

## 学会賞受賞論文

(奨励賞)

## 除草剤ベンゾビシクロンの創製と開発

小松原 憲一, 関野 景介\*, 山田 祐司, 小柳 弘, 中原 志郎

株式会社 エス・ディー・エス バイオテック

(平成 21 年 2 月 20 日受理)

Keywords: benzobicyclon, bicyclooctane, HPPD, *Scirpus juncooides*, environmental fate.

## はじめに

ベンゾビシクロン (Fig. 1) は, (株) エス・ディー・エス バイオテックにおいて発見・開発された新規な白化型水稻用除草剤であり<sup>1)</sup>, 1994 年からの (財) 日本植物調節剤研究協会における公的試験を経て, 2001 年 4 月 26 日に単剤をはじめ, 各種混合剤の農業登録を取得し, 数種の混合剤の開発・販売がなお進行中である。

本剤の創製にあたっては, 研究開発当初より, 1) 水稻に対する高い安全性, 2) 環境負荷の低減化 (低薬量化, 河川への流亡や地下水汚染を防止する物性の付与), 3) 魚・哺乳類に対する高い安全性, 4) 労働負荷の低減化 (幅広い殺草スペクトラムと処理適期, 長期間の残効性の付与) を重視した。

最適化合物として選抜したベンゾビシクロンは, 特徴的なビシクロオクタン環構造とフェニルチオエーテル構造を持ち, 酵素阻害上の活性本体を適切に放出する化学的徐放化特性を持つことにより, 畑用除草剤として研究開発が進められていたベンゾイルシクロヘキサジオン系化合物に対し, イネ-雑草間の選択性の飛躍的増大, 水溶解度の大幅な低下と強い土壌吸着性による下方移行性の改善, 水田系外への流亡の防止が図られた。さらには, 本剤の人畜毒性は普通物に相当し, 魚毒性も A 類である (Table 1)。

加えて, 幅広い殺草スペクトラムと水田における重要防除雑草であり, これまで長期間の防除が困難であったカヤツリグサ科のホタルイ類に特化した除草効果を示し, 広い処理適期幅と除草効果の長期持続性を最大の特長としている。また, 近年増加が認められているスルホニルウレア系除草剤 (SU 剤) 抵抗性雑草の対策剤としてもその有用性を見出し, 抵抗性雑草の脅威を低減化させるなど, 市場

ニーズに合致した特性を提供しうるものである。

本論では, ベンゾビシクロンの創製, 工業的製造法, 作用機作, 生物学的特性, 代謝・環境挙動に関し紹介すると共に, 現在までの開発状況に関して述べる。

## 1. 研究の経緯 (ベンゾビシクロンの創製)

ベンゾビシクロンが初めて合成されたのは 1992 年であり, その探索研究の着手はさらに 1988 年末までさかのぼる。

当時は, 欧米においてベンゾイルシクロヘキサジオン系化合物の sulcotrione の開発が Zeneca 社より進んでいる状況にあり, 本系統化合物に関する数多くの特許出願が各社よりなされていた。

水稻用除草剤の研究開発に注力していた当社は, 本系統化合物の水稻適用への変換を模索していたが, 特許情報より得られる構造活性相関は畑用途に限定したものであることは明らかであり, 水稻適用への変換を考えた場合, これらの知見が全く不十分である点, イネに対する選択性が全く欠如している点, 高い水溶解度と土壌移行性が問題であることが次第に明らかとなってきた。

当時, 日本では高性能な SU 剤が続々と上市され, さらに次世代型の高性能ノビエ剤の開発が始まっている状況下にあったが, 新しい骨格・作用性の剤であることと, 基礎活性の強さから, 敢えてイネ選択性の付与 (水稻適用へ

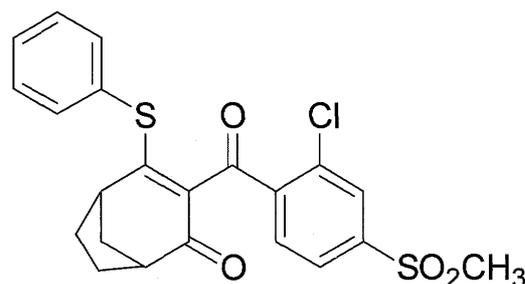


Fig. 1. Chemical structure of benzobicyclon.

\* 〒 300-2646 茨城県つくば市緑ヶ原 2-1

E-mail: keisuke\_sekino@sdsbio.co.jp

© Pesticide Science Society of Japan

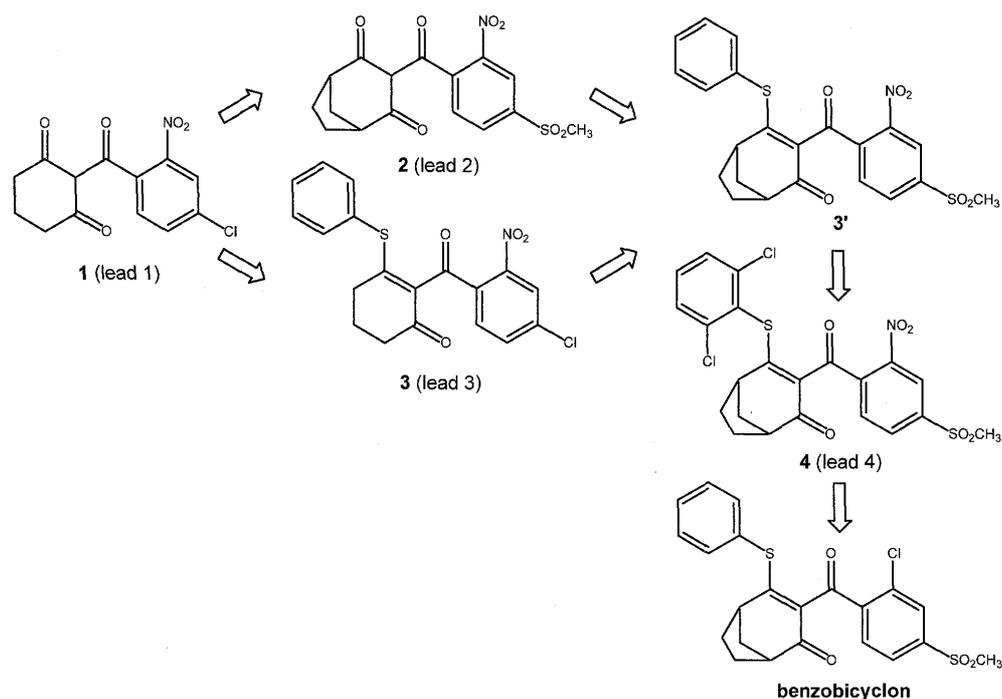
**Table 1.** Physicochemical and toxicology of benzobicyclon

Physicochemical properties		
Common name:	benzobicyclon	
Experimental name:	SB-500	
Chemical name:	3-(2-chloro-4-mesylbenzoyl)-2-phenylthiobicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-one	
Mol. formula:	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	
Mol. weight:	447.0	
Appearance:	Yellowish crystals	
Melting point:	187.3°C	
Water solubility:	0.052 ppm (20°C)	
Vapor pressure:	<5.6×10 <sup>-5</sup> Pa (25°C)	
Toxicology		
Acute oral:	rat (male, female)	LD <sub>50</sub> >5000 mg/kg
	mouse (male, female)	LD <sub>50</sub> >5000 mg/kg
Acute dermal:	rat (male, female)	LD <sub>50</sub> >2000 mg/kg
Fish toxicity:	carp	LC <sub>50</sub> (48 hr)>10 ppm
	daphnia	LC <sub>50</sub> (3 hr)>1 ppm
ADI:	0.034 mg/kg/day	

の変換)という課題に取り組むこととした。

はじめに、ベンゾイルシクロヘキサジオン系化合物群の特性を把握する観点から、最もシンプルで高活性な2-ニトロ-4-クロロベンゾイルの1,3-シクロヘキサジオン(1)を第1リード(Fig. 2)として、ジオン部分、ベンゾイル部分を種々変換・組み合わせた化合物を合成し評価を行っ

た。この段階では、本質的なイネ選択性を有する化合物は見出せなかったが、シクロヘキサン部をバイサイクリックとした化合物の一部にわずかながらの選択性と土壌移行性の改善が見出され、バイサイクリックで2-ニトロ-4-メチルスルホニルの化合物(2)を第2リードとして選抜した。また、この段階で以後の研究に重要な知見となったベンゼン

**Fig. 2.** Lead optimization converging into benzobicyclon.

環部の置換様式に関する以下の構造活性相関が明らかとなった。

- ① 2, 4位の電子吸引性基が効果を向上させる。
- ② 5, 6-位への置換基導入は効果を低下させる。
- ③ 3-位への置換基導入はウリカワ等への活性の変化が見られる。

次に、トリケトン構造に起因する高い水溶解度と土壌移行性の改善を目指し、カルボニル基の修飾を検討した。ここでは、第2リードとしたバイサイクリック環ではなく、よりシンプルなシクロヘキサン環をモデルにカルボニル酸素原子を介した置換基導入、アミノ誘導体、両カルボニル基のビスエノール誘導体、ベンゾイル部のカルボニル基とのヘテロ環縮合体を検討したが、いずれも容易に加水分解して性能の改善が認められないか、化合物としては安定なもの除草活性が著しく低下した。しかしながら、唯一、土壌移行性の改善が見られた化合物として硫黄原子を介したカルボニル基のマスキング、とりわけ、フェニルチオエノールエーテルとした化合物(3)が選抜され、これを第3リードとした。

第2, 第3リードの知見を組み合わせ、第2リードのカルボニル基をフェニルチオエノールエーテルでマスキングした化合物(3')は予想に反して選択幅や物性(土壌移行性と水溶解度)の大幅な改善が認められなかった。一方、チオフェノール部分のベンゼン環2, 6位に置換基を導入した化合物(4)は除草効果(残効)面で不十分ではあったものの、選択幅、物性に大幅な改善が見られ、これを第4リードとした。

この頃から、屋外とりわけ自社圃場を利用した生物検定

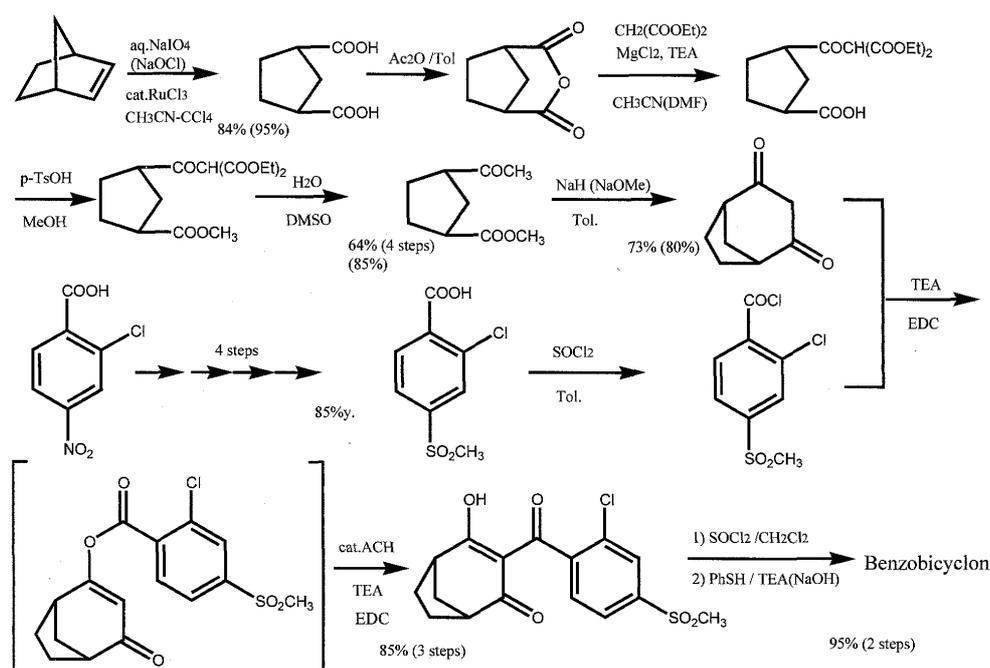
が並行して行われたが、ベンゾイル部オルト位ニトロ基の光不安定さに起因した残効不足が見出されてきた。そこで、第2リード検討時に見出されていた塩素原子に変換することで残効性の改善は認められたものの、薬量低下面では依然として満足する化合物が得られない状況にあった。

当初、チオフェニル部分の加水分解を抑制する目的でベンゼン環2, 6-位へ置換基を導入していたが、実は立体障害よりも分子全体の物性面が総合的な生物活性には重要であり、無置換のチオフェニル基でマスキングした化合物、すなわちベンゾビスシクロンが選択幅、物性面、除草活性、残効面共に良好な性能を発揮することが判明し、その他各種毒性試験や製造コスト的観点をも含めた総合的な判断により、最終的な開発候補剤として選抜した<sup>2, 3)</sup>。

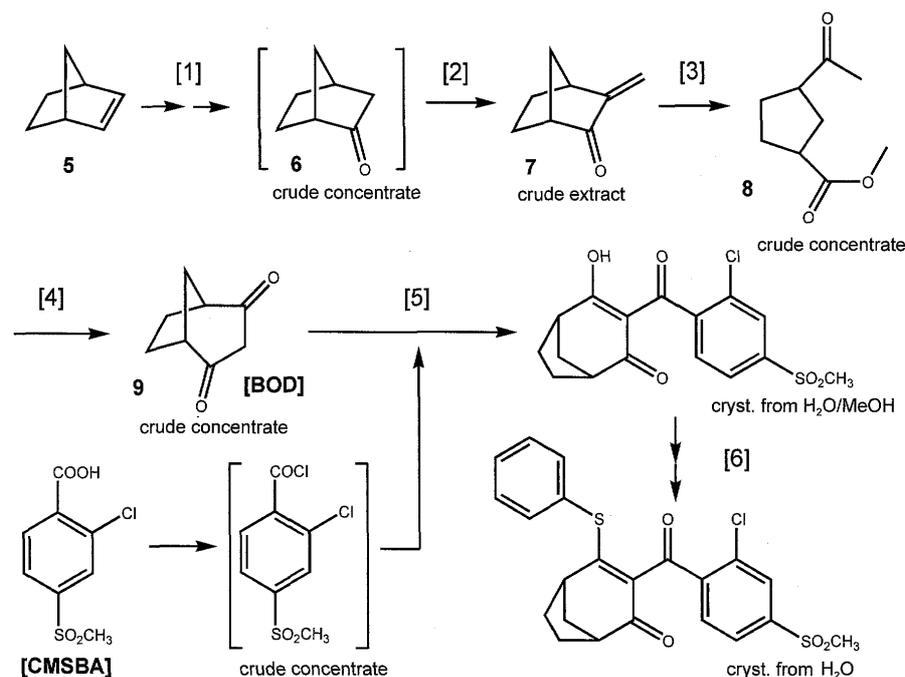
以上のごとく、シクロヘキサン部の構造、ベンゾイル部の置換様式、カルボニル基の修飾様式の3要素がピンポイントで組み合わせられベンゾビスシクロンに至ったとも言え、実に探索開始から3年半が経過していた。

## 2. 工業的製造法

ベンゾビスシクロンの初期実験室的合成法をScheme 1に示した。基本的には、サイクリックなジケトン部の合成、ベンゾイル部の合成、およびそれらのカップリングとカルボニル基のマスキングからなっているが、10段階以上の反応工程を要する長工程であり、アセトニトリルや四塩化炭素、DMSO等の工業的には好ましくない溶剤を使用している点、各中間体の単離を要すること、ノルボルネンから1炭素増炭するために炭素源を7つも使うなど原子効率の悪い製法であった。



Scheme 1. Primary (lab-) synthetic route to benzobicyclon.



Scheme 2. Outline of the benzobicyclon manufacturing process.

ジケトン部とベンゾイル部のカップリングは、エノールエステルの転移反応によりトリケトンを得る方法で合成していたが、工業的な製造を考えた場合、特許上の問題から使用は断念せざるを得なかった。

ベンゾビシクロンの工業化にあたっては、技術面のみならずコスト面、権利関係を含めた種々の調査、検討を行い、最終的に、ビルディングブロックの一つであるベンゾイル部（2-クロロ-4-メシル安息香酸；CMSBA）は、sulcotrioneと同一のパーツであることから、アウトソースする事とし、短工程でジケトン部であるビシクロ[3.2.1]オクタン-2,4-ジオン（BOD）を製造するルートを開発することと、他社特許に抵触しないBODとCMSBAのカップリング反応を開発することが課題として認識された。

ベンゾビシクロンの工業的製造法をScheme 2に示した。効率的なBOD合成ルートに関しては種々検討を重ねたが、最終的には、ノルボルネン（5）から容易に変換可能なノルカンファー（6）を経て、増炭、酸化的開裂、縮合環化する経路を選択した。すなわち、ノルカンファーに対し、1炭素源として安価なホルマリンを使用してメチレンノルカンファー（7）を調製<sup>4)</sup>、さらに過酸化水素水を用いたBaeyer-Villiger酸化反応と同時エステル化によってケトエステル体（8）を得ることができ<sup>5)</sup>、その後の塩基による縮合環化により目的とするBOD（9）を得ることができた。

次に、BODとCMSBAのカップリング反応に関しては、特許の制約から逃れる方法を種々検討したが、有効な代替方法は容易には見出せなかった。そこで、種々のルイス酸を種々の反応条件で組み合わせた膨大な検討を詳細に解析

した結果、唯一、塩化アルミニウムを用いた場合、CMSBAの酸クロリドによりBODの2位のC-アシル化が進行することを見出し、課題を達成するに至った<sup>6, 7)</sup>。

以上のごとく、確立したプロセスは、安価な原材料を用いた基本6工程からなり、全工程を通じて特別な設備や条件等を必要としない、また最終2工程を除き、全ての中間体は粗抽出液または粗濃縮液として次工程に使用できるなど取扱いも簡略化され、最終原体の高品質・安定生産を可能とした。

### 3. 作用機作

ベンゾビシクロンは感受性雑草に明瞭な白化症状を発現させ、特にこの白化症状は、薬剤処理後に進展してくる新葉に対し明瞭に認められる。

一般的に白化型の除草剤は、主に光合成色素のカロテノイドの生合成系に作用し、その含量を低下させることが作用発現の引き金と考えられており、これらにはカロテノイド生合成を直接阻害するタイプと間接的に阻害するタイプが知られている<sup>8)</sup>。

前者は、カロテノイド生合成系のフィトエン以降の脱水素（不飽和化）反応に直接作用する除草剤であり、主にフィトエンからフィトフルエン、 $\zeta$ -カロテンへの反応を触媒する phytoene desaturase (PDS) 阻害剤が除草剤として知られている。

ベンゾビシクロンの作用機作研究も様々な角度から一次作用点の解明を試みたが、白化型の作用性から必然的に光合成色素生合成系とりわけ、カロテノイド生合成系に集中

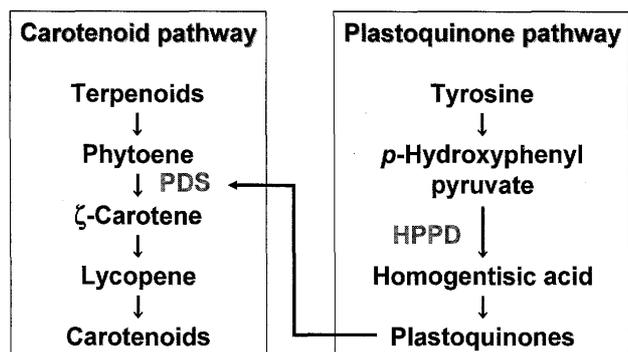


Fig. 3. Carotenoid and plastoquinone biosynthetic pathway.

した検討を行った。

まず始めに、光合成色素含有量の変化を検討した結果、ベンゾビシクロン濃度に依存したカロテノイド含量の減少とフィトエンの蓄積が見られたため、PDSの阻害活性を検討したが、直接の阻害活性は認められなかった。

一方で、PDSの不飽和化反応の際に放出される水素の受容体としてプラストキノンの関与が実証されるようになってきた (Fig. 3)。すなわち、プラストキノンの欠乏は結果として間接的にPDS作用を阻害し、フィトエンを蓄積させると考えられるようになってきた。また、当時は、開発が先行していた畑用白化型除草剤の sulcotrione や isoxaflutole がプラストキノン生合成経路上の *p*-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) を阻害することが明らかになってきており、類似構造を有するベンゾビシクロンにおいても阻害活性を検討することとした。

まず始めに最も簡便な方法であるウキクサの白化回復試験において、HPPDの産物であるホモゲンチジン酸を添加した場合のみにおいて白化症状が発現しなかったことから、ベンゾビシクロンのHPPD阻害を強く示唆する結果が得られた。そこで、次に *in vitro* 系におけるHPPD阻害活性に関

し検討を行うこととした。植物型のHPPDに関しては、当時、ニンジンにおける塩基配列が公開<sup>9)</sup>されたばかりであったため、これを利用し、大腸菌を用いたニンジン由来の活性型HPPDの大量発現系を構築し、阻害活性を検討したところ、ベンゾビシクロンには十分な阻害活性が認められなかった。

一方、同時進行で実施していた代謝研究からは、ベンゾビシクロンの代謝物(8種類)が同定されつつあり、これら全ての代謝物に関してHPPDの阻害活性を検討したところ、ベンゾビシクロンのフェニルチオ基の加水分解により生成する加水分解体のみが sulcotrione と同等 ( $IC_{50}$  87 nM) の強い阻害活性が認められた。

以上の結果から、ベンゾビシクロンは植物中あるいは田面水、水田土壤中で代謝された加水分解体として感受性雑草のHPPDを阻害して白化活性を示すことが明らかとなった。すなわち、酵素阻害上の活性本体は、ベンゾビシクロン加水分解体であり、ベンゾビシクロンは化学的な徐放化特性を有し、加水分解体の放出を適切にコントロールした除草剤であることが明らかとなった<sup>10)</sup>。

#### 4. 水稲用除草剤としての作用特性

ベンゾビシクロンは、単剤の標準薬量である 300 g a.i./ha、混合剤の標準薬量である 200 g a.i./ha の薬量で、イネ-雑草間の選択性が極めて高く、雑草の発生前からノビエの1葉期までの適用範囲において、水田雑草のノビエ、コナギ、アゼナ類を始めとする一年生広葉雑草、イヌホタルイ、ミズガヤツリ等のカヤツリグサ科雑草等の幅広い草種に対し有効であることが、公的試験を始めとする種々の試験において認められている (Table 2)。

特に、水田の重要防除雑草であり、これまで長期間の防除が困難であったイヌホタルイに特化した除草効果を示し、殺草速度は比較的遅効的ではあるものの、発生前から5葉

Table 2. Herbicidal spectrum and rice crop injury of benzobicyclon

Application timing <sup>a)</sup>	Dose (g a.i./ha)	Herbicidal activity <sup>b)</sup>						Injury <sup>b)</sup>
		Ec <sup>c)</sup>	Sj <sup>d)</sup>	Mv <sup>e)</sup>	Ld <sup>f)</sup>	Cs <sup>g)</sup>	Sp <sup>h)</sup>	Os <sup>i)</sup>
pre-emergence (+0)	200	97	99	99	98	90	70	0
	300	99	100	100	100	95	80	0
	600	100	100	100	100	99	90	5
1 L (+7)	200	90	99	95	90	85	55	0
	300	95	99	97	93	93	70	0
	600	100	100	100	97	97	80	0

<sup>a)</sup> Parentheses show the days after transplantation of rice. <sup>b)</sup> Forty days after application. Rating scale, 0% (no weed control or crop injury)–100% (complete inhibition). <sup>c)</sup> Ec, *Echinochloa crus-galli*; <sup>d)</sup> Sj, *Scirpus juncooides*; <sup>e)</sup> Mv, *Monochoria vaginalis*; <sup>f)</sup> Ld, *Lindernia dubia* var. *dubia*; <sup>g)</sup> Cs, *Cyperus serotinus*; <sup>h)</sup> Sp, *Sagittaria pygmaea*; <sup>i)</sup> Os, *Oryza sativa* cv. Koshihikari.

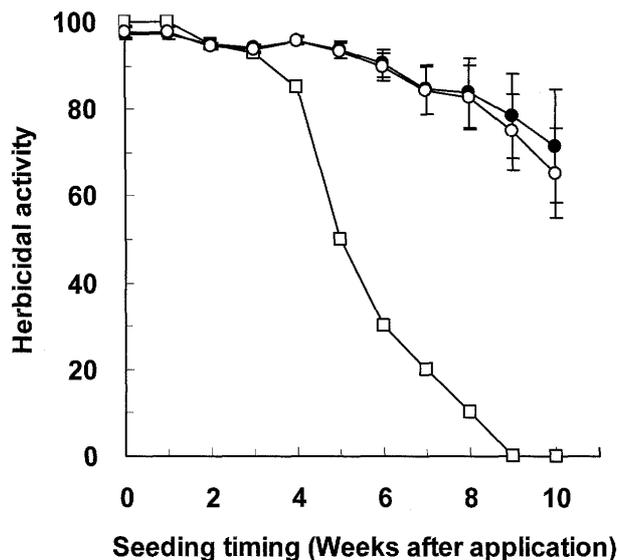


Fig. 4. Residual activity of benzobicyclon against *Scirpus japonicus* at doses of 200 g a.i./ha (○) and 300 g a.i./ha (●). Vertical bars represent  $\pm$ S.E. Open rectangle (□) represents reference *Scirpus* herbicide (1800 g a.i./ha).

期の個体までの幅広い処理適期で極大の除草効果を示すと共に、処理後8週間程度の長期持続性(残効性)を示すことを最大の特長としている(Fig. 4)。さらには、イヌホタルイの発生してくる土壌深度(表層~3 cm深度)や土壌種(埴壤土, 壤土, 軽埴土, 砂壤土, 重埴土)における除草効果変動もほとんど認められず, 極大の除草効果を示した<sup>11, 12)</sup>。

移植水稻に対しては, 浅植え, 移植直後の倍量薬量(600 g a.i./ha)処理において, 軽微な葉害が認められる程度で, それ以外の条件では, 移植深度, 処理時期に関わらず, 極めて安全性が高かった。さらには, 現時点で11種の混合剤が直播水稻への登録を有し, 実売されていることから明らかなように, 直播水稻に対しても高い安全性を有している。また, 省力的な雑草防除手段である田植同時処理技術にも十分適用可能な性能を有している。

ベンゾビシクロンの開発が始まって間もなく, 各地でSU剤に抵抗性を獲得した雑草が報告されるようになってきた。当時, 開発中のベンゾビシクロンは, 幅広い殺草スペクトラムを有する高性能なホタルイ剤として広く認知されつつあり, 特に1998年のSU抵抗性イヌホタルイの出現は, 抵抗性対策剤としても早急な上市を望む声が社外からも聞かれるようになってきていた。

SU剤とは作用機作の異なるベンゾビシクロンにとっては, SU抵抗性雑草に対しても野生種と同等の効果を示すことが明らかとなった<sup>11, 12)</sup>。当然のことながら, 作用機作の異なる除草剤が全て抵抗性対策剤となるわけではなく, 殺草スペクトラムの偏りや残効が短い, 除草効果が雑草の発生深度に左右されるといった問題を抱え, 現実的には数種

剤の組み合わせが必要と考えられていた。しかしながら, ベンゾビシクロンはこのような問題を1剤で対応可能とした初めての除草剤であり, 抵抗性雑草に対する脅威を低減化させると共に, 混合剤創製における有効成分の数, 量を減らすために重要であると考えられている。

さらに, イボクサ, アシカキ, エゾノサヤヌカグサ, ハイコヌカグサ, ヒルムシロといった難防除雑草にも有効であることが明らかとなってきており, 特に, 水田での発生あるいは, 水田畦畔から本田内に侵入する多年生イネ科雑草のアシカキへの卓効性は, 唯一除草効果を示す水稲用除草剤として, 将来の雑草問題に対する脅威を低減化させることに貢献する性能と考えられている<sup>13, 14)</sup>。

また, 混合剤創製におけるベンゾビシクロンの優位性の一つとして, 混合相手剤との相乗作用があり, 除草効果の安定化に寄与するだけでなく, 混合相手剤の殺草葉齡限界を向上させる, 混剤時の薬量を減少させることによる環境負荷の低減化に貢献している<sup>15, 16)</sup>。

以上のごとく, ベンゾビシクロンは水稲用除草剤として幅広い殺草スペクトラムを有し, 特にイヌホタルイに対し, 幅広い処理適期と除草効果の長期持続性を有する点で画期的な除草剤となりえた。さらには, これら基本性能に加え, 抵抗性対策剤, 多年生イネ科雑草を中心とした難防除雑草対策剤としての位置づけや, 混合相手剤との相乗作用性は今後の水田雑草防除を考える上でも極めて重要な性能であると考えられる。

## 5. 代謝・環境挙動

<sup>14</sup>C標識体ベンゾビシクロンを用いて, ラット, イネ, 土壌における薬剤の動態および代謝性を検討した。種々の代謝形態を想定し, BOD標識体(ビシクロオクタン環2, 4位炭素の<sup>14</sup>C標識体)およびCMSBA標識体(ベンゼン環炭素の<sup>14</sup>Cユニホーム標識体)の2種の標識体を供試した。

ラットを用いた動物体内運命試験では, 経口投与されたベンゾビシクロンの大部分は投与後96時間以内に排泄され, その主要排泄経路は, 性, 標識位置および投与量の差はなく, 主に糞中に未代謝のまま排泄された。組織内分布では肝, 腎に初期に高い濃度を示したが, 漸次減少し, 蓄積性は認められなかった。尿, 胆汁中にはベンゾビシクロンは認められず, 微量の代謝物(フェニルチオ基の加水分解体およびアミン置換体, CMSBA)が検出された<sup>17)</sup>。

イネを用いた植物体内運命試験では, 処理後早期には少量(施用量の約3%)の標識体がイネ体に吸収され, アミノ基置換体, エタノールアミン置換体, 加水分解体に代謝された。収穫期には玄米および稲わらからベンゾビシクロンは検出されず, 稲わらから検出されたアミン置換体および多数の代謝分解物も極微量であった。また, これら代謝物の玄米への移行は極めて低かった<sup>18)</sup>。なお, ベンゾビシク

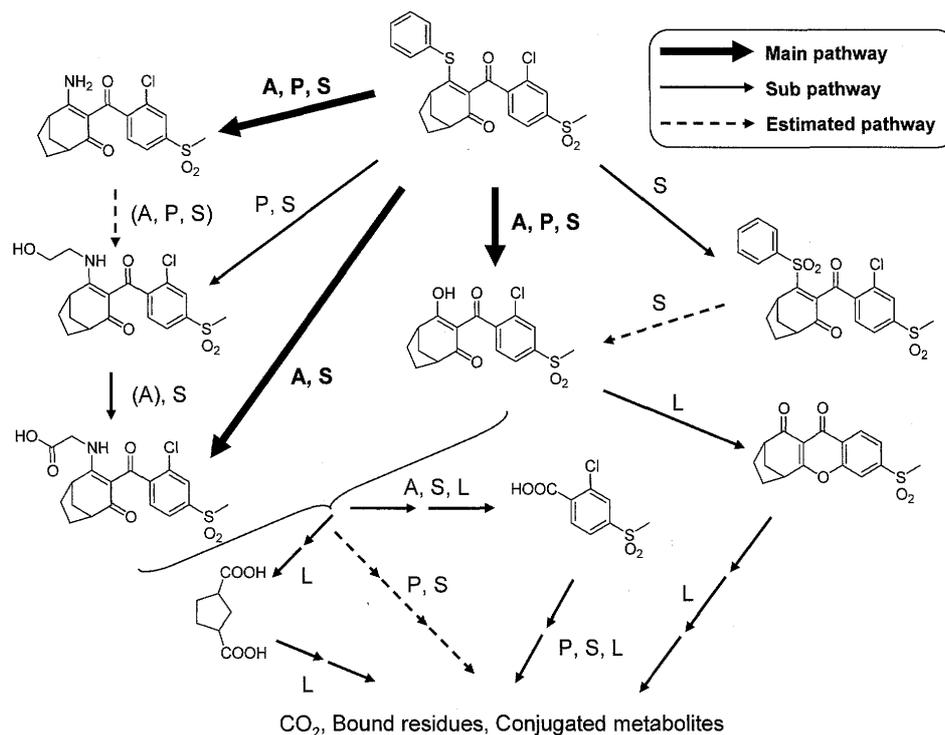


Fig. 5. Metabolic pathways of benzobicyclon in animals (A), plants (P), soil (S), and photodegradation (L).

ロンおよび加水分解体，アミノ基置換体を分析対象とした作物残留試験からは，いずれの物質も玄米および稲わらからは検出されなかった。

好氣的湛水土壌（埴壤土）代謝試験では，ベンゾビシクロンは速やかに分解し，半減期は約13日であった。主代謝分解経路は加水分解体の生成であり，その他の主要経路としては，フェニルチオ基のS原子の酸化と置換反応に起因する数種のアミノ置換体の生成であった<sup>19)</sup>。ベンゾイル骨格の開裂は顕著ではなかったが<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の発生が認められ，最終的には無機化されることが確認された。なお，土壌残留試験の結果，ベンゾビシクロンの半減期は，沖積埴壤土で1日，洪積火山灰軽埴土で12~16日であった。

以上の結果から，ベンゾビシクロンの動植物，水田土壌中における主代謝経路として，フェニルチオ基の加水分解およびアミノ置換の二つのルートがあることが明らかとなった (Fig. 5)。

## 6. 現在までの開発状況

ベンゾビシクロン含有剤は，2001年の上市以降，混合相手剤，剤型を拡充し，現在までに70剤（親・子登録，同一製剤異名剤は1剤とカウント）の農薬登録を有している（2009年2月）。2008年にはこのうち，51剤を上市し，42.3万haの水田で使用されたと推定される (Fig. 6)。

これらの製剤は，生物効果のみならず，製剤研究面において，保存安定性面，散布労力の低減化を図った最適な処方確立し，均一散布型粒剤，不均一散布自己拡散型粒

剤，フロアブル剤，ジャンボ剤，顆粒水和剤と使用場面を選ばない幅広い剤型で提供され，優れた実用性が認められている。

さらには，2009年には新規に13剤を市場に投入する予定であり，ベンゾビシクロンは混合相手剤を選ばず，相乗効果が期待できる組み合わせと各種製剤の提供により，今後もマーケットシェアは拡大の方向にあると考えている。

また，適用草種，時期，場所のみならず，水田の水口施用，田植同時処理，ラジコンヘリ，ラジコンボート散布などの散布方法，直播栽培などへの栽培方法への適用拡大，畦畔侵入雑草を対象とした新規防除法の確立を目指した検討も継続中であり，ユーザーの使いやすさを追求した技術，性能を提供できるものと考えている。

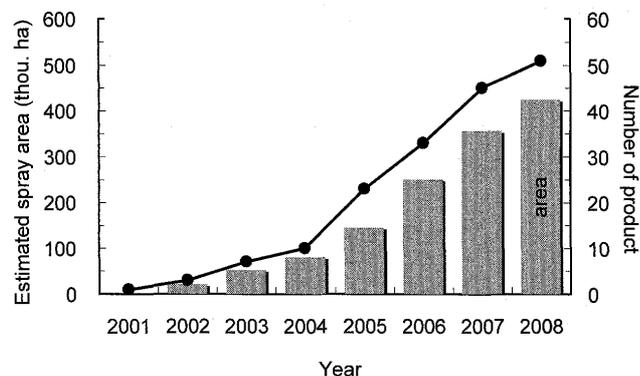


Fig. 6. Market trend of benzobicyclon. Bars represent estimated spray area. Closed circles represent the launched product number.

## おわりに

ベンゾビシクロンの開発にあたり、初期リードのベンゾイルシクロヘキサジオン系化合物は、それまでの水稲用除草剤にない全く新規な骨格であり、水稲適用への変換は極めてハードルの高い課題であった。

しかしながら、化合物選抜の過程で得られたビシクロオクタン環構造とフェニルチオエーテル構造による酵素結合部位のマスキング構造、適切な化学的徐放化特性の付与は、それまで不可能と考えられてきたイネ-雑草間選択性の付与を可能とし、これらの構造修飾の有効性を明らかとした。

さらに、これらの構造は、選択性付与のためだけに必要な付加構造ではなく、よりポジティブに物性面（水溶解度、土壌吸着性）、薬剤動態面（土壌移行性）、活性面（残効性）の改善を図り、水溶解度は sulcotrione に比べ約 1/3000 に、下方移行性も 1/7 以下に低下させることにより、水田系外への流出を抑え、環境負荷を軽減させるために働いている。

また、生物活性面においても、水稲用除草剤として全くの新規構造であったことから、それまでの水稲用除草剤にない、魅力的な生物活性をいくつも見出せる結果となった。こういった意味合いからも、リードとして本構造を選択したのは結果として極めて幸運であった。

さらに、開発初期～中期にかけては、ベンゾビシクロンと他剤を差別化する特長でもある、イヌホタルイが重要防除雑草として次第に注目されてきたこと、SU 抵抗性雑草問題が起こったこと、開発後期には、これまでの水稲用除草剤では防除不可能であった多年生イネ科雑草のアシカキへの卓効を見出したことは、「自社剤を上市したい」という意欲とも相まって、10 年余にもわたる研究開発のモチベーションを常に高いレベルで維持させてきた。

今後も、水稲用除草剤原体メーカーとして、現場ニーズに応える混合剤の開発、防除方法の提案を行うことにより、農業生産分野に貢献していきたい所存である。

## 謝辞

ベンゾビシクロンの開発にあたっては、公的試験を通じ、(財)日本植物調節剤研究協会を始め、国公立の農業試験場、(独)中央農業総合研究センターなど多くの関係各機関にご支援を頂きました。

また、本剤の作用機作研究においては理化学研究所（当時）の吉田茂男先生、浅見忠男先生らの、代謝・環境挙動研究においては残留農薬研究所の佐藤清先生、薩摩孝次先生、林靖先生らのご指導とご支援を賜りました。

さらには、ベンゾビシクロン含有製品の開発、販売に際しては、石原産業株式会社、科研製薬株式会社、協友アグリ株式会社、クミアイ化学工業株式会社、三共アグロ株式会社、住友化学株式会社、ダウ・ケミカル日本株式会社、

デュポン株式会社、日産化学工業株式会社、株式会社日本グリーンアンドガーデン、日本農薬株式会社、バイエルクロップサイエンス株式会社、BASF アグロ株式会社、北海三共株式会社、北海道サンアグロ株式会社、北興化学工業株式会社（50 音順）にご支援を頂きました。

なお、本剤の研究開発においては、当社の多くの社員も携わってきた。そこには多大な労力と努力があったことは言うまでもなく、上市という最良の形で喜びを分かち合うことができた。

この場をお借りして、改めて皆さまに感謝申し上げます。

## 引用文献

- 1) 小松原憲一, 佐藤 正, 三上憲治, 山田祐司, 佐藤麻紀子: 特開平 6-25144 (1994), 特許第 3642497 号.
- 2) 小松原憲一, 山田祐司: 日本農薬学会第 27 回大会講演要旨集, p. 61 (2002).
- 3) 小松原憲一, 小柳 弘, 佐藤 正, 山田祐司: 特開平 7-82240 (1995), 特許第 3549118 号.
- 4) 小松原憲一, 佐野仁俊, 田淵敏彦, 岩澤潤一, 岸 秀樹: 特開平 10-265415 (1998), 特許第 4159001 号.
- 5) 小松原憲一, 佐野仁俊, 田淵敏彦, 岩澤潤一, 岸 秀樹: 特開平 10-265441 (1998), 特許第 3929545 号.
- 6) 小松原憲一, 佐野仁俊, 田淵敏彦, 岩澤潤一, 岸 秀樹: 特開平 10-265432 (1998), 特許第 3976286 号.
- 7) 小松原憲一, 田淵敏彦, 岸 秀樹: 日本農薬学会第 27 回大会講演要旨集, p. 62 (2002).
- 8) 関野景介: 植物の生長調節 **37**, 146-155 (2002).
- 9) I. Garcia, M. Rodgers, C. Lenne, A. Rolland, A. Sailland and M. Matringe: *Biochem. J.* **325**, 761-769 (1997).
- 10) 関野景介, 王 敬銘, 中野雄司, 中原志郎, 浅見忠男, 小柳 弘, 山田祐司, 吉田茂男: 日本農薬学会第 26 回大会講演要旨集, p. 97 (2001).
- 11) K. Sekino, H. Koyanagi, E. Ikuta and Y. Yamada: *J. Pestic. Sci.* **33**, 364-370 (2008).
- 12) 関野景介, 小柳 弘, 生田英二, 藤田昭彦, 佐藤 正, 山田祐司: 雑草研究 **47** (別), 18-19 (2002).
- 13) 関野景介, 小柳 弘, 山田祐司: 雑草研究 **47** (別), 20-21 (2002).
- 14) 関野景介, 小柳 弘, 山田祐司: 雑草研究 **49** (別), 82-83 (2004).
- 15) 島井貴史, 関野景介, 小柳 弘, 山田祐司, 山口裕紀: 雑草研究 **50** (別), 106 (2005).
- 16) 佐藤大祐, 関野景介, 小柳 弘, 山田祐司: 雑草研究 **53** (別), 155 (2008).
- 17) 後藤孝男, 中原志郎, 小松原憲一, 渡辺 司, David Show: 日本農薬学会第 30 回大会講演要旨集, p. 98 (2005).
- 18) 中原志郎, 小松原憲一, 渡辺 司, 林 靖, 佐藤 清: 日本農薬学会第 31 回大会講演要旨集, p. 88 (2006).
- 19) 中原志郎, 小松原憲一, 渡辺 司, 薩摩孝次, 佐藤 清: 日本農薬学会第 30 回大会講演要旨集, p. 99 (2005).

## 略 歴

小松原憲一

生年月日：昭和33年10月2日

最終学歴：東京大学大学院 理学系研究科 化学専攻 修士  
課程修了

研究テーマ：農薬の合成研究

現所属：(株) エス・ディー・エス バイオテック 本社 管理部  
経営企画室

関野景介

生年月日：昭和43年10月8日

最終学歴：新潟大学大学院 理学研究科 生物学専攻 修士  
課程修了

研究テーマ：除草剤の生物検定・作用機作研究

現所属：(株) エス・ディー・エス バイオテック 技術開発部  
つくば研究所 雑草制御グループ

山田祐司

最終学歴：宇都宮大学 農学部 農学科 卒業

研究テーマ：除草剤の生物検定・開発研究

現所属：(株) エス・ディー・エス バイオテック 本社 技術  
開発部 開発普及室

小柳 弘

生年月日：昭和40年8月22日

最終学歴：東京理科大学 理工学部 応用生物科学科 卒業

研究テーマ：除草剤の生物検定・開発研究

現所属：(株) エス・ディー・エス バイオテック 本社 営業部  
営業推進室

中原志郎

生年月日：昭和33年7月24日

最終学歴：北海道大学大学院 農学研究科 農芸化学専攻  
修士課程修了

研究テーマ：農薬の化学分析

現所属：(株) エス・ディー・エス バイオテック 技術開発部  
つくば研究所 分析グループ