、筆者らだけでなく株式会社ケイ・アイ研究所、クミアイ化学工業株式会社及びイハラケミカル工業株式会社を始め関係者の総力を結集して得られた成果であり、ここに深く感謝致します。

引用文献

- 1) 吉村 巧：化学と生物 **50**, 552–557 (2012).
- 2) M. Nakatani, T. Yoshimura, R. Hanai, Y. Tanetani and T. Shimizu: "Modern Crop Protection Compounds," Vol. 1, ed. by W. Krämer, U. Schirmer, P. Jeschke and M. Witschel, 2nd Revised and Enlarged Ed., Wiley-VCH, Chap. 6.3, pp. 326–337, 2011.
- 3) 中谷昌央, 伊藤 稔, 種谷良貴：農薬誌 **39**, 153–160 (2014).
- 4) Y. Yamaji, H. Honda, M. Kobayashi, R. Hanai and J. Inoue: *J. Pestic. Sci.* **39**, 165–169 (2014).
- 5) <http://www.hracglobal.com/> (2015年11月25日閲覧)
- 6) Y. Tanetani, T. Fujioka, K. Kaku and T. Shimizu: *J. Pestic. Sci.* **36**, 221–228 (2011).
- 7) 佐藤弘成：科学と工業 **49**, 205–209 (1975).
- 8) C. Fedtke: "Biochemistry and Physiology of Herbicide Action," Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1982.
- 9) F. M. Ashton and A. S. Crafts: "Mode of Action of Herbicides," 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 1981.
- 10) J. E. Casida, R. A. Gray and H. Tilles: *Science* **184**, 573–574 (1974).
- 11) E. P. Fuerst: *Weed Technol.* **1**, 270–277 (1987).
- 12) デヴィッド ムンロ, ビビン パテル (シエル インターナシヨナ

ルリサーチ)：特開平5-178844 (1993).

- 13) 森田 健, 大野利治, 舩水辰也, 木戸庸裕, 吉沢裕和, 渡邊嘉久 (北興化学工業株式会社)：特開平9-143171 (1997).
- 14) W. Von Deyn, R. L. Hill, U. Kardorff, S. Engel, M. Otten, M. Vossen, P. Plath, H. Rang, A. Harreus, H. Koenig, H. Walter, K. Westphalen and U. Misslitz (BASF Aktiengesellschaft): *PCT Int. Appl. WO 96/26206* (1996).
- 15) W. Von Deyn, R. L. Hill, U. Kardorff, E. Baumann, S. Engel, G. Mayer, M. Witschel, M. Rack, N. Goetz, J. Gebhardt, U. Misslitz, H. Walter, K. Westphalen, M. Otten and J. Rheinheimer (BASF Aktiengesellschaft): *PCT Int. Appl. WO 98/31681* (1998).
- 16) Kumiai Chemical Industry: Pyroxasulfone Global Technical Bulletin (2011).
- 17) P. J. Porpiglia, M. Nakatani, R. Ueno and Y. Yamaji: *Abstr. 46th Annu. Meeting Weed Sci. Soc. Am.*, p. 172, 2006.
- 18) Y. Yamaji, M. Kobayashi, H. Honda and R. Hanai: 4th ISPES V-4-001 (2012).

略 歴

中谷昌央 (なかに まさお)

生年月日：昭和43年12月18日

最終学歴：岐阜薬科大学薬学部製造薬学科卒業

研究テーマ：農薬の創製研究

山地充洋 (やまじ よしひろ)

生年月日：昭和41年9月6日

最終学歴：東京農工大学大学院工学研究科物質生物工学専攻
修了

研究テーマ：除草剤の研究・開発

本田久志 (ほんだ ひさし)

生年月日：昭和45年11月1日

最終学歴：東京農工大学大学院農学研究科環境・資源学専攻
修了

研究テーマ：除草剤の研究・開発

内田幸生 (うちだ ゆきお)

生年月日：昭和48年1月13日

最終学歴：愛媛大学大学院農学研究科生物資源開発利用学専
攻修了

研究テーマ：農薬の合成プロセス開発