学会賞受賞論文

(業績賞)

除草剤ピラゾレートの開発

中川 昌之, 矢内 利明, 谷沢 欽次, 山岡 剛

三共株式会社農薬研究所

Development of a New Herbicide, Pyrazolate

Masayuki NAKAGAWA, Toshiaki YANAI, Kinji TANIZAWA
and Katashi YAMAOKA*Agricultural Chemicals Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.,
Yasu-cho, Yasu-gun, Shiga 520-23, Japan*

Pyrazolate [4-(2,4-dichlorobenzoyl)-1,3-dimethyl-5-pyrazolyl *p*-toluenesulfonate] is a wide spectrum herbicide with excellent selectivity in paddy rice. It has proved successful in controlling both annual and perennial weeds including the problem species of *Cyperus*, *Echinochloa* and *Sagittaria*. The Laboratories set up a research project for perennial weeds control in 1971 and started to screen compounds for several weed species. In 1973, a leading compound was found, which was then optimized through extensive derivatization and evaluation of herbicidal spectrum, selectivity to rice plants, toxicity and environmental safety, cost-performance, etc. The compound thus selected, 4-(2,4-dichlorobenzoyl)-1,3-dimethyl-5-hydroxy-pyrazole, was so soluble in water that its direct application into paddy fields gave some unfavorable results in biological performance. Accordingly, the compound was derivatized to mask the hydroxy group aiming at chemical slow release of the herbicidal entity into paddy water. Among a lot of derivatives, pyrazolate was finally selected for its cost-performance, low toxicity to non-target organisms, low impact to the environment. Pyrazolate, with its extremely low solubility along with high hydrolyzability in water, continuously releases the herbicidal entity into paddy water. Its release rate was further optimized to attain maximum herbicidal effect by means of formulation technology such as micronizations of the crystal particles and granular formulations with which the dispersion of ultrafine particles is suppressed to a certain extent. Since the launch of the single active ingredient preparation (Sanbird®) in 1980, combination products with many other herbicides manifesting either synergistic or complementary effects have been developed.

はじめに

ピラゾレート (I) は、いままでにないまったく新しいタイプの水田除草剤で、とくにこれまで防除の困難であった多年生雑草に卓効を示し、かつ、移植水稲はもちろん、薬害を受けやすい直播水稲にも安全に使用できるという特徴をもつ薬剤である。また、他の除草剤と相乗性、相補性の両面で相性がよいため、昭和54年に単剤 (サンバード®) が登録されて以来、多くの混合剤が開発されている。ピラゾレートの活性本体は 4-(2,4ジクロ

ロベンゾイル)-1,3-ジメチル-5-ヒドロキシピラゾールで、ピラゾレートは、この活性本体をスルホン酸エステル化することによって、その有用性を高めたものである。以後、この活性本体を便宜上 DTP (destosyl pyrazolate) と略称する。

水田における最初の本格的な化学除草手段として2,4-Dが登場して以来、より優れた除草剤が相次いで開発され、昭和40年代には水田の最重要雑草であるヒエをはじめとする一年生雑草の防除手段はほぼ確立されるに至った。しかし、これらの除草剤は一年生雑草に卓効性があったが、土壌中の塊茎から発生してくる多年性雑草に対しては実用的に無力であり、やがてそれらが目立って繁殖するようになってきた¹⁾。

この点に着目して、当研究所では昭和46年に水田多年生雑草防除に関する研究に着手し、除草活性検定法の確立を待って、いわゆるランダムスクリーニングを開始した。この研究の方向づけがなされてから2年後に、4-ベンゾイルピラゾロン誘導体の中から雑草に強い白化作用を示すリード化合物が見いだされ、多数の誘導体が評価された結果、上記の化合物(DTP)が選抜された。DTPは解離性の水酸基を有するために水溶解度が高く、そのまま使用すると後述のようにいくつかの不都合を生じたので、まず化学的な徐放化を目的として誘導体を合成し、次いで製剤の(物理的)にも活性成分を徐放化することによりピラゾレートの開発に成功した。

ピラゾレートの開発研究を特色づけるならば、次の3点に要約される。すなわち、1) 未来指向プロジェクトの設定のもとに発足した。2) 多年生雑草に化学物質を有効に働かせるには、その発生生態から必然的にある程度長い作用期間を要するが、水田中で化学物質の有効濃度がある期間保つには徐放化が必須であり、製剤技術だけで水田での徐放化に成功した農薬の前例はないことを自らの研究でも文献上でも認識し、候補化合物の最適化研究過程でそのことを意識していた。3) 前項に関連して、環境化学的研究の重要性を認識し、かなり早い段階から研究に着手した。

したがって、本稿ではこれらの点に触れながら、主として選抜研究の経緯、徐放化製剤および環境化学について、その概要を述べる。

選抜研究の経緯

1. リード化合物の発見

冒頭に述べたように、本研究は来たるべき時代に備えた明確な目標設定のもとにプロジェクトとして発足したが、他方、合成研究者には目標となる多年生雑草防除剤のよいモデルがなく、ランダムスクリーニングの結果が唯一の手がかりであった。したがって、合成部門では比較的自由な雰囲気の中でイソキサゾール、ピリダジン、オキサジアゾール、ピロール、ピラゾールなど多彩なヘテロ環化合物が合成されていた。しかし、その過程の中

Table 1 Herbicidal activity of

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Activity ^{a)}
CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	E
C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	OH	E
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	OH	D
CH ₃	CH ₃	2-Cl-C ₆ H ₄	OH	A
H	CH ₃	2-Cl-C ₆ H ₄	OH	D
C ₆ H ₅	CH ₃	2-Cl-C ₆ H ₄	OH	C
CH ₃	H	2-Cl-C ₆ H ₄	OH	B
CH ₃	CH ₃	2-Cl-C ₆ H ₄	SH	C
CH ₃	CH ₃	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	E
CH ₃	CH ₃	2-Cl-C ₆ H ₄	NH ₂	E

^{a)} A: complete kill-E: no effect.

で、ピロール系化合物の中に、効力はきわめて低いものの、植物に白化作用を示すものが見いだされ、また、テスアゾン酸(3-アセチル-5-sec-ブチル-4-ヒドロキシ-3-ピロリン-2-オン)および類縁体の稲いもち病防除効果に関する知見²⁾が刺激を与えたことも事実である。Table 1にはリード化合物が発見された頃までに合成された4-アシル-5-ピラゾロン系化合物が含まれており、上記のピロール系化合物の部分構造をピラゾールに取り入れることによって、新規な生理活性物質を探索した様子的一端を示すものである。

Table 1に示すように、4-アシルピラゾロン誘導体のうち、当初は主としてR₃がアルキル基、R₄が水酸基のものが合成されたが、それらには除草活性がなかった。また、R₃をフェニル基に代えたものは除草活性がきわめて弱く、リード化合物たりうるものではなかった。しかし、同時に合成されたR₃が2-クロルフェニル基のものは強い活性を示した。このことは、リード化合物の探索にあたって、置換基の種類と位置をなるべく広範に選ぶことの重要性を物語っている。

リード化合物の発見に勇気づけられて、4-ベンゾイルピラゾロン誘導体を中心に合成展開するとともに、その知見を他のヘテロ環に取り入れた探索研究も行なわれたが、ピラゾール環以外のヘテロ環化合物からは優れた除草活性のものを見いだすことができなかった。

2. 化学構造と生物活性

4-アシルピラゾロン誘導体の効率的な合成展開を図るため、まず、R₁、R₂、R₃およびR₄の置換基と除草活性

の関係を検討した³⁾ (Table 1). その結果, R_1 と R_2 は低級アルキル基, R_3 は置換フェニル基, R_4 は水酸基である場合に強い活性が期待され, R_3 がアルキル基や無置換フェニル基では活性がなかった. R_3 が置換フェニル基である時, R_1, R_2 がメチル基であるほうが活性が強く, フェニル基では活性が低下した. さらに, R_1 が水素の場合は R_3 が置換フェニル基であっても活性は著しく低下した. R_2 が水素の時は活性は維持され, R_1, R_2 は低級アルキル基であれば活性に大きな影響を与えないことが判明した. また, R_4 は水酸基であることが必要で, アルキル基, アミノ基, SH 基等では活性が著しく低下した.

次に, ピラゾール環の 1 位と 3 位をメチル基に限定し, 4 位ベンゾイル基の置換基を変えた場合 (Table 2), 総じてオルソ置換体の活性が強く, メタ, パラ置換による影響は置換基の性質によって異なり, 電子吸引性の強いハロゲン, ニトロ基ではメタ位よりパラ位の活性が強く, 電子吸引性の弱いメチル基ではメタ位のほうが活性が強くなる傾向を示した. この傾向は二置換体でも同様で, 塩素置換についてみると, 活性は 2,4-体 > 2,5-体 > 3,5-体 $\approx$ 2,6-体となった. 2,6-置換体の活性が弱いのは塩素以外の置換基の場合でも同様で, カルボニル基に対する立体障害によるものと考えられる. 三置換, 四置換体では活性が低下し, 混合置換体では 2-Cl-4-NO₂, 2-NO₂-4-Cl, 2-NO₂-5-CH₃ 等の置換体が強い活性を示した.

これらの知見から, フェニル基上の置換基がカルボニル基に影響を与えて活性を左右するとともに, 4 位カルボニル基と 5 位水酸基が除草活性に必要であることが判明した.

3. DTP の選抜

近年, 生理活性物質の構造活性相関の研究において, 定量的なアプローチが盛んに利用されるようになったが, 1960 年代にはこの手法はまだ一般的でなかった. 加うるに, 本研究では生物活性データが多種類の雑草を対象とする *in vivo* 試験による離散型データで, Hansch-藤田法に代表される統計的手法では有意な結論を導き出すことが困難なため, 研究は試行錯誤的に進めざるをえなかった. また, リード化合物が発見された後の目標は, 農薬として実用されるために当然であるが, 殺草スペクトルが広く, 選択性の幅が大きく, 毒性が低く, 生産コストが低く, 環境における安全性の高いものに設定されたので, 生物試験ではヒユ, 広葉雑草, ホタルイ, ウリカワ, マツバイ, ミズガヤツリ, オモダカに対する除草活性を検定するとともに, 水稻に対する影響を調べ

Table 2 Herbicidal activity and phytotoxicity

X	HR ^{a)}	TR ^{b)}
4-CH ₃	2.9	1
3-NO ₂	2.9	1
3,4-Cl ₂	3.0	2
3,4-(CH ₃) ₂	3.0	2
4-OCH ₃	3.0	2
3-Cl	3.1	1
4-Br	3.1	2
4-F	3.1	1
3-CH ₃	3.1	2
3,5-Cl ₂	3.3	1
2,3,4,5-Cl ₄	3.3	1
2-OCH ₃	3.3	2
4-Cl	3.4	1
2,3,5-Cl ₃	3.4	1
2-COCH ₃	3.4	1
4-CN	3.4	2
3,5-(CH ₃) ₂	3.6	2
3,5-(OCH ₃) ₂	3.6	1
2-F	3.9	2
2-Cl	4.0	2
2,5-Cl ₂	4.0	1
2-CH ₃	4.0	2
4-NO ₂	4.0	2
3-CH ₃ -4-NO ₂	4.0	2
2-Br	4.1	1
2,4-(CH ₃) ₂	4.1	2
3,4-(OCH ₃) ₂	4.1	3
2-NO ₂ -5-CH ₃	4.1	2
2-Cl-4-NO ₂	4.3	2
2-I	4.3	2
2,4-Cl ₂	4.3	2
2-NO ₂	4.3	3
4-SO ₂ CH ₃	4.4	3
2-NO ₂ -4-Cl	4.7	3

^{a)} Average of herbicidal ratings (HR) to the following weeds: barnyardgrass (*Echinochloa crusgalli*), broadleaved weeds spontaneously grown in test pot, bulrush (*Scirpus juncoides*), flatsedge (*Cyperus serotinus*), omodaka (*Sagittaria trifolia*), slender spikerush (*Eleocharis acicularis*) and urikawa (*Sagittaria pygmaea*).

^{b)} Phytotoxicity rating (TR) to rice seedlings (2.5-leaf stage) transplanted 3 days before application.

HR or TR	1	2	3	4	5
Effective dose (g/a)	≥ 800	400–200	100–50	25–12.5	≤ 6.25

た。Table 2 はそれらの代表例を示すものである。

上記の結果から総合的な活性の強さと葉害について比較検討し、かつ、毒性および生産コスト面からも試験・検討が加えられて、最終的に 2,4-Cl₂ 体 (DTP) が選抜された。このものはリード化合物のベンゼン環の4位にもう1個塩素を入れただけのものであるが、結果的には数百個の誘導体が合成され、多くの項目について試験された。

他方、この研究過程において、多種類の雑草に卓効を示すと同時に水稻に対する葉害のおそれのまったくない化合物を見いだすことはできず、かつ、多年生雑草のただら発生が見られる水田では防除しきれない場面を経験した。そこで、DTP を後述のように加工することによって、この問題を解決することにした。

上述のように、この活性化化合物の最適化研究は試行錯誤を中心とする定性的な解析によってなされたが、後年、森口らによって開発された適応最小二乗法 (ALS 法)^{4,5)} を用いたパターン認識法により、その妥当性が裏付けられた。たとえば、ノビエに対して強い除草活性を期待するには、ベンゼン環のオルソ位は疎水性で、かつ電子吸引性の置換基を有することが望ましく、メタ位の疎水性置換基は活性を低下させ、好ましい選択除草活性（とくにヒエとイネの選択性とウリカワなどの多年生雑草に対する除草効果）を有し、かつ、経済的に合成が容易な化合物としては DTP が最適であると結論された^{6,7)}。

4. 化学的徐放化—ピラゾレート—の選抜

DTP は解離性の水酸基をもっているので、水に対する溶解度が高い（蒸留水：415 ppm、田面水に近い pH 5.9 の緩衝液：4500 ppm）。そのため、DTP を普通に製剤して使用すると活性成分が急速に溶出し、水稻の幼苗に葉害を生じたり、水田系で水の横移動による流亡、光分解などにより残効性が短いという欠点がある。水稻に葉害を起こすことなく、ただらと発生する多年生雑草を防除するには、必要な濃度の DTP を田面水、土壌中の水および吸着平衡関係にある土壌表層にかなり長期間供給できる製剤が求められた。

このために DTP を吸着剤を用いて徐放化製剤に加工することを試みたが、実用に耐えるものは得られなかった。そこで、DTP の水酸基を化学修飾して、水田中で適度なスピードで DTP に戻るような誘導体を求めて精力的な合成を展開した。それらの誘導体は除草活性、葉害、化学的安定性、毒性、製造コストなど種々な点について評価された⁸⁾。

このようにして、DTP の *p*-トシルエステル（すなわちピラゾレート）が最終的に選抜されたが^{8,9)}、この化学

的徐放化修飾化合物の選抜にあたっては、修飾基は除草活性に本質的な役割を演じない補助的なものであることを念頭に置いて、経済性のみならず環境安全面からも検討を加えた。たとえば、修飾化合物の土水系における分解性をはじめ、離脱基の毒性、生分解性などを試験・調査した結果、ピラゾレートは適当なスピードで DTP と *p*-トルエンスルホン酸に加水分解され、他の分解物を与えないこと¹⁰⁾、*p*-トルエンスルホン酸は温血動物に対する毒性が低く、かつ、経口投与すると代謝されることなく速やかに尿に排泄されること¹¹⁾、土壌微生物によって容易に分解され環境安全面からも適していること^{12,13)} などが判断材料としてとり上げられた。

合 成 法

DTP の類縁化合物である 4-ベンゾイル-5-ピラズロンは公知化合物で、次のような合成法が知られている (Fig. 1)。

A 法（クライゼン縮合）の収率は低く実用的でない。

B 法ではアミジン・HCl 塩を用いる方法¹⁴⁾ を改良することにより、高収率で目的物を合成できるが¹⁵⁾、原料となるアミジンの合成と反応工程が長いことに難点がある。

C 法^{16,17)} は反応操作も容易で比較的収率もよく、プロジェクト設定当初はこの方法によってスクリーニング用化合物が合成されたが、副生物が多く、大量生産には適していない。

しかし、この反応を塩化アルミニウムの存在下で行なうと、高収率で目的物のアルミニウム塩を与え、それを鉍酸で処理すると目的物が容易に得られる。ただし、触媒として用いる塩化アルミニウムの量が少ない場合には、1,3-ジメチル-5-ピラズロンに互変異性体が存在するため5位 (O) および2位 (N) にアシル化された副生物を生じやすいので、過剰の塩化アルミニウムを必要とし、その取扱操作上からも経済的に有利な合成法とはいえない。

そこでC法を改良してD法を開発した⁸⁾。

D法において、まず5-ピラズロンと2,4-ジクロロベンゾイルクロリドは混和加熱するのみでほぼ定量的に反応して HCl が離脱するが、塩基の存在下では HCl の遊離が促進され反応時間が短縮できる。次に、生じた5-ベンゾイルオキシピラズールと5-ピラズロンのアニオンが反応すると DTP のアニオンが生成する。反応が進行すると同時に5-ピラズロンが遊離するので、5-ピラズロンのアニオンは少量が反応系に存在すればよく、実際には5-ベンゾイルオキシピラズールをアルカリ金属炭

Fig. 1 Synthetic methods of DTP and pyrazolate.

酸塩の存在下で加熱することにより高収率で DTP 塩が得られる¹⁸⁾.

DTP 金属塩がさらに O-ベンゾイル化された化合物からも同一反応系で目的化合物が得られる。したがって、

この反応系では等モルの出発原料が最終的にはすべて目的化合物に変換され、安息香酸を副生しない。

ピラゾレートは、この方法で生成した DTP 塩をそのままトシル化することによって、定量的に合成される。

作用特性⁸⁾

1. 殺草作用

水中で加水分解して DTP を生成し、それが雑草の幼芽部および根部から吸収されてクロロシスを誘起し、光合成を阻害して枯死させる。

殺草活性は雑草の発芽前ないし発芽初期の処理で最も強く、葉齢が進むにつれて低下する。

2. 殺草スペクトル

温暖地のほうが寒冷地に比して効力が高いが、幅広い殺草スペクトルをもち、一年生イネ科雑草のタイヌビエ、カヤツリグサ科雑草のコゴメカヤツリ、タマガヤツリ、広葉雑草のアゼナ、アブノメ、コナギおよび多年生雑草のウリカワ、ホタルイ、オモダカ、ヘラオモダカなどに強い活性を示す。ミズガヤツリ、マツバイにはやや効力が弱く、オシユスズメノヒエ、クログワイに対する効果は期待できない。

3. 活性の変動

砂壤土、植壤土間では効力は変動しないが、活性成分の土壤吸着が強い火山灰土では効力が若干低下する場合がある。

減水深、湛水深による効力の変動はきわめて少ないが、十分な水が供給されることが必要で、土面が露出すると効力が低下する。

4. 水稻に対する薬害

移植水稻に対してほとんど薬害がない。通常量の2倍量(60 g/a)施用しても草丈、分けつ数ともに無処理区と同じである。

直播水稻に対しても、種子の発芽にほとんど影響を与えず、初期にクロロシスを発現する場合でも生育とともに軽微となり、実質的に薬害につながることはない。

作用機構

DTP の除草作用機構に関して、電子顕微鏡観察による葉緑体の形態的变化に関する研究¹⁹⁾、クロロフィルおよびカロチノイドの生合成阻害に関する研究²⁰⁻²⁸⁾が報告されているが、ここでは1例だけを紹介する。

Sandmann ら²²⁾は、暗所でもグルコースと酵母エキスの存在下で生育するイカダモ(*Scenedesmus actus*)の無菌培養系に DTP を添加し、暗所で48時間培養後クロロフィルとカロチノイドの生成量を測定した結果、DTP (5 μ M=1.42 ppm) はクロロフィルの生合成を阻害するが、カロチノイドの生成には影響を与えないことを報告している。また、この研究で同時に比較された DTP の水酸基のトシル化体(ピラゾレート)と2,4-ジクロロベ

ンゾイル化体はクロロフィル生成量に影響を与えないことから、DTP の5位水酸基がクロロフィル生合成阻害に必須と考えられると述べている。この実験では無菌・暗黒・短期間の条件下で被験物質の本質的な活性が測定されている点に特徴があり、上記の知見は、5位水酸基の化学修飾は物性の改良に寄与するが、活性を高めるための本質的な手段ではないとのわれわれの認識を支持するものである。

徐放化製剤

1. ピラゾレートの粒度および水田中における分散性が除草効果におよぼす影響^{24,25)}

ピラゾレートの水溶解度は0.05 ppm で、実用化された除草剤の中で最も水に溶けにくい化合物と考えられる。

溶解度が低い固体農薬では、主剤の粒度や主剤粒子の分散性が生物効果に影響を与えることが多い。そこで、ピラゾレートの粒度と除草効果の関係を検討すると、流亡のないポット試験では、粒度が細かいほうが高い除草効果を示したが、粒剤による圃場試験では、主剤粒度が粗い場合だけでなく、細かすぎても除草効果は低下し、最適な粒度範囲があることが判明した(Fig. 2)。また、剤型、粒剤の粒径、粒の田面水中における崩壊分散なども除草効果に影響を与えた。

粒の崩壊分散は施肥後の水田では悪くなった。崩壊分散は各種の電解質の溶液中で劣化したので、水の硬度との相関を求めた結果、10度硬水中で良好な崩壊分散を示すような粒剤であれば、日本の水田では、顕著な崩壊分散の劣化が生じることは少ないと考えられた。そこで、これを目標に粒剤の処方を改良した。

2. ピラゾレートの粒度測定法²⁶⁾

ピラゾレートの粒度が除草効果に影響することがわかったので、精度の高い粒度測定法が必要となった。種々

Fig. 2 Herbicidal efficacy of pyrazolate granules in a paddy field.

Surface area of pyrazolate (m²/g); A: 1.36, B: 1.76, C: 2.03, D: 2.15, E: 5.13, F: 7.47.

の粉碎機によりピラゾレートを粉碎し、電子顕微鏡で観察すると、どの粉碎品にも、 $0.1\ \mu\text{m}$ 程度の粒子は観察されたが、それ以下の粒子は見られなかった。ピラゾレートは、通常の粉碎法では $0.1\ \mu\text{m}$ 以下の粒子は生じないか、比較的短時間に、より粗い粒子に成長すると考えられる。そこでコールターカウンターで求めた >0.794

μm 区分の粒度分布と、遠心沈降式光透過法で求めた $<0.794\ \mu\text{m}$ 区分の量から全体の粒度分布を求め、最小粒子径を $0.1\ \mu\text{m}$ として、Rosin-Rammler の式²⁷⁾ より中位径 (D_{50}) と比表面積 (S_w) を算出する方法を確立した。

3. DTP とピラゾレートの水田中 DTP 生成の違い²⁸⁾

ピラゾレートは田面水中で徐々に溶出し、活性成分 DTP を生成する。生成した DTP は、一部は土壤に吸着され、除草効果は、主としてこれらが根から吸収されて発現され则认为られるが、田面水と土壌中の DTP 濃度は平衡関係にあり、前者をモニターすれば除草効果に關係する DTP の放出性を推定できると考えた。そこで、DTP 粒剤とピラゾレート製剤とをポットに処理し、田面水中の DTP 濃度の推移を比較すると (Fig. 3), DTP 粒剤では、処理後短時間に DTP が溶出し、以後急速に減衰したが、ピラゾレートでは、DTP の生成が抑制され、減衰も緩やかであったので、後半はピラゾレート区のほうが DTP 区より濃度が高くなった。ピラゾレートの懸濁剤と粒剤では、粒剤のほうが DTP の生成を抑制した。

4. ピラゾレートの粒度および剤型と田面水中 DTP 濃度の推移^{28,29)}

そこで、ピラゾレートの粒度および剤型の異なる製剤をポットに処理し、流亡のある条件とない条件とで、DTP 濃度をモニターすると (Fig. 4), DTP の水中濃度

Fig. 3 Changes in DTP conc. in paddy water. P-G: Pyrazolate granules, P-S: Pyrazolate suspension, DTP-G: DTP granules.

Fig. 4 Changes in DTP conc. in paddy water.

○: Pyrazolate suspension A (surface area of pyrazolate; $1.13\ \text{m}^2/\text{g}$), ×: Pyrazolate suspension B (surface area of pyrazolate; $2.68\ \text{m}^2/\text{g}$), ●: Pyrazolate granules B-G prepared from B, △: Pyrazolate microgranules B-MG prepared from B-G. Size of B-MG is $0.1\text{--}0.5\ \text{mm}\phi$. Pyrazolate was treated at a dose of $1\ \text{kg}/\text{ha}$. Paddy water was diluted with rain on the 4th day.

は製剤によって大きく変化した。このうち、ピラゾレートとを比表面積 $2.68 \text{ m}^2/\text{g}$ に粉碎し、10 度硬水中で良好な崩壊分散を示すように調製した粒剤は、処理直後の DTP の生成が少ないため流亡が少なく、排水区でも、排水中止後は無排水区とほぼ同じ濃度となった。同じ粒度のピラゾレートより調製した懸濁剤や微粒剤では、流亡が多く、排水中止後に DTP 濃度は上昇しなかった。また、粒度の粗い懸濁剤は、試験期間を通して DTP 濃度が低かった。この結果、除草効果は粒剤が最もよかった。このように、ピラゾレートの粒度および田面水中における分散は相互に関連しながら DTP の生成に影響を与える。ピラゾレートは田植え後の早い時期に用いられるが、この時期は土壌の状態が不安定で、流亡が生じやすい。その点、DTP の生成が早い懸濁剤や微粒剤より粒剤のほうが有利である。しかし、別実験で、粒剤にしてもピラゾレートの粒度が粗すぎたり細かすぎたりすると、必要な時に必要な DTP 濃度が達成されなかった。ピラゾレートの粒度と粒の崩壊分散が好適に調節されたピラゾレート粒剤では、ピラゾレートは長期にわたり、かつ、完全に溶出することが確かめられた。

5. ピラゾレート粒剤からの DTP 生成機構²⁸⁾

ピラゾレートの懸濁剤と粒剤を、3 段階の薬量で、流亡のないポットに処理し、DTP 濃度を比較すると、懸濁剤の 5 日目では、薬量の少ない区の濃度が処理薬量に比して高かったが、粒剤では、ほぼ施用量に比例する濃度となった (Fig. 5)。また、5 日目から 10 日目への濃度の変化から、懸濁剤では、ピラゾレートが溶出し尽くしたことが示唆されたが、粒剤では、溶出が続いていることが示された。粒剤では、主剤は粒剤が崩壊分散した範囲に、キャリアーで包まれた状態で密に存在する。このため、拡散の源となる表面積が懸濁剤に比べて見掛け上小さくなり、上記のような濃度比率が維持されると考えられる。主剤が細かければ、粒剤の周辺ではピラゾレートの高濃度溶液が早く形成されるが、ピラゾレートの溶解度が低いために溶解しうるピラゾレートの量は制限される。しかも、粒剤周辺のピラゾレート濃度が拡散によって希薄になれば、ピラゾレート粒子が存在するかぎり順次補充されるから、いわゆる slow release となり、完全に溶出されることになると考えられる。

このようにして、理論的考察と実験による試行錯誤を繰り返して現在のピラゾレート粒剤に到達した。ここに得られた製剤は水田中で 40 日間にわたって DTP を生成し続ける性質をもっている。このような特徴をもつ製剤は化学的・物理的徐放剤と呼ぶべきものであろう。

Fig. 5 Changes in DTP conc. in paddy water 5 to 10 days after pyrazolate suspension or granule treatment.

—: a.i. 3 kg/ha, ---: a.i. 1.5 kg/ha, ...: a.i. 0.75 kg/ha. ( ): Ratio of DTP conc. in paddy water (conc. in a.i. 3 kg/ha plot = 4.0).

環境化学

1. 水田における挙動性と残留性^{8,30)}

ピラゾレートのような水田多年生雑草防除剤は必然的に作用期間がある程度長いことが必須条件であるが、そのため一方では環境における残留性や下方移行による地下水系への流亡性などについて解明しておく必要があり、ピラゾレートの水田における挙動性と残留性について開発のかかなり早い段階から試験を開始した。

水田におけるピラゾレートと DTP の下方移行性については、昭和 50 年度に各地の農業試験場でピラゾレート粒剤の適用試験が実施された際、試験終了後の区画から土壌を供与していただいて薬物の垂直分布の様相を調べた結果、いずれの試験区においてもピラゾレートは表層にのみ検出され、DTP はピラゾレートに比して若干移行性が認められたが、表層から 10 cm 以下には分布していなかった。

水田における挙動性について、もう少しミクロな観点から調査した結果を Table 3 に示す。ピラゾレート 10% 粒剤を 3 kg/10a の割合で人工水田に施用し、田面水を毎日 2 cm ずつ 15 日間にわたって区画底部から排出した翌日に田面水と土壌中の薬物を分析した結果、ピラゾレートと DTP の下方移行による流亡が起こらないことが確認されるとともに、土壌表層 (0~5 mm) に DTP

の処理層が形成されることが明らかとなった。この現象は DTP が土壌粒子に吸着されやすいことに基因し、水

田土壌の DTP 吸着容量は大きく、しかも吸着は可逆的で、土壌と土壌間隙水中の DTP 濃度は、土性と地水温に応じて、ある一定の平衡関係にあることが判明した。

この DTP の土壌吸着性が水田における薬物の流亡を妨げるとともに効力の持続性に寄与していることは明らかである。また、ピラゾレートから生成する *p*-トルエンスルホン酸はきわめて速く分解し、残留性のまったくない化合物であることがわかる。

ピラゾレート剤の連年施用における土壌および稲収獲物への残留蓄積性試験（いわゆる永年蓄積性試験）も開発段階から有底人工水田を用いて試験を開始し、上市後は全国各地の農家のご協力を得て圃場実態調査を行なった。Table 4 はピラゾレートと DTP の土壌残留調査結果をまとめたものである。累積残留濃度は表層 10 cm におけるピラゾレートと DTP の残留量 (ppm w/v) の合計で示してあるが、その内訳は DTP が大部分を占めている。なお、DTP から 1 個の塩素原子が離脱したモノクロル体は検出されなかった。ピラゾレートの 1 回施用量から求めた理論値に対する累積残存率（各連用年数後

Table 3 Leaching of pyrazolate, DTP and *p*-toluenesulfonic acid (PTSA) in a paddy plot 15 days after application of pyrazolate.

		(ppm)		
Chemical		Pyrazolate	DTP	PTSA
Paddy water		0.01	0.89	n.d.
Soil	0-5 (mm)	18.04 ^{a)}	8.78	n.d.
	5-15	0.43	0.46	n.d.
	15-25	n.d. ^{b)}	n.d.	n.d.
	25-35	n.d.	n.d.	n.d.

^{a)} The theoretical value of the initial concentration in this layer of soil is 60 ppm.

^{b)} n.d.: not detected (<0.02 ppm).

Paddy water was drained daily from the basal part of the plot at 2-cm/day for 15 days and sampling was conducted at the next day.

Table 4 Residues of pyrazolate and DTP in paddy fields after periodic applications.

Location	Soil origin	Dosage ^{a)} (kg/10a)	Periodic application (year)	Packed volume ^{b)} (cm ³ /g)	Cumulative residues ^{c)} (ppm w/v)	Ratio (%) ^{d)}
Pot plot (0.3-1.0 m ²)						
Shiga	Alluvial	3	4	1.5	0.27	9.0
"	"	4	9	1.5	0.63	15.8
"	"	5	8	1.5	0.92	18.4
Shiga	Volcanic ash	3	5	1.9	0.78	26.0
"	"	3	6	1.9	0.69	23.0
Paddy field						
Hokkaido	Alluvial	3	3	1.6	0.33	11.0
Iwate	Volcanic ash	3	5	2.3	0.89	29.7
Tochigi	"	3	5	2.2	1.31	43.7
"	"	3	5	2.9	0.80	26.7
"	"	3	5	2.1	0.23	7.7
Shizuoka	Alluvial	3	5	2.2	0.71	23.7
"	"	3	5	2.1	0.89	29.7
Shiga	"	3	4	1.4	0.41	13.7
"	"	3	7	1.4	0.64	21.3
Saga	"	3	5	1.7	0.38	12.7
Miyazaki	Volcanic ash	3	5	2.1	0.26	8.7
Kagoshima	"	3	5	2.3	0.08	2.7

^{a)} A granular formulation of 10% pyrazolate was applied.

^{b)} Sedimentation volume of soils (ml) to weight of soils on oven-dry basis (g).

^{c)} Total residues (ppm, weight/volume) of pyrazolate and DTP in soil of 10 cm depth after periodic applications.

^{d)} Cumulative residues to the theoretical value based on a single dosage of pyrazolate [*e.g.*, 3 ppm at 3 kg/10 a].

Fig. 6 Degradation and metabolism of pyrazolate in the environment.

N: nonbiological, R: rat, P: rice plant, S: soil, M: soil microorganism, L: sunlight, F: fish & shellfish, Conj.: conjugate.

の残留濃度の比)は、栃木県の一圃場を除き、いずれも30%以下であり、蓄積傾向は認められなかった。また、残存率と試験地域および土性との間に明確な相関関係は認められなかった。

稲収穫物中のピラゾレートおよび主要代謝分解物の残留量はいずれも検出限界以下であり、連年施用によって残留レベルが上昇する傾向はまったく見られなかった。

2. 魚介類における生物濃縮性³¹⁾

¹⁴C 標識化合物を用いて測定した濃縮倍率は次のとおりで、排泄も速やかであり、環境生物を通じて食物連鎖に入る可能性は事実上ほとんどないと考えてよい。

グッピー	ピラゾレート	3~12
	DTP	<15
アサリ貝	p-トルエンスルホン酸	<1
	ピラゾレート	2.3
	DTP	2.3

ピラゾレートの生物濃縮性がオクタノール・水分配係数 (log K_{ow} : 3.71) や水溶解度 (0.05 ppm) からの予測に反してきわめて低いのは、ピラゾレートが生物的にも非生物的にも容易に極性化合物に加水分解されるためであり、この生物濃縮性に関する知見は結果論として得られたものではなく、DTPの化学的徐放化剤の選抜過程における幅広い観点からの議論と予測の帰結であることを付記しておきたい。

3. その他

哺乳動物 (ラット)³²⁾、植物 (水稻)³³⁾、土壌微生物³⁴⁾ における代謝ならびに土壤中での分解³⁵⁾、光分解³⁶⁾ に関

する研究結果を総合して、ピラゾレートの環境における代謝分解経路を Fig. 6 に示す。

いわゆる生物濃縮性試験としては、前述の魚介類に加えて、哺乳動物における長期毒性試験終了後の各臓器についてピラゾレートおよび DTP の残留量を測定したが、蓄積性はまったく認められなかった³⁾。

¹⁴C-DTP を水耕栽培した水稻苗に処理すると、根部から吸収されて速やかに代謝され、DTP と代謝物の双方とも大部分は根部に留まり、地上部への移行性は低かった³³⁾。水稻地上部への移行性が低いことについては、¹⁴C-ピラゾレートを処理したポット試験においても同様で³⁵⁾、このことが稲収穫物への残留性の低い要因と考えられる。他方、なぜ水稻にだけ薬害が際立って少ないのかという選択性機構については現在も研究中であるが、水稻の DTP 代謝能が高く、かつ、代謝物の除草活性がいずれもきわめて低いことが主要因の一つと考えられる。

安全性

ピラゾレートは哺乳動物、魚類、その他の環境生物に安全性が高く³⁾、土壌微生物相に与える影響はほとんどないことも確かめられており³⁷⁾、環境化学的知見と相俟って、環境におよぼすインパクトのきわめて低い薬剤であるといえよう。

おわりに

ピラゾレートの最も優れた特徴は、多年生雑草にも有効な殺草スペクトルの広さと、水稻に対してきわめて薬

害が少なく直播水稻にも使用でき、しかも他の除草剤と相乗的、相補的に相性がよいことで、その特徴を生かした混合剤が多数実用化されており、かつ、現在も開発試験中である。

プロジェクト設定時点から今日の製品群に育て上げるまで、ピラゾレートの研究開発に携わった人の数はきわめて多く、そのことは「ピラゾール系除草剤の開発と製造法の確立」に関して、三共株式会社事業体として、第32回大河内記念生産賞を受賞したことにも現われている。

ピラゾレートの開発を音楽にたとえれば、主演者に合奏する型式の協奏楽ではなく、指揮者の方向づけのもとに全員がロマンを抱いて力奏した交響楽であった。その中の一奏者であったわれわれがこの度の受賞者として選ばれたことを誠に光栄に存ずるとともに、その名誉は指揮者をはじめオーケストラ全員に帰属すべきものと存ずる次第である。

ピラゾレート剤の開発上市に当たっては、日本植調協会をはじめ、国立および各都道府県農業研究機関の熱意あるご指導とご支援を賜った。関係各位に心から感謝の意を表します。

引用文献

- 植木邦和：農薬—デザインと開発指針，山本 出・深見順一編，ソフトサイエンス社，pp. 775-777, 1979
- 佐藤善司・岩崎成夫・室 秀輝・野副重男・奥田重信：日植病報 **38**, 204 (1972)
- T. Konotsune, K. Kawakubo & T. Yanai: "Advances in Pesticide Science," ed. by H. Geissbühler, Part 2, Pergamon Press, New York, pp. 94-98, 1979
- I. Moriguchi & K. Komatsu: *Chem. Pharm. Bull.* **25**, 2800, 3440 (errata) (1977)
- I. Moriguchi, K. Komatsu & Y. Matsushita: *J. Med. Chem.* **23**, 20 (1980)
- T. Matsui, T. Konotsune, K. Kawakubo & M. Ishida: "IUPAC Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment," ed. by J. Miyamoto & P. C. Kearney, Vol. 1, Pergamon Press, New York, pp. 327-332, 1983
- 石田三雄・松井孝司：農薬の生有機化学と分子設計，江藤守総編，ソフトサイエンス社，pp. 519-537, 1985
- 石田三雄・松井孝司・矢内利明・川久保克彦・本間豊邦・谷沢欽次・中川昌之・奥平洋己：三共研年報 **36**, 44 (1984)
- 此常卓男・川久保克彦：特公昭 54-36648 (1979)
- K. Yamaoka, M. Nakagawa & M. Ishida: *J. Pesticide Sci.* **12**, 209 (1987)
- J. Dreyfuss, J. M. Shebosky & J. J. Ross, Jr.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **20**, 548 (1971)
- R. B. Cain & D. R. Farr: *Biochem. J.* **106**, 859 (1968)
- M. J. Ripin, K. F. Noon & T. H. Cook: *Appl. Microbiol.* **21**, 495 (1971)
- W. Müller, U. Kraatz & F. Korte: *Chem. Ber.* **106**, 332 (1973)
- 城島輝臣・竹柴英雄・富田和男・此常卓男：特公昭 59-24146 (1984)
- B. S. Jensen: *Acta Chem. Scand.* **13**, 1668 (1959)
- A. S. Sarenko, I. Yakvitko & L. S. Efros: *Khim. Geterotsikl. Soedin.* No. 6, 799 (1972)
- 松井孝司・飛塚淳三・矢内利明・此常卓男：特公昭 58-35188 (1983)
- 前田英三・前田和子・小川正巳・石田三雄：雑草研究 **29** 別号，第23回講演会講演要旨，p. 131 (1984)
- K. Kawakubo, M. Shindo & T. Konotsune: *Plant Physiol.* **64**, 774 (1979)
- 竹松哲夫・近内誠登・竹内安智・磯部和正：雑草研究 **27** 別号，第21回講演会講演要旨，p. 93 (1982)
- G. Sandmann, H. Reck & P. Böger: *J. Agric. Food Chem.* **32**, 868 (1984)
- T. Soeda & T. Uchida: *Pestic. Biochem. Physiol.* **29**, 35 (1987)
- 谷沢欽次・藤本昌彦・川久保克彦・河西史人・本間豊邦・中村利家：農薬誌 **12**, 635 (1987)
- 谷沢欽次・本間豊邦・河西史人・川久保克彦・中村利家：農薬誌 **12**, 643 (1987)
- 谷沢欽次・河西史人：三共研年報 **37**, 121 (1985)
- 桑原好孝：粉体工学研究会誌 **10**(4), 223 (1973)
- 谷沢欽次・本間豊邦・河西史人・中村利家・石田三雄：農薬誌 **13**, 77 (1988)
- 谷沢欽次・川久保克彦・河西史人・中村利家・石田三雄：農薬誌 **12**, 651 (1987)
- K. Yamaoka, M. Tohjigamori, Y. Tsujino, M. Nakagawa & M. Ishida: *J. Pesticide Sci.* **13**, 261 (1988)
- T. Ueda, S. Sadakane, K. Yamaoka, M. Nakagawa & M. Ishida: *J. Pesticide Sci.* **13**, 85 (1988)
- M. Ando, T. Yanai, K. Yamaoka, M. Nakagawa & M. Ishida: *J. Pesticide Sci.* **12**, 461 (1987)
- M. Ando, K. Yamaoka, Y. Shigematsu, M. Nakagawa & M. Ishida: *J. Pesticide Sci.* submitted
- 加藤重博・中神和人・中西逸朗・高日幸義：未発表
- K. Yamaoka, Y. Shigematsu, M. Ando, M. Tohjigamori, M. Nakagawa & M. Ishida: *J. Pesticide Sci.* submitted
- K. Yamaoka, Y. Tsujino, M. Ando, M. Nakagawa & M. Ishida: *J. Pesticide Sci.* **13**, 29 (1988)
- 高日幸義・川久保克彦・中西逸朗・中神和人・本間豊邦：三共研年報 **38**, 95 (1986)