

## 学会賞受賞論文

(業績賞)

## 水田用除草剤ピラゾスルフロンエチルの開発

山本 進, 縄巻 勤, 若林 猛\*, 葛西 豊\*\*

日産化学工業株式会社生物科学研究所

\*日産化学工業株式会社小野田工場

\*\*東京日産化学株式会社

## Development of a New Rice Herbicide, Pyrazosulfuron-ethyl

Susumu YAMAMOTO, Tsutomu NAWAMAKI, Takeshi WAKABAYASHI\*  
and Yutaka KASAI\*\**Shiraoka Research Station of Biological Science, Nissan Chemical Industries, Ltd., Shiraoka-cho,  
Minami-Saitama-gun, Saitama 349-02, Japan*\**Onoda Factory, Nissan Chemical Industries, Ltd., Onoda, Onoda 756, Japan*\*\**Tokyo Nissan Chemicals Ltd., Kamisato-cho, Kodama-gun, Saitama 369-03, Japan*

## はじめに

ピラゾスルフロンエチルはスルホニルウレア系の水田用除草剤である。多年性雑草を含む広範囲の水田雑草に対して、きわめて低薬量で優れた効果を示し、イネに対する安全性も高い。少ない実用薬量と優れた人畜等に対する安全性から、環境等に対するリスクの少ないことが特徴である。

雑草の化学的防除手段である除草剤に関して、2,4-D以来、数多くの化合物が開発され、食糧生産に大きな役割を果たしてきた。とくにわが国の水稲分野における除草剤の貢献度は高い。しかしながら、水田に発生する主要雑草だけでも、ノビエ、コナギ、キカシグサ、アゼナ、ウリカワ、ミズガヤツリ、クログワイ、オモダカと多岐にわたっていることや、環境への負荷をできるだけ軽減することを考慮すると、さらに低薬量で幅広いスペクトラムを有する水田用除草剤が望まれていた。

一方、社会的要請として、農業を含めた化学物質の環境安全性確保がますます重要視されてきており、人畜および環境に対する高い安全性と優れた除草効果を併せもつ化合物の創製は、除草剤開発の大きな目標となっている。

このような背景のなかでわれわれは、スルホニルウレア系化合物<sup>1,2)</sup>の除草活性と人畜に対する安全性に着目した。使用薬量が少ないことから環境に対する負荷も少ないと考えられ、関連化合物の合成と除草活性評価を開始した。そのなかから最終的に、きわめて高い除草活性と水稲に対す

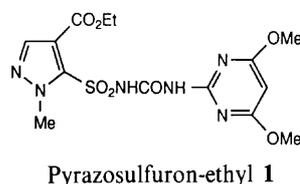
る優れた選択性を有するピラゾスルフロンエチル(1)が選択され<sup>3-7)</sup>、本格開発化合物に決定された。

本剤は1989年に日本における登録を取得、1990年より販売が開始された。海外でも1995年末現在、17か国において販売されている。一方、ピラゾスルフロンエチルは芝にも高い安全性を示すことから、芝用除草剤としても使用されている。

本稿では探索研究の経緯、化学構造と除草活性、合成、ピラゾスルフロンエチルの除草特性、安全性および代謝残留等について、その概要を述べる。

## 研究の経緯

本研究は、新規な選択性除草剤の開発を目標として実施された。スルホニルウレア系除草剤はアリル部、ブリッジ部およびヘテロサイクル部の三つの部分からなっている(Fig. 1)。探索研究の手始めに、それぞれの部分に関して構造変換を試みた。その結果、ブリッジ部およびヘテロサイクル部の構造変換ではわずかな構造の変化により除草活性が大幅に低下するが多かった。一方、アリル部においては、シクロヘキシル基等の脂肪族化合物に変換すると活



性がほとんど消失したものの、芳香環であればある程度の活性を示した。そこで、アシル部の構造変換、とくに芳香族へテロ環への変換に重点をおいて研究を進めた。その結

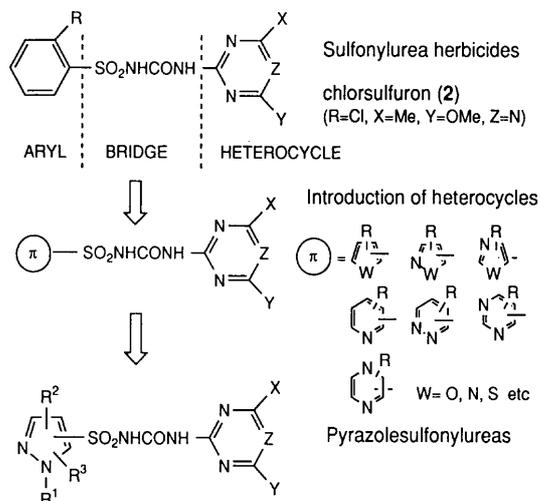


Fig. 1 Development of pyrazolesulfonylurea herbicides.

Table 1 Postemergence herbicidal activities of azolesulfonylureas.

Az	Activity <sup>a, b)</sup>							
	a	b	c	d	e	f	g	h <sup>c)</sup>
	4	5	4	5	5	4	5	4
	2	4	4	5	4	3	4	3
	1	2	2	2	2	2	1	2
	2	4	3	4	3	3	3	1
	4	3	4	4	4	4	4	5
	0	2	0	2	0	0	0	0

a) The dose of each compound is 630 g a.i./ha.

b) Growth inhibition: 5, more than 90%; 0, less than 5%.

c) a: *Digitaria adscendens*, b: *Cyperus microiria*, c: *Galinsoga ciliata*, d: *Rorippa indica*, e: *Oryza sativa* (rice), f: *Zea mays* (corn), g: *Triticum aestivum* (wheat), h: *Glycine max* (soybean).

果、ヘテロ環のなかでも含窒素5員環のピラゾール環を有する化合物に比較的高い除草活性が認められた (Table 1).

これら除草活性の評価をもとに、合成展開の可能性を考慮し、最終的にピラゾール環を母核とするスルホニルウレア系化合物を選択して詳細な探索合成研究を進めることにした。

## 化学構造と除草活性

ピラゾールスルホニルウレア誘導体には、ピラゾール環とブリッジ部分の結合関係によりピラゾール-3-スルホニルウレア誘導体 (3)、ピラゾール-4-スルホニルウレア誘導体 (4) およびピラゾール-5-スルホニルウレア誘導体 (5) の3種類の化合物がある (Fig. 2). 代表的化合物の畑作条件における除草活性比較を行なった。構造の種類によってそれぞれ活性に特徴があり、3-スルホニルウレアおよび4-スルホニルウレア誘導体は活性は高いが作物選択性を示さないのに対し、5-スルホニルウレア誘導体は広葉およびカヤツリグサに対する強い除草活性と主要作物のイネ、小麦、トウモロコシに対する選択性を発現した (Table 2). 化合物 1 はピラゾスルフロンエチルである。なお、化合物 5b はトウモロコシ用除草剤として 1995 年、米国で上市されたハロスルフロンメチル (halosulfuron-methyl, NC-319)<sup>8,9)</sup>である。

次いで、上記 5-スルホニルウレア誘導体 5 のイネに対する選択性に注目し、水田条件におけるスクリーニング試験を行なった<sup>3)</sup> (Table 3). 構造との関係では、ピラゾール環 1 位の置換基 (R<sup>1</sup>) はメチル基が最良で、アルキル鎖が長くなるにつれ活性が低下した。3 位の置換基 (R<sup>2</sup>) は、その種類により活性が大幅に異なり、水素原子、メチル基、塩素原子、メトキシ基の場合に良好な活性と選択性がみられた。

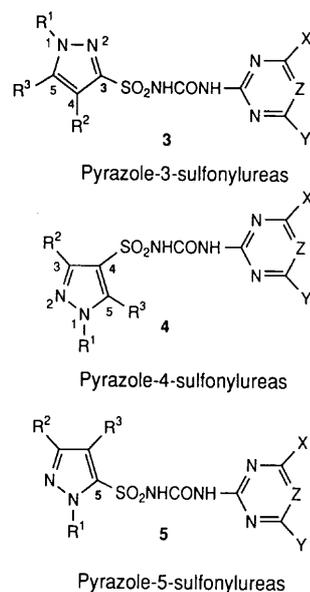
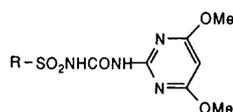


Fig. 2 Pyrazolesulfonylureas.

Table 2 Postemergence herbicidal activities of pyrazolesulfonylureas.



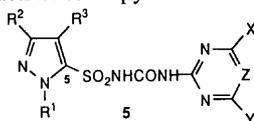
No.	Compound			Activity <sup>a, b)</sup>							
	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	a	b	c	d	e	f	g	h <sup>c)</sup>
<b>3a</b>		H	H	1	1	1	1	2	4	0	3
<b>3b</b>		Cl	H	4	5	5	4	5	5	4	4
<b>3c</b>		Br	H	4	4	5	5	4	5	4	5
<b>3d</b>		CO <sub>2</sub> Et	H	2	3	3	3	4	4	4	4
<b>4a</b>		H	H	0	2	1	1	1	2	1	1
<b>4b</b>		Me	H	3	5	4	4	4	4	4	4
<b>4c</b>		Me	Cl	1	3	3	2	3	2	2	3
<b>4d</b>		Me	CO <sub>2</sub> Et	4	5	5	4	4	5	3	5
<b>5a</b>		H	Br	1	4	4	4	0	4	0	4
<b>1</b>		H	CO <sub>2</sub> Et	1	5	5	4	1	4	1	5
<b>5b</b>		Cl	CO <sub>2</sub> Me	1	4	5	5	0	1	0	4
<b>2</b>		Chlorsulfuron			2	4	5	5	4	4	2

a) The dose of each compound is 40 g a.i./ha.

b) Growth inhibition: 5, more than 90%; 0, less than 5%.

c) a: *Digitaria adscendens*, b: *Cyperus microiria*, c: *Galinsoga ciliate*, d: *Rorippa indica*, e: *Oryza sativa* (rice), f: *Zea mays* (corn), g: *Triticum aestivum* (wheat), h: *Glycine max* (soybean).

Table 3 Preemergence herbicidal activities of pyrazole-5-sulfonylureas in a paddy condition.



No.	Compound						Activity <sup>a, b)</sup>				
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X	Y	Z	a	b	c	d	e <sup>c)</sup>
<b>5c</b>	Me	H	Me	OMe	OMe	CH	2	2	3	4	0
<b>5a</b>	Me	H	Br	OMe	OMe	CH	0	3	4	3	0
<b>5d</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> H	OMe	OMe	CH	0	0	0	0	0
<b>5e</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Me	OMe	OMe	CH	3	4	5	5	0
<b>1</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	3	5	5	5	0
<b>5f</b>	Me	Me	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	4	5	5	5	0
<b>5g</b>	Me	Et	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	2	3	4	5	0
<b>5h</b>	Me	Cl	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	2	4	5	5	0
<b>5i</b>	Me	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	0	0	0	2	0
<b>5j</b>	Me	NO <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	0	1	2	4	1
<b>5k</b>	Me	OMe	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	3	4	5	5	0
<b>5l</b>	Me	CO <sub>2</sub> Et	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	0	0	0	0	0
<b>5m</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Pr	OMe	OMe	CH	0	4	5	5	0
<b>5n</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Bu	OMe	OMe	CH	0	0	0	0	0
<b>5o</b>	Me	H	CONMe <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	0	0	0	0	0
<b>5p</b>	Me	H	SO <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	3	5	4	5	5
<b>5q</b>	Me	H	CN	OMe	OMe	CH	0	0	0	0	0
<b>5r</b>	Me	H	NO <sub>2</sub>	OMe	OMe	CH	0	0	0	0	0
<b>5s</b>	Me	H	COEt	OMe	OMe	CH	1	2	3	3	0
<b>5t</b>	H	H	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	1	4	4	4	1
<b>5u</b>	Et	H	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	1	4	5	5	1
<b>5v</b>	Bu	H	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	0	0	0	0	0
<b>5w</b>	Ph	H	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	CH	0	2	3	4	0
<b>5x</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Et	Me	Me	CH	0	0	0	3	1
<b>5y</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Et	Me	OMe	CH	1	4	4	5	0
<b>5z</b>	Me	H	CO <sub>2</sub> Et	OMe	OMe	N	0	0	0	0	1

a) The dose of each compound is 5 g a.i./ha.

b) Growth inhibition: 5, more than 90%; 0, less than 5%.

c) a: *Echinochloa crus-galli*, b: *Scirpus juncoides*, c: *Monochoria vaginalis*, d: *Rotala indica*, e: *Oryza sativa* (rice).

4位の置換基(R<sup>3</sup>)は低級カルボン酸エステルおよびジメチルスルファモイル基がともに高い活性を示したが、低級カルボン酸エステルの良好なイネ選択性とは対照的に、ジメチルスルファモイル基はまったく選択性を示さなかった。他のヘテロ環上の置換基(X, Y)は、ともにメトキシ基の場合に活性および選択性が最良で、ピリミジン環(Z=CH)をトリアジン環(Z=N)に変えると活性は大幅に低下した。

このようにして確認された水田用除草活性化化合物のなかから、経済性、安全性等を考慮して最終的にピラゾスルフロンエチルが選択された。

### 名称および性状

一般名: ピラゾスルフロンエチル(pyrazosulfuron-ethyl)  
商品名: シリウス® (Sirius®)/水田, アグリーン® (Agreen®)/芝

試験名: NC-311

化学名: Ethyl 5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoysulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

分子式: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S

分子量: 414.40

外 観: 白色結晶性粉末

比 重:  $d_4^{20} = 1.44$

融 点: 181~182°C

蒸気圧:  $1.1 \times 10^{-7}$  mmHg (20°C)

水溶解度:  $1.45 \times 10^{-2}$  g/l (20°C)

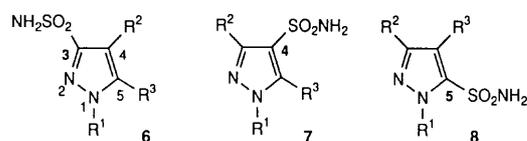
分解係数 (n-オクタノール/水):  $\log P_{ow} = 1.3$

### 合 成

#### 1. 中間体の合成

中間体のピラゾールスルホンアミド誘導体にはスルホンアミド基(スルファモイル基)の置換位置により、3種類の化合物がある (Fig. 3)。その合成に関する報告は少なく、ピラゾール-4-スルホンアミド誘導体 (7) に関して若干の合成例<sup>10,11)</sup>が報告されているほかには、ピラゾール-5-スルホンアミド誘導体 (8) に適用性の限られた1例<sup>12)</sup>が知られているのみであった。また、置換基の種類も合成上の理由からアルキル基、(置換)フェニル基など、単純なものに限られていた。

以上の背景から、任意の位置に種々の置換基の入った中間体スルホンアミドの合成法開発が、本探索研究の最大の



3-Sulfonamides 4-Sulfonamides 5-Sulfonamides

Fig. 3 Pyrazolesulfonamides.

課題となった。

ここでは、ピラゾスルフロンエチルに結びついた5-スルホンアミド誘導体 8 の合成についてまとめる (Fig. 4)。各方法それぞれに特色があり、もっとも適した方法を選択することにより、デザイン上必要な各種 8 の合成が可能となった<sup>13-15)</sup>。

#### 2. ピラゾスルフロンエチルの合成

ピラゾスルフロンエチルの工業的製造法を検討した。中間体のピラゾール-5-スルホンアミド (1-メチル-5-スルファモイルピラゾール-4-カルボン酸エチル: 8a) および最終目的物 1 に分けて検討結果をまとめる<sup>13,14)</sup>。

スルホンアミド 8a は新規化合物であり、前述の方法 (Fig. 4) により合成可能となった。しかしながら、工業的製法としては、収率、製造コストおよび工業化プロセスの面で課題があった。新しい反応ルートの探索も含めて製法検討を行ない、実用的製造ルートを開発したなかから代表的な3ルートについて以下にまとめる (Fig. 5)。

A法は5-アミノピラゾール誘導体 (9) のジアゾ化反応によるクロロスルホニル基の導入である。元来不安定なヘテロ環のジアゾニウム塩の安定化条件を詳細に検討し、工業化可能な方法とした。B法の第1工程は、廃水問題のある銅塩触媒を用いる従来法 (サンドマイヤー反応) に代わって二酸化硫黄を触媒として使用する新規な反応である<sup>16)</sup>。従来法に比べて収率が大幅に向上し、次工程以降の収率も良い。C法は環化反応により直接ピラゾール環の5位に硫黄官能基(ベンジルチオ基)を導入する方法である<sup>17)</sup>。良好な収率で環化が進行し、クロロスルホニル誘導体 (10) への誘導も容易であった。

スルホンアミド 8a からピラゾスルフロンエチルへの合

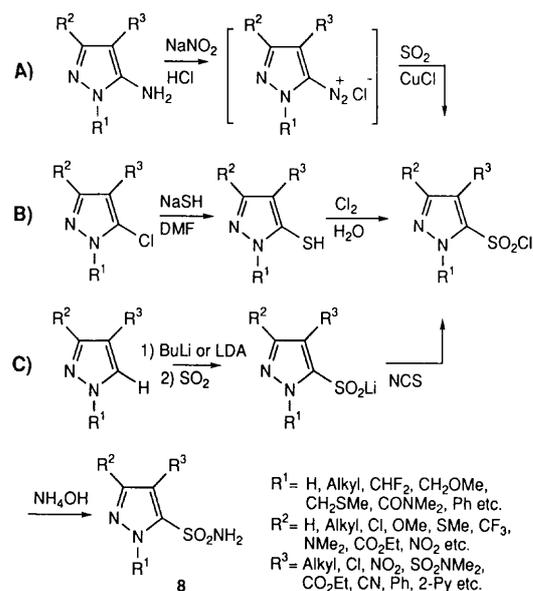


Fig. 4 New synthetic methods for pyrazole-5-sulfonamides.

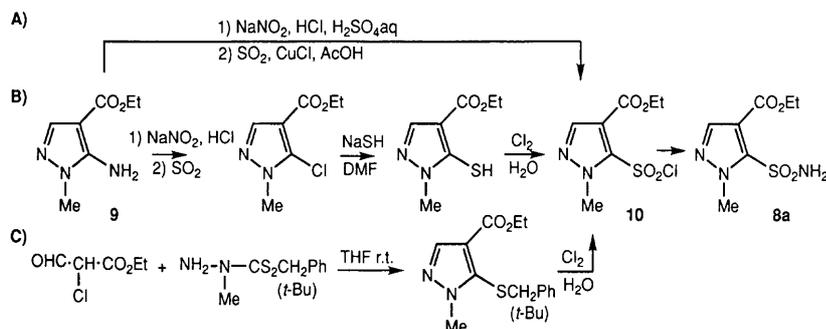
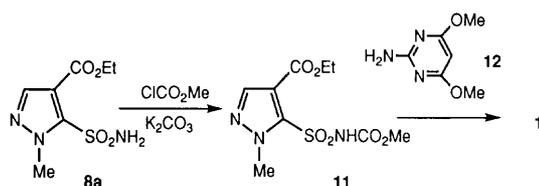
Fig. 5 Synthesis of sulfonamide **8a**.

Fig. 6 New synthetic method for pyrazosulfuron-ethyl.

成では、中間体としてスルホニルカーバメート (**11**) を経由する新しい製法を開発した (Fig. 6)。本法は従来法と比較して有毒なホスゲンを必要とせず、得られるピラゾスルフロンエチルの収率も良い。

### ピラゾスルフロンエチルの除草特性

#### 1. 選択性

ピラゾスルフロンエチルはイネと水田雑草との間に高度選択性を有する。Fig. 7は水耕栽培により、イネと代表的な水田雑草の一つであるミズガヤツリの実生に対するピラゾスルフロンエチルの選択性を検討したものである。イネとミズガヤツリの間には約 300 倍の活性差が確認された。その差は、植物中における解毒反応の差、すなわちピリミジン環メトキシ基の酸化的脱メチル化反応の速度の違いによることがわかっている<sup>18)</sup>。

#### 2. 水稲用除草剤としての適用性

ピラゾスルフロンエチルは、クログワイ、オモダカなどの難防除の多年生雑草を含む、多くの水田雑草に対してきわめて低薬量で優れた殺草効果を発揮する (Table 4)。同時に、ピラゾスルフロンエチルは雑草の発芽前から生育期までの幅広い処理適期幅を有する。温室試験において、ピラゾスルフロンエチルは各種雑草の発芽前処理ではノビエを除き 10 g a.i./ha 以下の薬量で高い効果をあげている。生育期処理においても、その効果はほとんど変っていない<sup>5)</sup>。

ピラゾスルフロンエチルの効果は土壌の種類により異なったが、粘土含量、pH と除草活性の間に相関はみられず、炭素含量との間にある程度の相関が認められた<sup>19)</sup>。

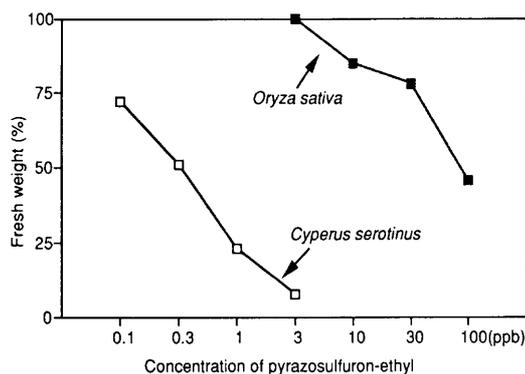
Fig. 7 Selectivity of pyrazosulfuron-ethyl between *Cyperus serotinus* and rice under water culture condition.

Table 4 Herbicidal activities of pyrazosulfuron-ethyl against paddy weeds in greenhouse.

Weed species	$I_{75}$ value (g a.i./ha)	
	Pre	Post
<i>Echinochloa crus-galli</i>	13.0	18.0 (1.5 l) <sup>a)</sup>
<i>Scirpus juncooides</i>	8.3	13.0 (2 l)
<i>Monochoria vaginalis</i>	2.7	2.7 (3-5 l)
<i>Alisma canaliculatum</i>	2.1	1.4 (3-4 l)
<i>Sagittaria pygmaea</i>	1.9	2.7 (2 l)
<i>Cyperus serotinus</i>	0.9	1.9 (3-4 l)
<i>Eleocharis kuroguwai</i>	1.9	7.4 (10-20 cm) <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Leaf stage of each weed.

<sup>b)</sup> Plant height.

一方、移植水稲に対しては、通常既存の多くの除草剤で薬害が発現しやすい漏水条件 (処理後 1 cm×3 日) や浅植え条件 (移植深度 1 cm) で検討した。ピラゾスルフロンエチルは 21 g a.i./ha の処理薬量でもほとんど薬害は認められず、優れた選択性を示した<sup>5)</sup>。

次に、ピラゾスルフロンエチルの水稲用除草剤としての適用性について圃場試験で確認した (Table 5)。ピラゾスルフロンエチルは 20~30 g a.i./ha の処理量で、生育期処理でのノビエに効果がやや低下したものの、その他の供試雑草

Table 5 The field trial of pyrazosulfuron-ethyl (NC-311) for transplanted rice in 1983.

	g a.i./ha	Application timing <sup>a)</sup>	Weed control <sup>b)</sup>						Rice growth(%) <sup>d)</sup>	
			a	b	c	d	e	f <sup>c)</sup>	Plant height	No. of tillers
NC-311	20	+3	98	97	100	100	95	98	104	100
	20	+7	98	100	100	100	98	100	107	96
	30	+3	97	100	100	100	97	100	104	99
	30	+7	98	100	100	100	98	100	104	99
	30	+10	90	93	93	100	95	97	102	101
	30	+15	85	97	97	100	95	97	101	105
Butachlor	1500	+3	98	100	90	100	27	63	106	99
	1500	+7	100	88	43	83	20	70	103	93

<sup>a)</sup> Days after planting.

<sup>b)</sup> Growth inhibition: 0 (no effect)-100 (completely killed).

<sup>c)</sup> a: *Echinochloa crus-galli*, b: *Scirpus juncooides*, c: *Monochoria vaginalis*, d: annual broad-leaf weeds, e: *Sagittaria pygmaea*, f: *Cyperus serotinus*.

<sup>d)</sup> % of hand weeding plots.

すべてにきわめて高い効果を示し、移植水稻への薬害はまったく認められなかった。またメフェナセット、エスプロカルブ、プレチラクロールなどノビエに有効な剤との混合化により、いわゆる一発処理剤としての適用が十分に可能であることも、同時に確認された。ピラゾスルフロネチルは水稻の品種間による感受性の差はほとんどなく、ジャポニカタイプ的水稻に加えインディカタイプにも適用性を有することがマレーシア等の圃場試験によって確認されている<sup>5)</sup>。

### 3. 他分野への適用性

ピラゾスルフロネチルは水稻以外にも麦類や芝類にも選択性を有し、すでに一部の芝には実用化されている。とくに、芝中の難防除なカヤツリグサ科の多年生雑草であるハマズゲやヒメグメに対して卓効を示す。

### 4. 作用機作

ピラゾスルフロネチルは従来のスルホニルウレア剤と同様にバリリン、イソロイシンなどの分岐アミノ酸合成に関与するアセトラクテート合成酵素 (ALS) を阻害する。このことが殺草効果の一次作用点であると推定している。Table 6 にピラゾスルフロネチルの *in vitro* における ALS 阻害活性を示す<sup>7)</sup>。

## 安 全 性

ピラゾスルフロネチル原体の哺乳動物に対する毒性試験の結果を Table 7 に示した。各試験において毒性は非常に低く、普通物に相当した。また、亜急性毒性、慢性毒性、発ガン性、繁殖性、催奇形性、変異原性、一般薬理の各試験においても毒性上問題となる所見は認められなかった<sup>20)</sup>。

ピラゾスルフロネチル原体の有用生物に及ぼす影響試

Table 6 Inhibition of acetolactate synthase extracted from paddy weeds and rice for pyrazosulfuron-ethyl.

Species	I <sub>50</sub> value (nM)
<i>Cyperus serotinus</i>	20.4
<i>Echinochloa crus-galli</i>	16.2
<i>Oryza sativa</i>	13.8

Table 7 Toxicity studies of pyrazosulfuron-ethyl.

Toxicity studies	Animals	Results
Acute oral	Rat	LD <sub>50</sub> (M,F): > 5000 mg/kg
	Mouse	LD <sub>50</sub> (M,F): > 5000 mg/kg
dermal inhalation	Rat	LD <sub>50</sub> (M,F): > 2000 mg/kg
	Rat	LC <sub>50</sub> (M,F): > 3.9 mg/l
Dermal irritation	Rabbit	No irritant
Eye irritation	Rabbit	No irritant
Dermal sensitization	Guinea pig	Negative

M: male, F: female.

験の結果は以下のとおりである。コイ、ヒメダカ、ニジマス、モツゴ、スジエビ、ミジンコの魚介類に対する TLm 値 (48 hr, ミジンコは 3 hr) はすべて 40 ppm 以上であり、魚毒性は非常に低いランクに分類された。また、生物濃縮性も認められなかった。ミツバチ、カイコなどの有用昆虫への影響も認められなかった。マガモおよびウズラに飼料添加で 5 日間連続投与したときの LC<sub>50</sub> 値は 5620 ppm 以上であり、鳥類への影響も観察されなかった。

このようにピラゾスルフロネチルは哺乳動物および各種環境生物に対しきわめて毒性が低く、通常の使用方法では安全性に問題はないと考えられた。

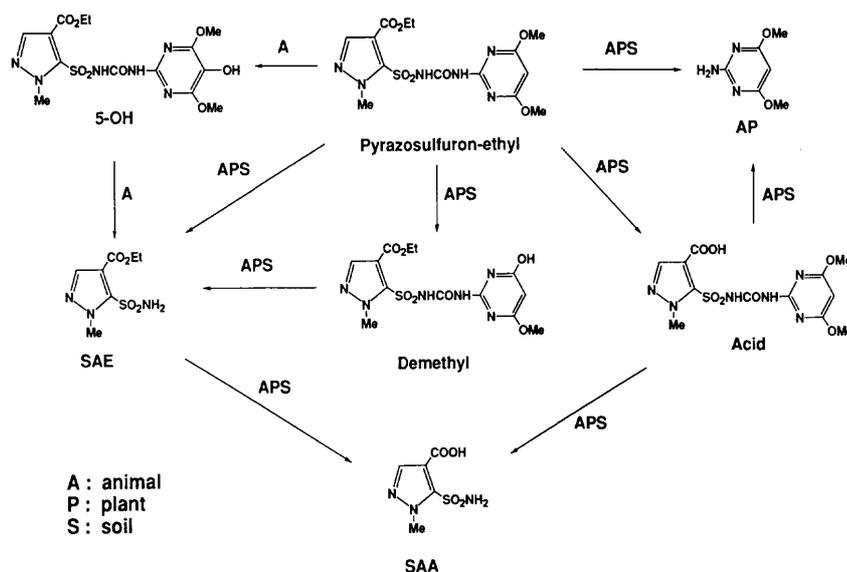


Fig. 8 Proposed metabolic pathways of pyrazosulfuron-ethyl.

### 代謝分解および残留

[ピラゾール-5-<sup>14</sup>C] および [ピリミジン-5-<sup>14</sup>C] の2種類の標識化合物を用いて動物、植物、土壌等における代謝分解を調べた。推定されるおもな代謝分解経路を Fig. 8 に示した。

ピラゾスルフロンのエチルはラットに経口投与された後、親化合物として速やかに吸収された。吸収された後、主として肝で代謝を受け、尿中および胆汁を介して糞中に3日以内にほぼ完全に排泄された。血中放射能濃度の半減期は7~9 hr であり、組織中の放射能も特定組織に残留することなく速やかに消失し、残留性や蓄積性は認められなかった。排泄割合は尿のほうがやや大きかったが、糞中排泄は胆汁に由来しており、吸収率は高いと判断された。糞尿中ではピラゾスルフロンのエチルはほとんど検出されず、主要な代謝反応はピリミジン環メトキシ基の脱メチル化 (Demethyl) であった。他にピリミジン環5位の水酸化 (5-OH)、カルボン酸エステルの加水分解 (Acid) および尿素結合の加水分解 (SAE, SAA, AP) などがみられた<sup>21)</sup>。

水稲においても根部吸収後、速やかにピリミジン環メトキシ基の脱メチル化を受けて代謝された。圃場試験における残留試験の結果、玄米中のピラゾスルフロンのエチルおよび代謝物 (Demethyl, Acid, SAE, SAA, AP) の残留値は検出限界 (5 ppb) 以下であった<sup>22)</sup>。

土壌においてピラゾスルフロンのエチルは半減期15日以内で減少し、主代謝反応は5位水酸化以外はラットと同様であった。処理放射能の多くは土壌結合性残渣となり、一部は炭酸ガスに無機化された。ピラゾスルフロンのエチルの光分解性は小さかったが、田面水、河川水中では主として尿素結合の開裂により分解された。

圃場における水稲、土壌、田面水、河川水の残留試験の結果、安全性データと照合してとくに問題となる分析値はなく、実用面でも安全であることが確認された。

### おわりに

ピラゾスルフロンのエチルはきわめて低薬量で広範囲の水田雑草に高い効果を示し、なおかつ水稲に対する高い安全性を有する剤である。

したがって、わが国においては水田用除草剤分野の主流となっている一発剤の基幹剤として使用することができる。すでにノビエに有効な除草剤を組み合わせた6剤が実用化され、また現在も種々の混合剤の開発研究が実施されている。さらにはピラゾスルフロンのエチルは移植水稲に加え、直播水稲にも顕著な選択性を有することから、日本および海外の広範な地域の水稲栽培への適用が可能であり、生産性の向上に大いに貢献することが期待できる。

ピラゾスルフロンのエチルは合成および生物評価担当者のためまね創意工夫や密接な連携により見いだされた。さらにピラゾスルフロンのエチルを実用化できたのは、研究開発に携わった関係者の一体となった努力の成果である。今後もピラゾスルフロンのエチルがさらに農業生産の向上に寄与できるようにフォロー研究を進めていくとともに、次の新農薬創製にむけて研究開発に取り組んでいく。

最後に、このピラゾスルフロンのエチルの開発上市にあたり、ご指導とご支援を賜りました、国立および公立の諸先生ならびに日本植物調節剤研究協会に対して、この場をかりてお礼申し上げます。

## 引用文献

- 1) G. Levitt, H. L. Ploeg, R. C. Weigel & D. J. Fitzgerald: *J. Agric. Food Chem.* **29**, 416 (1981)
- 2) G. Levitt: "Pesticide Chemistry, Human Welfare and the Environment," ed. by J. Miyamoto & P. C. Kearney, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford, pp. 243-250, 1983
- 3) S. Yamamoto, T. Sato, Y. Iwasawa, F. Suzuki, T. Ikai, K. Suzuki & T. Nawamaki: *J. Pesticide Sci.* **15**, 531 (1990)
- 4) S. Yamamoto, T. Sato, Y. Iwasawa, T. Ikai, K. Suzuki & T. Nawamaki: Abstr.; 6th IUPAC Int. Congr. Pestic. Chem., Ottawa, 1B-08, 1986
- 5) K. Suzuki, T. Nawamaki, S. Watanabe & T. Ikai: Proc.; 11th Asian-Pacific Weed Sci. Conf., Taipei, p. 461, 1987
- 6) 猪飼 隆・鈴木宏一・縄巻 勤・渡辺重臣・山本 進・佐藤敏明: 雑草研究 **32** (別号), 29 (1987)
- 7) K. Suzuki, S. Watanabe, Y. Shirai, T. Endo & H. Hirata: Proc.; 12th Asian-Pacific Weed Sci. Conf., Seoul, p. 141, 1989
- 8) K. Suzuki, T. Nawamaki, S. Watanabe, S. Yamamoto, T. Sato & K. Morimoto: Proc.; Brighton Crop Prot. Conf. Weeds, Vol. 1, p. 31, 1991
- 9) S. Yamamoto, T. Sato, M. Morimoto & T. Nawamaki: "Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III: ACS Symposium Series No. 504," ed. by D. R. Baker, American Chemical Society, Washington, D.C., p. 34, 1992
- 10) R. J. Cremlyn, F. J. Swinbourne & K. M. Yung: *J. Heterocycl. Chem.* **18**, 997 (1981)
- 11) R. J. Alabaster & W. J. Barry: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 428 (1976)
- 12) 田中共生: 薬学雑誌 **19**, 393 (1971)
- 13) 山本 進・鈴木文夫・岩沢義博・佐藤敏明: 有合化 **52**, 19 (1994)
- 14) 佐藤敏明・森本勝之・山本 進: 第53回有機合成シンポジウム講演要旨集, p. 17, 1988
- 15) S. Yamamoto, T. Sato, K. Morimoto & K. Makino: *J. Heterocycl. Chem.* **28**, 1849 (1991)
- 16) S. Yamamoto, K. Morimoto & T. Sato: *J. Heterocycl. Chem.* **28**, 1545 (1991)
- 17) 山本 進・大屋栄一・佐藤敏明・森本勝之 (日産化学工業): 特開昭 61-109771 (1986)
- 18) K. Suzuki, T. Nawamaki, H. Hirata & T. Ikai: Proc.; 11th Int. Congr. Plant Prot., Manila, p. 207, 1987
- 19) 鈴木宏一・縄巻 勤・渡辺重臣・猪飼 隆: 雑草研究 **33** (別号), 53 (1988)
- 20) 齊藤俊治: 農薬時報 (臨時増刊), **383**号, 18 (1990)
- 21) 小川和雅・鬼塚 博・若林 猛・小口寿彦・平田博明: 日本農薬学会第21回大会講演要旨集, A105, 1996
- 22) 平田博明・黒須和秋・藤田佳子・神岡芳美・高野 順: 日本農薬学会第16回大会講演要旨集, C101, 1991

## 略歴

山本 進

生年月日: 1947年10月18日

最終学歴: 群馬大学工学部合成化学科

趣味: 音楽, 園芸

縄巻 勤

生年月日: 1955年10月13日

最終学歴: 静岡大学大学院農学研究所修士課程

趣味: スポーツ観戦, 将棋

若林 猛

生年月日: 1954年2月5日

最終学歴: 九州大学大学院農学研究所修士課程

趣味: テニス, 旅行

葛西 豊

生年月日: 1947年2月7日

最終学歴: 東京理科大学理学部化学科

趣味: 家庭菜園

## Society Awards 1996

(on prominent achievement)

Development of a New Rice Herbicide,  
Pyrazosulfuron-ethyl

## INTRODUCTION

Pyrazosulfuron-ethyl is a new rice herbicide. This herbicide is highly effective for controlling paddy weeds, especially annual and perennial broad-leaf weeds and sedges, without phytotoxicity to rice. Combination of low application rates and excellent toxicological profiles makes this compound attractive from an environmental view point.

Pyrazosulfuron-ethyl is used in 18 countries as of 1995

after commercialization in Japan in 1990.

This report describes a short history of its discovery, synthesis, herbicidal activities and safety.

## DISCOVERY OF PYRAZOSULFURON-ETHYL

Our target of research was to develop new herbicides with both mammalian and environmental safety and excellent herbicidal activities. Sulfonylurea herbicides were selected as a lead compound for our research because of their promising characteristics such as high

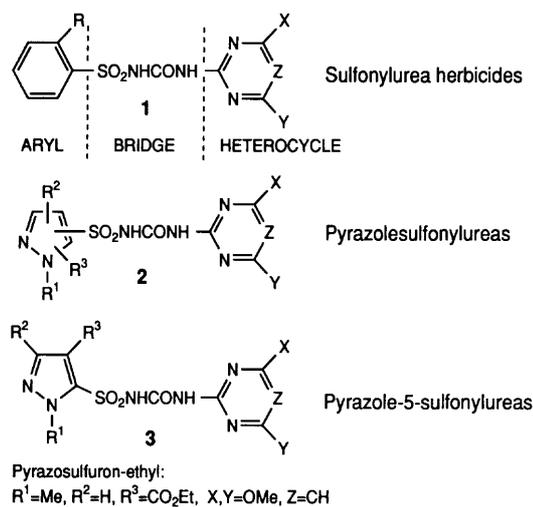


Fig. 1 Development of pyrazolesulfonylurea herbicides.

herbicidal activities and low toxicities to mammal.

The sulfonylurea herbicides **1** consist of three major parts in the structure, *i.e.* aryl, bridge and heterocycle parts. In the aryl part, various heterocycles were introduced to **1** to examine their herbicidal activities. Some of the compounds having a pyrazole ring as the aryl part (pyrazolesulfonylureas: **2**) showed higher activities. Then, we extensively investigated a series of compounds **2** and found that several compounds, in which the sulfonylurea bridge was bound to the 5-position of the pyrazole ring (pyrazole-5-sulfonylureas: **3**), had selectivity to rice plants in paddy weeds. Further evaluation under a paddy condition on a series of compounds **3** was carried out in order to find out a paddy rice herbicide.<sup>1)</sup> By optimization, pyrazosulfuron-ethyl was finally selected to be developed as a rice herbicide (Fig. 1).

## CHEMICAL AND PHYSICAL PROPERTIES

Common name: Pyrazosulfuron-ethyl

Commercial name: Sirius® (for rice), Agreen® (for turf)

Experimental name: NC-311

Chemical name: Ethyl 5-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylcarbamoylsulfamoyl)-1-methylpyrazole-4-carboxylate

Molecular formula:  $C_{14}H_{18}N_6O_7S$

Molecular weight: 414.40

Physical state: White crystalline powder

Specific gravity:  $d_4^{20} = 1.44$

Melting point: 181–182°C

Vapor pressure:  $1.1 \times 10^{-7}$  mmHg (20°C)

Solubility (water):  $1.45 \times 10^{-2}$  g/l (20°C)

Partition coefficient:  $\log P_{ow} = 1.3$  (*n*-octanol/water)

## SYNTHESIS

There were very few reports on synthesis of pyrazolesulfonamides which were the key intermediates for the compounds **2**. Three new methods<sup>2)</sup> were devel-

Table 1 Herbicidal activities of pyrazosulfuron-ethyl against paddy weeds in greenhouse.

Weed species	$I_{75}$ value (g a.i./ha)	
	Pre	Post
<i>Echinochloa crus-galli</i>	13.0	18.0 (1.5 l) <sup>a)</sup>
<i>Scirpus juncooides</i>	8.3	13.0 (2 l)
<i>Monochoria vaginalis</i>	2.7	2.7 (3–5 l)
<i>Alisma canaliculatum</i>	2.1	1.4 (3–4 l)
<i>Sagittaria pygmaea</i>	1.9	2.7 (2 l)
<i>Cyperus serotinus</i>	0.9	1.9 (3–4 l)
<i>Eleocharis kuroguwai</i>	1.9	7.4 (10–20 cm) <sup>b)</sup>

a) Leaf stage of each weed.

b) Plant height.

Table 2 Toxicity studies of pyrazosulfuron-ethyl.

Toxicity studies	Animals	Results
Acute oral	Rat	LD <sub>50</sub> (M,F): > 5000 mg/kg
	Mouse	LD <sub>50</sub> (M,F): > 5000 mg/kg
dermal	Rat	LD <sub>50</sub> (M,F): > 2000 mg/kg
	Rat	LC <sub>50</sub> (M,F): > 3.9 mg/l
Dermal irritation	Rabbit	No irritant
Eye irritation	Rabbit	No irritant
Dermal sensitization	Guinea pig	Negative

M: male, F: female.

oped for the synthesis of pyrazole-5-sulfonamides, as the key intermediates for the compounds **3**. The new methods made it possible to design and synthesize various compounds **3** and led to discover pyrazosulfuron-ethyl.

In investigating a manufacturing process of pyrazosulfuron-ethyl,<sup>2)</sup> six new practical synthetic routes for the intermediate sulfonamide and a new industrial process for pyrazosulfuron-ethyl from the sulfonamide were developed.

## HERBICIDAL ACTIVITIES

Pyrazosulfuron-ethyl shows extremely high activities against annual and perennial broad-leaf weeds and sedges with pre and post emergence applications. The dosage for 75% control against paddy weeds including *Echinochloa crus-galli* was less than 18 g a.i./ha in greenhouse tests (Table 1). Pyrazosulfuron-ethyl was very safe to transplanted rice at 21 g a.i./ha even under water leaching and shallow planting conditions.<sup>3)</sup>

In field trials in Japan, pyrazosulfuron-ethyl at the rate of 20–30 g a.i./ha resulted in excellent control of most weed species with no phytotoxicity to transplanted rice at various application timings.<sup>4)</sup>

Pyrazosulfuron-ethyl is also selective to wheat and some kinds of turf.

## MODE OF ACTION

Pyrazosulfuron-ethyl, like other sulfonylurea herbi-

cides, inhibits plant enzyme acetolactate synthase involved in branched-chain amino acid biosynthesis.

### SAFETY

Toxicity of pyrazosulfuron-ethyl on mammal was very low (Table 2). Pyrazosulfuron-ethyl did not show mutagenic, teratogenic, reproductive and oncogenic effects. Pyrazosulfuron-ethyl showed low or negligible toxicity to fish, birds and beneficial insects.

The metabolism studies were carried out with two types of  $^{14}\text{C}$ -labeled pyrazosulfuron-ethyl. In rat, administered pyrazosulfuron-ethyl was absorbed rapidly, and almost of all the dosed  $^{14}\text{C}$  was excreted into urine and feces within three days. In rice plant, pyrazosulfuron-ethyl was deactivated by the oxidative demethylation of the methoxy group in the pyrimidine moiety. In soil, pyrazosulfuron-ethyl gradually

degraded, and was finally mineralized to  $\text{CO}_2$ . In the field studies using non-radiolabeled pyrazosulfuron-ethyl, the residue levels were very low in rice grain and paddy field soil. Thus, pyrazosulfuron-ethyl is considered to be safe, and has a minimal impact on the environment.

### REFERENCES

- 1) S. Yamamoto, T. Sato, Y. Iwasawa, F. Suzuki, T. Ikai, K. Suzuki & T. Nawamaki: *J. Pesticide Sci.* **15**, 531 (1990)
- 2) S. Yamamoto, F. Suzuki, Y. Iwasawa & T. Sato: *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **52**, 19 (1994)
- 3) K. Suzuki, T. Nawamaki, S. Watanabe & T. Ikai: Proc.; 11th Aisian-Pacific Weed Sci. Conf., Taipei, p. 461, 1987
- 4) T. Ikai, K. Suzuki, T. Nawamaki, S. Watanabe, S. Yamamoto & T. Sato: *Weed Res., Jpn.* **32** (Suppl.), 29 (1987)