

## 学会賞受賞論文

(業績賞)

## ワタ用除草剤ピリチオバックの開発

根津征夫, 斉藤芳宏\*, 高橋 智\*, 友田佳伸†

株式会社ケイ・アイ研究所, \*クミアイ化学工業株式会社, †イハラケミカル工業株式会社

## Development of a New Cotton Herbicide, Pyrithiobac Sodium

Yukio NEZU, Yoshihiro SAITO,\* Satoru TAKAHASHI\* and Yoshinobu TOMODA†

*K-I Chemical Research Institute Co., Ltd., Fukude-cho, Iwata-gun, Shizuoka 437-1213, Japan**\* Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Ikenohata, Taitoh-ku, Tokyo 110-8782, Japan**† Ihara Chemical Industry Co., Ltd., Ikenohata, Taitoh-ku, Tokyo 110-8782, Japan*

## はじめに

ピリチオバックナトリウム塩は、ワタに高い安全性を示す頭上処理可能な選択性除草剤で、アサガオ類を含む広範囲の雑草に効果を示す新規ピリミジニルサリチル酸系除草剤である。

本剤は(株)ケイ・アイ研究所で1987年に合成され、クミアイ化学工業(株)の生物評価検討を経て、イハラケミカル工業(株)により工業化が行われた。1991年からはデュポン社と共同で米国を中心とした地域での開発に入り、現在Staple®の商品名で世界の主要ワタ栽培国で登録、販売されている。

本稿は、ピリチオバックナトリウム塩の研究の経緯、合成、工業化、ワタ用除草剤としての実用性、安全性についてその概要を述べる。

## 研究の経緯

## 1. 背景と目標

ワタは初期生育が遅く雑草との競合に弱く、収穫時に残った雑草は収穫作業の大きな妨げとなり収穫コストの増大を招くほか、雑草もしくはその種子の収穫物への混入は、着色や物理的強度の低下等による品質低下をもたらす。こうした理由からワタ栽培では全栽培期間を通じた雑草防除が必要とされる。

これまでイネ科雑草の防除についてはトリフルラリン等のジニトロアニリン系薬剤の土壌処理とキザロホップ等のACCase阻害剤の茎葉処理により、一部の抵抗性を発達させたセイバンモロコシを除いては十分な防除効果が得られていた。一方、広葉雑草に対しては、MSMA(有機砒素系)、

ジウロン、フルオメツロン(ウレア系)、シアナジン(トリアジン系)、ノルフルラゾン(ピリダジノン系)等の薬剤が使用されていたが、除草効果は必ずしも満足できるものではなかった。特に最重要雑草であるアサガオ類<sup>24)</sup>をはじめ、オオニシキソウ<sup>25)</sup>、アメリカキンゴジカ、イチビ等の雑草は局部散布か、中耕機による機械的手法によるほか防除手段がなく、こうした方法では直接ワタに絡み付く雑草やワタの畝上に発生する雑草を防除することは出来なかった。そこでミシシッピデルタを中心とするアサガオ類の発生が多い地域では飛行機散布によるフルオメツロンの頭上処理が行われていたが条件による除草効果の変動が大きく薬害の危険が高い防除法であった<sup>25)</sup>。また1980年代後半には有機砒素剤に対して抵抗性のオナモミも問題化していた。報告者らはこうした問題に解決策を見出すべく、ワタと雑草との間に十分な選択幅を有し、問題雑草に効果の高い薬剤の創製を志向していた。

## 2. 新規O-ピリミジニルサリチル酸系化合物の発見

一方で報告者らはフェノキシフェノキシピリミジン(およびトリアジン)系化合物が強いHill反応阻害活性を有し除草活性も比較的強いことを見出していた(Fig. 1)<sup>1,8)</sup>。しかし除草剤として実用性のある化合物はなかった。そこで既存の除草剤の中で浸透移行性を有するアシフルオルフェンメチル、イマザメタベンズメチルおよび植物ホルモンのオーキシニ移動を阻害するフェニルピラゾール化合物の構造を参考にドラスティックな構造改変を試みた。すなわち、これら化合物に共通してカルボン酸エステル基の隣には必ずニトロ基やイミダゾール環のような電子求引性基があることから、電子求引性のピリミジン環に隣接する位置にカルボン酸エステル基を導入すれば除草活性の発現が期待で

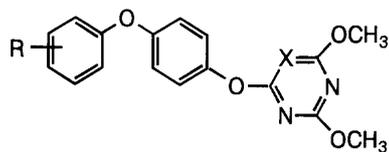


Fig. 1 General formula of the herbicidal phenoxyphenoxypyrimidines and triazines.

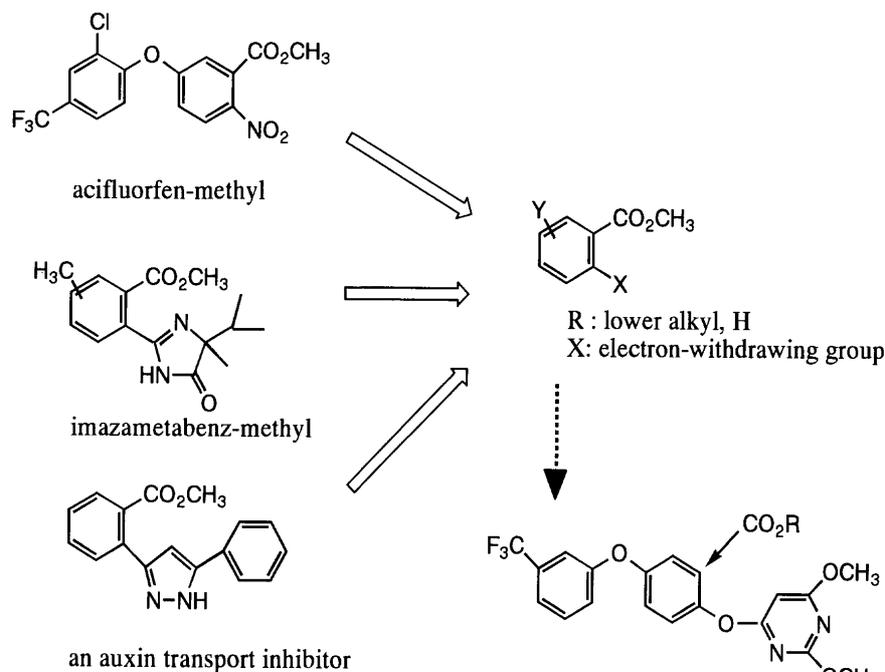


Fig. 2 The structural analogy common in several herbicides and PGR.

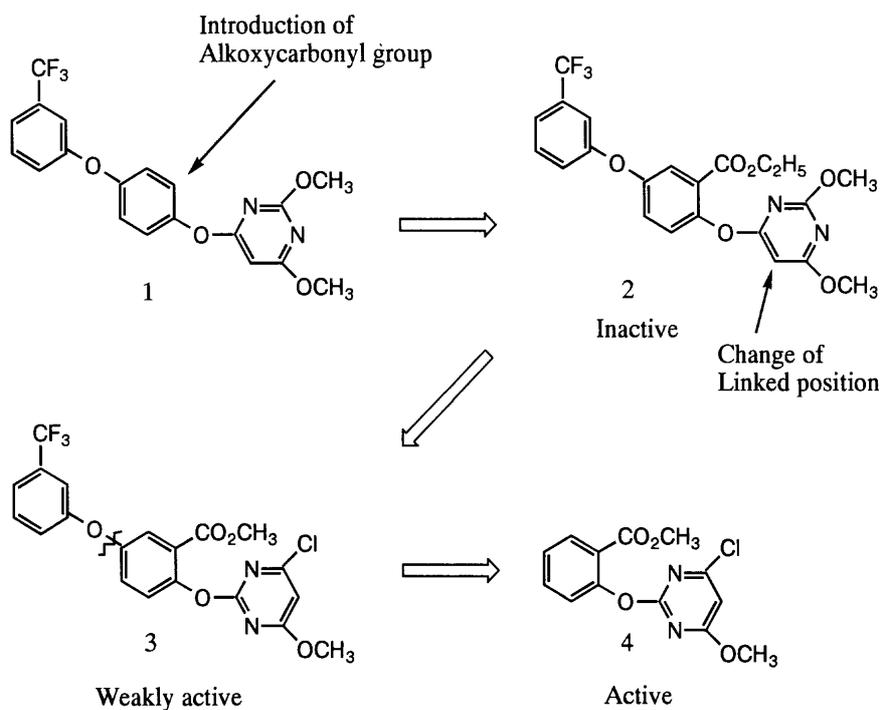


Fig. 3 Molecular designs of herbicidal phenoxyphenoxypyrimidines to reach methyl 2-(4-chloro-6-methoxypyrimidinyl)oxybenzoate.

きると推測した (Fig. 2).

Fig. 3に示した構造変更の結果, 2位にカルボン酸エチル基を導入した化合物(2)は除草効果を示さなかったが, ピリミジン環上の結合位置が異なる化合物(3)は弱いながら広葉雑草に活性を示した. そこで移行性を高め除草活性の向上を図るべく化合物(3)の疎水性置換基であるフェノキシ基をひとつ取り除いた化合物(4)を1984年に合成した.

これをガラス室内で茎葉処理したところ、アオビユ等でスルホニルウレア剤に類似した作用症状が観察されたため ALS の阻害により活性を発現しているものと推測し、のちに *in vitro* 系を用いて化合物 (4) 等が ALS を阻害することを確認した<sup>9)</sup>。ALS は、植物や微生物の分岐鎖アミノ酸(ロイシン、バリン、イソロイシン)の生合成経路の律速段階に位置する酵素であり、それまでスルホニルウレア系除草剤、およびイミダゾリノン系除草剤が、この ALS を強く阻害することで知られていたが、報告者らはこれらとは全く構造が異なる新規 *O*-ピリミジニルサリチル酸系化合物が ALS 阻害活性を有することを見出した<sup>3,9)</sup>。

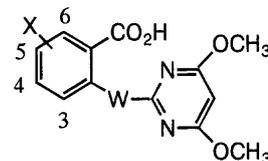
### 3. 合成展開とワタ用除草剤としての最適化

更に構造変換を展開し *O*-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)サリチル酸が土壌処理及び茎葉処理で幅広い雑草草種に極めて高い除草活性を示すことを見出したが作物への安全性が認められず除草剤としての実用性はなかった。

*O*-ピリミジニルサリチル酸が有する除草活性を維持しつつ作物に安全な除草剤を開発するため、Fig. 4 に示す一般式の化合物に絞って構造変換を行った。すなわち、ベンゼン環上の置換基“X”と2つの環を結ぶブリッジ部位“W”を変換することで除草活性の向上と選択性の発現を期待した。

除草活性はベンゼン環上の置換基(X)の種類と置換位置により大きく変化した。置換基がクロロ基の化合物では6位置換が3位、5位置換に比べ明らかに活性が高く、4位置換の活性は明らかに劣った。置換基がメチル基、フルオロ基等でも同様の傾向があり、高活性を発現するにはベンゼン環6位置換が好ましいと考えた。6位置換基の中ではハロゲン基とトリフルオロメチル基が高活性であったが、Table 1 に示したように作物に安全性を有する化合物はなかった<sup>11,15)</sup>。

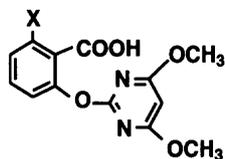
つぎにベンゼン環の置換基を6位クロロ基に固定し、結合部位の効果について検討した結果、*NH*-ブリッジ、*SO*-ブリッジ化合物にはほとんど活性が認められず、*S*-ブリッジ



X : various substituents  
W : O, S, NH, CH<sub>2</sub>

Fig. 4 General formula of the herbicidal pyrimidinyl-salicylic acids.

Table 1 Effect of substituents X on benzene ring of the pyrimidinylsalicylic acids on herbicidal activity at post-emergence treatment.



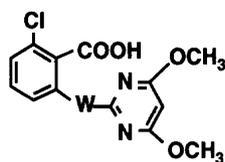
X	Dose (g a.i./ha)	Herbicidal activity <sup>a)</sup>						
		Crop			Weed			
		<i>Zea</i> <sup>b)</sup>	<i>Gly</i> <sup>c)</sup>	<i>Gos</i> <sup>d)</sup>	<i>Ech</i> <sup>e)</sup>	<i>Abu</i> <sup>f)</sup>	<i>Ipo</i> <sup>g)</sup>	<i>Xan</i> <sup>h)</sup>
H	63	10	7	7	9	9	2	1
F	63	10	10	8	10	10	4	8
Cl	63	10	10	8	10	10	9	9
Br	63	10	10	7	10	10	10	10
I	63	10	10	8	10	10	10	10
CH <sub>3</sub>	63	10	10	4	10	10	4	2
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63	10	10	7	10	10	9	6
CF <sub>3</sub>	63	10	10	7	9	10	10	10
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	63	9	9	6	8	5	4	0
OCH <sub>3</sub>	63	10	10	10	10	10	8	6
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63	10	10	6	7	10	8	8
OCHF <sub>2</sub>	63	9	10	8	8	10	7	8
NH <sub>2</sub>	63	7	10	6	7	4	7	4
SCH <sub>3</sub>	63	7	10	9	5	10	8	7
NO <sub>2</sub>	63	7	10	3	9	9	4	5

<sup>a)</sup> Rating scale: 0=no effect-10=complete control. <sup>b)</sup> *Zea*: *Zea mays*. <sup>c)</sup> *Gly*: *Glycine max*. <sup>d)</sup> *Gos*: *Gossypium hirsutum*. <sup>e)</sup> *Ech*: *Echinochloa crus-galli*. <sup>f)</sup> *Abu*: *Abutilon theophrasti*. <sup>g)</sup> *Ipo*: *Ipomoea lacunosa*. <sup>h)</sup> *Xan*: *Xanthium strumarium*.

化合物には *O*-ブリッジに匹敵する活性が認められた (Table 2).

Table 3 に代表的な *S*-ピリミジニルチオサリチル酸系化合物の作物に対する薬害と雑草に対する効果を示した。*O*-ピリミジニルサリチル酸化合物では、いずれも強い薬害を示していたが、*S*-ピリミジニルチオサリチル酸化合物では

Table 2 Effect of substitutions at bridge position W on herbicidal activity at post-emergence treatment.



W	Herbicidal activity <sup>a)</sup>					
	Post-emergence					
	<i>Ech</i> <sup>b)</sup>	<i>Dig</i> <sup>c)</sup>	<i>Pol</i> <sup>d)</sup>	<i>Ama</i> <sup>e)</sup>	<i>Che</i> <sup>f)</sup>	<i>Cyp</i> <sup>g)</sup>
O	5	5	5	5	5	5
S	5	3	5	5	4	5
NH	0	0	0	3	0	0
SO	3	0	3	5	3	5
CH <sub>2</sub>	4	4	4	5	5	4

<sup>a)</sup> Rating scale: 0=no effect-10=complete control. <sup>b)</sup> *Ech*: *Echinochloa crus-galli*. <sup>c)</sup> *Dig*: *Digitaria adscendens*. <sup>d)</sup> *Pol*: *Poligonum nodosum*. <sup>e)</sup> *Ama*: *Amaranthus retroflexus*. <sup>f)</sup> *Che*: *Chenopodium album*. <sup>g)</sup> *Cyp*: *Cyperus iria*.

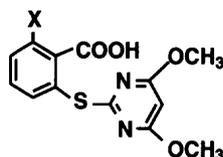
ワタに対する安全性の著しい向上が認められた。最終的にチオサリチル酸化合物の中から広葉雑草に対する除草効果とワタに対する安全性を勘案し、2-クロロ-6-[(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルチオ)]安息香酸をワタ用除草剤として選抜した<sup>6,10,13)</sup>。

クミアイ化学工業(株)は上記カルボン酸 (KIH-8921) で1988年より米国大学、および委託試験機関等で評価試験を実施し、その後、眼刺激の懸念からそのナトリウム塩 (KIH-2031) を開発化合物とした<sup>10,26)</sup>。

## 合 成

*O*-ピリミジニルサリチル酸系および *S*-ピリミジニルチオサリチル酸系化合物は、Fig. 5 に示した合成ルート A, B, C および D の方法で合成された。合成ルート A はサリチル酸メチルエステルと 2-メタンスルホニル-4,6-ジメトキシピリミジン (DMSP) とを反応させ *O*-ピリミジニルサリチル酸メチルエステルとし、アルカリ加水分解して目的物とする方法である。この方法で *O*-ピリミジニルサリチル酸のベンゼン環 3 位、4 位および 5 位置換体を合成できたが、6 位置換体の *O*-ピリミジニルサリチル酸メチルエステルは加水分解を受けにくく目的物へと誘導することができなかった。合成ルート B および C はいずれも分解が容易な中間体を経て目的物とする方法である。目的物への誘導には、

Table 3 Effect of substituents X on benzene ring of the pyrimidinylthiosalicylic acids on herbicidal activity at post-emergence treatment.



X	Dose (g a.i./ha)	Herbicidal activity <sup>a)</sup>						
		Crop			Weeds			
		<i>Zea</i> <sup>b)</sup>	<i>Gly</i> <sup>c)</sup>	<i>Gos</i> <sup>d)</sup>	<i>Ech</i> <sup>e)</sup>	<i>Abu</i> <sup>f)</sup>	<i>Ipo</i> <sup>g)</sup>	<i>Xan</i> <sup>h)</sup>
F	63	9	10	5	5	9	8	7
Cl	63	10	10	0	6	10	10	9
Br	63	10	9	0	5	10	8	9
I	63	10	9	0	5	10	9	9
CH <sub>3</sub>	63	9	8	1	2	6	0	6
CF <sub>3</sub>	63	9	7	0	1	8	8	8
COCH <sub>3</sub>	63	10	4	1	10	9	8	4
OCH <sub>3</sub>	63	9	9	3	7	10	5	9
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63	10	8	8	4	10	6	6
OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63	9	9	6	0	10	4	4
<i>Oi</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63	6	7	5	0	5	0	2
SCH <sub>3</sub>	63	10	9	10	0	10	10	9
SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	63	8	8	1	0	10	9	6
NO <sub>2</sub>	63	4	8	2	3	8	6	3

<sup>a)</sup> Rating scale: 0=no effect-10=complete control. <sup>b)</sup> *Zea*: *Zea mays*. <sup>c)</sup> *Gly*: *Glycine max*. <sup>d)</sup> *Gos*: *Gossypium hirsutum*. <sup>e)</sup> *Ech*: *Echinochloa crus-galli*. <sup>f)</sup> *Abu*: *Abutilon theophrasti*. <sup>g)</sup> *Ipo*: *Ipomoea lacunosa*. <sup>h)</sup> *Xan*: *Xanthium strumarium*.

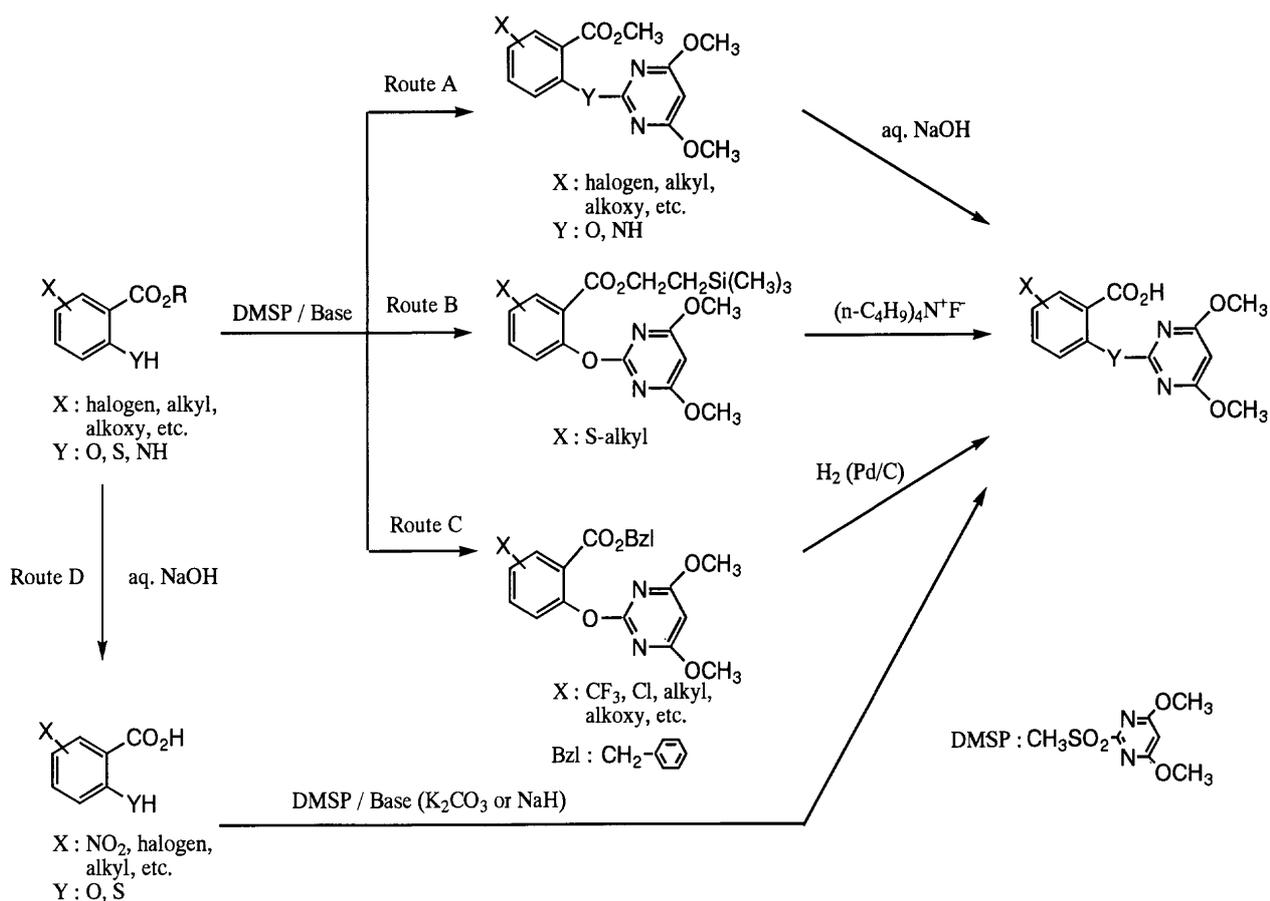
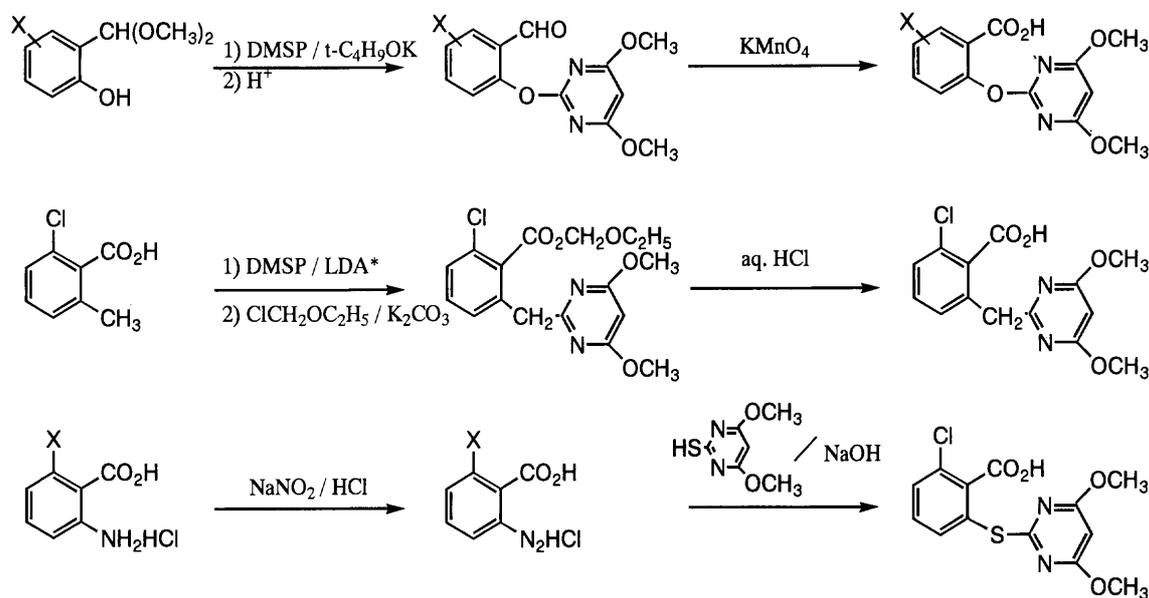


Fig. 5 Synthetic schemes for the herbicidal pyrimidinyl (thio) salicylic acids.



\* LDA: Lithiodiisopropylamine

Fig. 6 Synthetic schemes for other pyrimidinyl (thio) salicylic acids and their derivatives.

前者は中間体2-トリメチルシリルエチルエステルをフッ素イオンで分解し、後者は中間体ベンジルエステルを加水素分解した。これらにより *O*-ピリミジニルサリチル酸の6

位置換体が多種類合成された。

合成ルートDはサリチル酸またはチオサリチル酸とDMSPから直接合成する方法であり、合成ルートAおよび

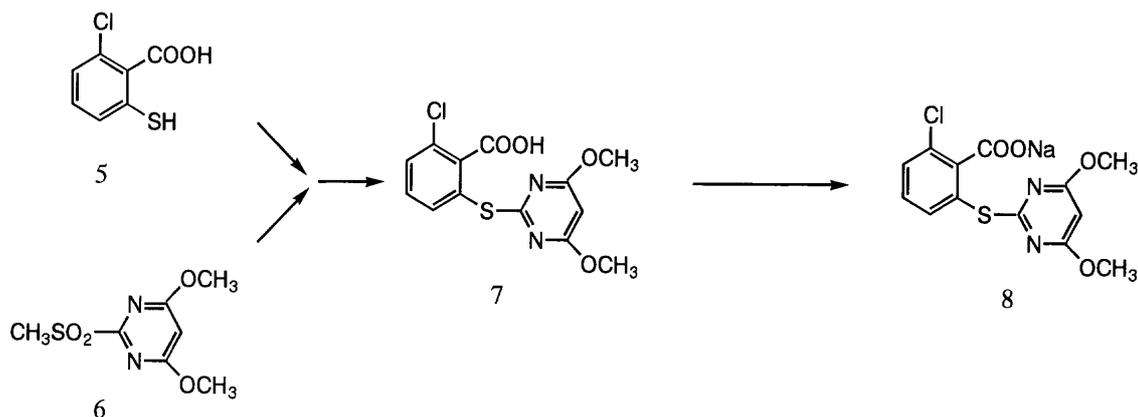


Fig. 7 Synthetic route for pyriithiobac-sodium.

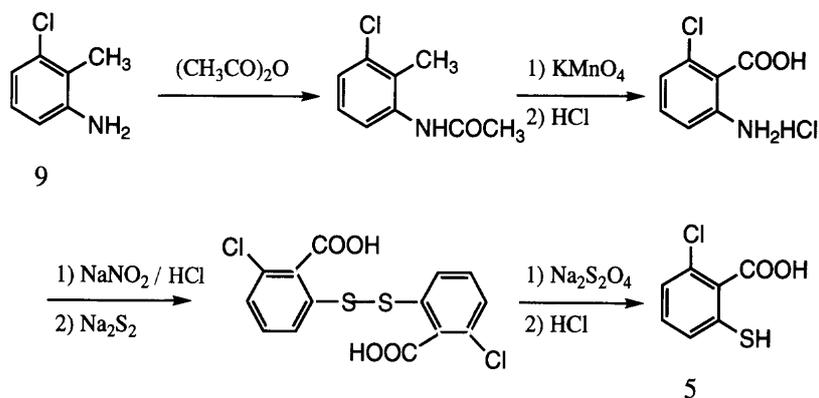


Fig. 8 Retrospective synthetic method of 2-chloro-6-mercaptobenzoic acid (5).

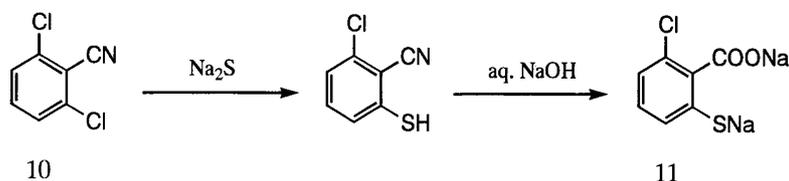


Fig. 9 Synthetic method of disodium 2-chloro-6-sulfidobenzoate (11).

Cが利用できないS-ピリミジニルチオサリチル酸はこの方法で合成された。また、その他の化合物の合成についてはFig. 6に示した。

### 工業化

ピリチオバックナトリウム塩(8)は、Fig. 7に示すように2-クロロ-6-メルカプト安息香酸(5)と、4,6-ジメトキシ-2-メタンスルホニルピリミジン(6)とから合成される。

しかしながら当初5の合成法は、入手困難な3-クロロ-2-メチルアニリン(9)を原料とする低収率なルートであった(Fig. 8)。そこで入手容易な2,6-ジクロロベンズニトリル(10)を原料として、わずか2工程でしかも高収率で対応するジナトリウム塩である2-クロロ-6-スルフィド安息香酸二ナトリウム(11)を得る新規合成法を開発した(Fig.

9)<sup>16,17)</sup>。

一方、6は、Fig. 10に示すようにチオ尿素(12)から合成されるが、課題であった精製法を開発した<sup>18,19)</sup>。

更に縮合工程に於いては、11を加水分解反応液そのまま用い、またナトリウム塩化工程ではナトリウムメチラートと低極性有機溶媒とを組み合わせ、精製効果を併せ持つ優れた工業的合成法を確立した。

### 名称および性状

一般名：ピリチオバックナトリウム塩, pyriithiobac-sodium (ISO)

商品名：Staple®, 「綿花の繊維(Lint)」, 「主要な」の意味がある。

試験名：KIH-2031, KIH-8921 (parent acid), DPX-PE350

CAS No. : 123343-16-8 for sodium salt

123342-93-8 for parent acid

化学名 : sodium 2-chloro-6-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)thio]benzoate

分子式 :  $C_{13}H_{10}ClN_2NaO_4S$ 

分子量 : 348.74

外 観 : 白色固体

融 点 : 247.7°C (分解)

密 度 : 1.609 g/ml

蒸 気 圧 :  $4.80 \times 10^{-6}$  mPa (25°C)

水溶解度 : 760 g/l (20°C)

## ピリチオバックナトリウム塩の除草特性

## 1. ワタ用土壌処理剤としての特性

温室内試験例を Table 4 に示し、圃場試験結果から得られたピリチオバックナトリウム塩の殺草スペクトラムを Table 7 にまとめた。本剤は土壌処理に於いてワタに極めて高い安全性を有し、薬量 35~70 g a.i./ha でワタの重要雑草であるアオビユ類 (*Amaranthus* spp.)、従来の剤では防除し難かったアメリカキンゴジカ (*Sida spinosa*)、オオニシキソウ (*Euphorbia maculata*)、イチビ (*Abutilon theophrasti*) 等に高い除草効果を示す。またアサガオ類 (*Ipomoea* spp.)、およびメヒシバ (*Digitaria sanguinalis*) や種子発生のセイバンモロコシ (*Sorghum halepense*) 等の禾本科雑草

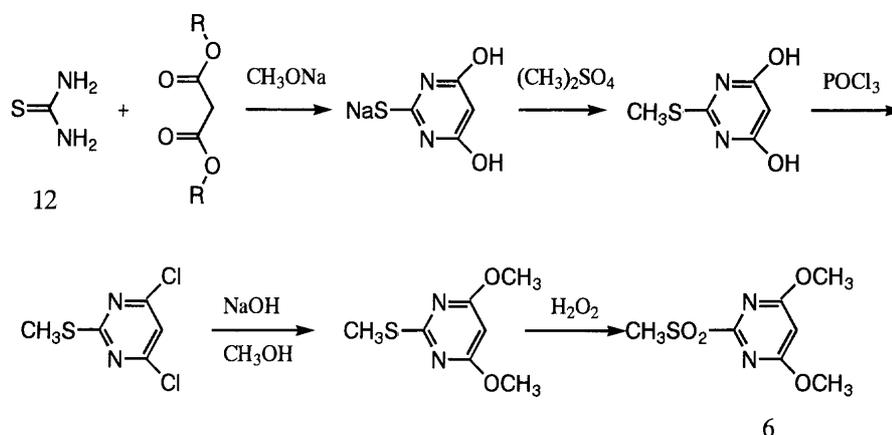


Fig. 10 Synthetic method of 4,6-dimethoxy-2-methanesulfonylpyrimidine.

Table 4 Herbicidal efficacy and crop injury: pyriithiobac-sodium pre-emergence treatment in greenhouse.

Pyriithiobac-sodium Rate (g a.i./ha)	Crop injury (%)		Weed control (%)		
	Cotton		<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Xanthium strumarium</i>	<i>Echinochloa crus-galli</i>
150	0		96	40	86
125	0		96	40	80
100	0		96	10	70
75	0		96	10	70
50	0		96	10	70

Visual assessments were made at 21 days after treatment. Rating scale: 0=no effect, 100=complete control.

Table 5 Herbicidal efficacy and crop injury: pyriithiobac-sodium pre-emergence treatment in greenhouse.

Pyriithiobac-sodium Rate (g a.i./ha)	Crop injury (%)		Weed control (%)		
	Cotton		<i>Ipomoea lacunosa</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Echinochloa crus-galli</i>
1000	50		100	100	96
300	30		100	96	96
100	0		100	96	80
30	0		96	90	50
10	0		80	80	40
3	0		30	20	10

Visual assessments were made at 21 days after treatment. Rating scale: 0=no effect, 100=complete control.

に対しても枯殺には至らないがそれらの発生と成長を抑制することで、ワタ作物との競合による雑草害を大幅に軽減する。

## 2. ワタ用茎葉処理剤としての特性

温室内試験例を Table 5 に、圃場試験例を Table 6 に、殺草スペクトラムを Table 8 にまとめた。茎葉処理において

Table 6 Herbicidal efficacy and crop injury: pyrithiobac-sodium post over-the-top treatment in field.

Treatment	Rate (g a.i./ha)	Crop injury (%)		Weed control (%)			
		Cotton	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Sida spinosa</i>	<i>Ipomoea lacunosa</i>	<i>Ipomoea hederacea</i>	<i>Xanthium strumarium</i>
Pyrithiobac-sodium	100.0	6	100	97	100	99	100
	50.0	3	94	88	98	98	100
	25.0	2	92	60	100	99	100
	12.5	3	82	57	98	99	92
Cyanazine	895.0	82	37	42	100	48	100
Fluometuron	895.0	15	45	35	25	18	32

Visual assessments were made at 22 days after treatment. Rating scale: 0=no effect, 100=complete control.

Table 7 Weed spectrum of pyrithiobac-sodium at pre-emergence treatment.

Weed species	
Controlled	Suppressed
<i>Abutilon theophrasti</i>	<i>Cassia occidentalis</i>
<i>Amaranthus hybridus</i>	<i>Chenopodium album</i>
<i>Amaranthus palermi</i>	<i>Datura stramonium</i>
<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Digitaria sanguinalis</i>
<i>Amaranthus tuberculatos</i>	<i>Eleusine indica</i>
<i>Anoda cristata</i>	<i>Ipomoea coccinea</i>
<i>Euphorbia maculata</i>	<i>Ipomoea hederacea</i>
<i>Hibiscus trionum</i>	<i>Ipomoea lacunosa</i>
<i>Salvia reflexa</i>	<i>Ipomoea trichocarpa</i>
<i>Sida spinosa</i>	<i>Panicum dichotomiflorum</i>
	<i>Polygonum pensylvanicum</i>
	<i>Setaria faberi</i>
	<i>Sorghum halepense</i> (seedling)

Table 8 Weed spectrum of pyrithiobac-sodium at post-emergence treatment.

Weed species		
Controlled		Suppressed
<i>Abutilon theophrasti</i>	<i>Ipomoea hederacea</i>	<i>Cassia obtusifolia</i>
<i>Acanthospermum hispidum</i>	<i>Ipomoea hirsutula</i>	<i>Cyperus esculentus</i>
<i>Amaranthus albus</i>	<i>Ipomoea lacunosa</i>	<i>Euphorbia dentata</i>
<i>Amaranthus hybridus</i>	<i>Ipomoea trichocarpa</i>	<i>Euphorbia maculata</i>
<i>Amaranthus palermi</i>	<i>Ipomoea triloba</i>	<i>Portulaca oleacea</i>
<i>Amaranthus pspinosus</i>	<i>Jacquemontia tamnifolia</i>	<i>Sorghum halepense</i>
<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Melochia corchorifolia</i>	<i>Tribulus terrestris</i>
<i>Amaranthus tamariscinus</i>	<i>Physalis wrightii</i>	
<i>Amaranthus tuberculatos</i>	<i>Polygonum pensylvanicum</i>	
<i>Anoda cristata</i>	<i>Proboscidea louisianica</i>	
<i>Cassia occidentalis</i>	<i>Rumex crispus</i>	
<i>Cleome spinosa</i>	<i>Salsola iberica</i>	
<i>Cucumis melo</i>	<i>Salvia reflexa</i>	
<i>Datura stramonium</i>	<i>Sesbania exaltata</i>	
<i>Desmodium tortuosum</i>	<i>Sida spinosa</i>	
<i>Euphorbia heterophylla</i>	<i>Solanum nigrum</i>	
<i>Helianthus annuus</i>	<i>Solanum sarrachoides</i>	
<i>Helianthus petiolaris</i>	<i>Vigna sinensis</i>	
<i>Ipomoea coccinea</i>	<i>Xanthium strumarium</i>	

Table 9 The inhibition of acetolactate synthase by pyriithiobac.

Enzyme source	Concentration required for 50% inhibition (nM)
<i>Ipomoea lacunosa</i>	19
<i>Abutilon theophrasti</i>	70
<i>Sorghum halepense</i>	15
Cotton	20
Corn	20
Soybean	42
Rice (cv. Kinmaze)	15
Wheat	21

Table 10 Toxicology data of pyriithiobac-sodium.

Study	Animal	Result
Acute oral	Rat	LD <sub>50</sub> : 3200 mg/kg
Acute dermal	Rabbit	LD <sub>50</sub> : >2000 mg/kg
Acute inhalation	Rat (4-hr exposure)	LC <sub>50</sub> : >6.9 mg/l
Dermal irritation	Rabbit	Non-irritant
Eye irritation	Rabbit	Irritant, positive
Dermal sensitizer	Guinea pig	Not sensitizer

Table 11 Ecotoxicology of pyriithiobac-sodium.

Study	Animal	Result
Aquatic	Bluegill sunfish	96-hr LC <sub>50</sub> : >930 mg/l
	Rainbow trout	96-hr LC <sub>50</sub> : >1000 mg/l
	Daphnia magna	48-hr EC <sub>50</sub> : >1100 mg/l
	Sheephead minnow	96-hr LC <sub>50</sub> : >145 mg/l
	Mysid shrimp	96-hr LC <sub>50</sub> : >140 mg/l
Bird	Bobwhite quail	Oral LD <sub>50</sub> : 1599 mg/kg
	Bobwhite quail	Dietary 5-day LC <sub>50</sub> : >5620 ppm
	Mallard duck	Dietary 5-day LC <sub>50</sub> : >5620 ppm
Bee	Honey bee	Contact LD <sub>50</sub> : >25 µg/bee

はこれまでの広葉用茎葉処理剤にない極めて高いワタへの安全性がピリチオバックナトリウム塩の特徴である。本剤は薬害の危険を冒すことなく頭上処理による雑草防除を可能にした。このため本剤には処理時期や散布方法の制限が無い。また本剤の殺草スペクトラムは広く、特に重要かつ難防除広葉雑草であるアサガオ類 (*Ipomoea* spp.), アオビユ類 (*Amaranthus* spp.), オナモミ (*Xanthium strumarium*) (有機砒素剤抵抗性のものを含む)を中心に卓越した除草効果を示す。

### 3. 作用機作

各種植物から抽出したアセトラクテート合成酵素 (ALS) に対するピリチオバックの阻害活性を調べた (Table 9)。その結果、本化合物は ALS を強く阻害しており、これが本化合物の一次作用点であると推定した<sup>4)</sup>。

## 安 全 性

ピリチオバックナトリウム塩の哺乳類に対する急性毒性は、いずれの暴露経路でも弱かった。(Table 10) また、鳥、

魚、ミジンコ、ミツバチ等の環境生物に対する毒性も弱いものであった (Table 11)。

これらの結果と長期毒性試験その他の試験結果からピリチオバックナトリウム塩は通常の使用方法では安全性に問題は無いと判断された。

## お わ り に

ピリチオバックナトリウム塩は、ワタに極めて高い安全性を有し、難防除広葉雑草のアサガオ類やアオビユ類等に卓越した除草効果を有し、土壌処理から茎葉処理まで幅広い処理適期幅という特徴を持つ除草剤である。本剤は、畝間に発生する雑草を含めて薬害の危険を冒すことなく頭上処理で防除する技術をワタ栽培農家に対して初めて提供した<sup>5,13,27)</sup>。また本化合物の畜や環境生物に対して安全性は高く、実用薬量もこれまでの剤に比較して著しく少なく、環境に対する影響の少ない薬剤である。

以上のような特徴を有するピリチオバックナトリウム塩は、独創的な着想による合成と精緻な観察による生物評価

の中から見出され、さらに工業化上の困難を克服し合理的で経済的な合成法を確立することにより企業化されたものである。

クマイイ化学工業(株)とイハラケミカル工業(株)は、本剤の開発に際し、ワタ用除草剤の最大の市場である米国を中心とした地域でデュポン社との共同開発を行った。各社の研究・開発・登録担当者らの努力に加え、本剤に対する現地大学関係者やワタ栽培農家からの熱い期待と支持があり、1995年に米国で登録を取得となり、短期間にワタ栽培における主要薬剤に成長することが出来た。われわれは今後も世界の作物生産に貢献できるような技術の開発を目指して新農薬創製に邁進していきたい。

最後に、ピリチオバックナトリウム塩の創製・開発・上市にあたり、ご指導とご支援を賜りました全ての方々に対して、この場をかりてお礼申し上げます。

### 引用文献

- 1) Y. Nezu, M. Miyazaki, K. Sugiyama & K. Kajiwara: *Pestic. Sci.* **47**, 103 (1996)
- 2) Y. Nezu, T. Nagata, S. Itoh & K. Masuda: Jpn. Tokkyo Koho JP 63-23870 (1988)
- 3) Y. Nezu, M. Miyazaki, K. Sugiyama, N. Wada, K. Kajiwara & T. Miyazawa: *Pestic. Sci.* **47**, 115 (1996)
- 4) T. Shimizu, I. Nakayama, T. Nakao, Y. Nezu & H. Abe: *J. Pestic. Sci.* **19**, 59 (1994)
- 5) S. Takahashi, S. Shigematu, A. Morita, Y. Nezu, J. S. Claus & C. S. Williams: "Brighton Crop Prot. Conf. Weeds," Vol. 1, p. 57, 1991
- 6) Y. Nezu, N. Wada, Y. Saitou, S. Takahashi & T. Miyazawa: *J. Pestic. Sci.* **21**, 293 (1996)
- 7) S. Takahashi, S. Shigematu, A. Morita, Y. Nezu, J. S. Claus & C. S. Williams: "Weed Science Society of America-1992 Meeting," p. 10, 1992
- 8) 宮崎雅弘・根津征夫・杉山和彦・鈴木千治・梶原郁夫・大井英男: 日本農薬学会第17回大会講演要旨集, p. 55, 1992
- 9) 杉山和彦・和田信英・宮崎雅弘・根津征夫・重松昭二・清水 力: 日本農薬学会第17回大会講演要旨集, p. 56, 1992
- 10) 和田信英・斉藤芳宏・角康一郎・根津征夫・重松昭二: 日本農薬学会第17回大会講演要旨集, p. 57, 1992
- 11) 和田信英・杉山和彦・角康一郎・根津征夫・清水 力・中山 礎: 日本農薬学会第20回大会講演要旨集, p. 144, 1995
- 12) 横山 優・高橋 智・宮沢武重・重松昭二・斉藤芳宏・根津征夫: 日本雑草学会第31回講演会講演要旨集, p. 30, 1992
- 13) 横山 優・高橋 智・宮沢武重・重松昭二・斉藤芳宏・根津征夫: 日本雑草学会第31回講演会講演要旨集, p. 32, 1992
- 14) Y. Nezu: "The Fourth Korea-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development," p. 115, 1994
- 15) Y. Nezu, N. Wada, F. Yoshida, T. Miyazawa, T. Shimizu & T. Fujita: *Pestic. Sci.* **52**, 343 (1996)
- 16) 友田佳伸 (イハラケミカル工業): 特開平 3-255064 (1990)
- 17) 友田佳伸 (イハラケミカル工業): 特開平 3-173863 (1990)
- 18) 友田佳伸 (イハラケミカル工業): 特開平 4-108776 (1990)
- 19) 友田佳伸, 神納徹 (イハラケミカル工業): 特開平 6-92944 (1991)
- 20) Crawford, S.H. & R.K. Collins: "Prog. Rpt., Northeast Res. Stn., Louisiana Agri. Exp. Stn.," 1988
- 21) Y. Saito, N. Wada, S. Kusano, T. Miyazawa, S. Takahashi, Y. Toyokawa & I. Kajiwara: United States Patent, No. 4932999 (1990)
- 22) Y. Saito, N. Wada, S. Kusano, T. Miyazawa, S. Takahashi, Y. Toyokawa & I. Kajiwara: United States Patent, No. 4923501 (1990)
- 23) M. T. Bararpour, R. E. Talbert & R. E. Frans: "Proc. Southern Weed Science Society 1989 Meeting," p. 99
- 24) J. D. Byrd, Jr.: "Proc. Beltwide Cotton Conferences 1998," p. 833
- 25) F. L. Baldwin, J. W. Boyd and C. B. Guy: Recommended Chemicals for Weed and Brush Control, Univ. of Arkansas Cooperative Ext. Service, p. 26, 1993
- 26) D. L. Jordan, R. E. Frans & M. R. McClelland: *Weed Technol.* **7**, 159 (1993)
- 27) W. H. Mitchell: "Proc. Beltwide Cotton Conferences 1991," p. 958

### 略歴

根津征夫

生年月日: 1942年1月19日

最終学歴: 東京理科大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了

趣味: 芸術鑑賞 (音楽, 絵画)

斉藤芳宏

生年月日: 1952年8月8日

最終学歴: 東京理科大学大学院工学研究科工業化学専攻修士課程修了

趣味: テニス, 家庭菜園

高橋 智

生年月日: 1956年9月6日

最終学歴: 東京理科大学理工学部工業化学科卒業

趣味: サイクリング, 読書, 日本酒, ワイン, お料理

友田佳伸

生年月日: 1961年1月2日

最終学歴: 宇都宮大学工学部工業化学科卒業

趣味: サッカー, ウォーキング

---

**Society Awards 1999**


---

(on prominent achievement)

## Development of a New Cotton Herbicide, Pyrithiobac

### INTRODUCTION

Pyrithiobac-sodium, represents a new pyrimidinyl-salicylic acid chemistry with the ability to inhibit the enzyme acetolactate synthase, is a new cotton herbicide for the control of many broadleaf weeds with over-the-top treatment.

It was first synthesized by K-I Chemical Research Institute Co., Ltd., in 1987, followed by the series of biological evaluations conducted by Kumiai Chemical Industry Co., Ltd. Then, Ihara Chemical Industry Co., Ltd., developed the industrial production process for the compound.

Since 1991, the compound was jointly developed by Kumiai Chemical Industry Co., Ltd. and E. I. du Pont de Nemours and Company in major cotton production countries, and first registered in USA in 1995 under the trade name of Staple®.

This paper describes the history of discovery, synthesis, process development, herbicidal performances and safety of pyrithiobac-sodium.

### DISCOVERY

Elimination of weeds from cotton is necessary to optimise yield, increase cotton quality, and reduce harvest interference. In the past, many weeds, such as morningglories (*Ipomoea* spp.), spotted spurge (*Euphorbia maculata*), prickly sida (*Sida spinosa*), and velvetleaf (*Abutilon theophrasti*) can be controlled only by mechanical means or by use of directed herbicide sprays. Herbicides available in late 1980s can often reduce vigour and cause injury when applied post-emergence to the cotton crop.<sup>15)</sup>

The phenoxyphenoxy pyrimidines (and triazines) shown in Fig. 1 were found to be strong Hill reaction inhibitors.<sup>1)</sup> The structural analogy among acifluorfen-methyl, imazametabenz-methyl and an auxin transportation inhibitor indicated that the introduction of alkoxycarbonyl group into neighboring position to electron withdrawing group possibly enhance the herbicidal activity of the lead (Fig. 2).

Drastic structural modifications were done according to the hypothesis in order to pursue more active compound with the ability to translocate in plants. As a result, several herbicidal symptoms common in the plants treated with either sulfonylureas or imidazolinones were observed on redroot pigweed (*Amar-*

*anthus retroflexus*) sprayed with the compound (4) which was confirmed to have ALS inhibition activity by in vitro study later (Fig. 3).<sup>2,18)</sup>

Highly active compounds such as *O*-(4,6-dimethoxypyrimidine-2-yl)salicylic acid were found and none of them had crop safety.

Further investigations were carried out by focusing on the benzene ring substituent (X) and the bridge part (W) between the two rings in Fig. 4. Then *S*-pyrimidinylthiosalicylic acids exhibited distinctive safety on cotton crop while *O*-pyrimidinylsalicylic acids didn't. Finally 2-chloro-6-[(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)thio] benzoic acid (KIH-8921) was selected as a cotton herbicide candidate.<sup>4,10,11)</sup>

The evaluation of KIH-8921 in USA was started in a few university extension services and private field contractors from 1988.<sup>10,13,16)</sup> Later Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., switched the development compound from the parent acid to its sodium salt (KIH-2031) due to potential risk of eye irritation.

### SYNTHESIS

The synthetic schemes of the *O*-pyrimidinylsalicylic acids and *S*-pyrimidinylthiosalicylic acids were shown in Figs. 5 and 6.

### INDUSTRIAL PROCESS DEVELOPMENT

Pyrithiobac-sodium (8) is synthesized by the condensation of 2-chloro-6-mercaptobenzoic acid (5) and 4,6-dimethoxy-2-methanesulfonylpyrimidine (6) (Fig. 7).

The synthesis of 5 was an issue due to low yield of the reaction and the availability of 3-chloro-2-methylaniline (9) (Fig. 8). Then the new cost effective 2 step synthesis method of disodium 2-chloro-6-sulfidobenzoic acid (11) starting from 2,6-dichlorobenzonitrile (10) was developed (Fig. 9).<sup>16,17)</sup>

The purification process of 6 synthesis scheme, shown in Fig. 10, was optimized.<sup>18,19)</sup> The condensation process was improved to allow the direct use of the reaction mixture of 11 in order to enhance productivity. The final process of sodium salt formation was also improved in productivity by using a combination of sodium methylate with a low polar organic solvent.

### PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES

Common name: pyrithiobac-sodium (ISO)

Commercial name: Staple®

Code name: KIH-2031, DPX-PE350, KIH-8921 (for parent acid)  
 CAS No.: 123343-16-8 for sodium salt, 123342-93-8 for parent acid  
 Chemical name: sodium 2-chloro-6-[(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)thio]benzoate  
 Molecular formula:  $C_{13}H_{10}ClN_2NaO_4S$   
 Molecular weight: 348.74  
 Appearance: white solid  
 Melting point: 247.7°C (decomposition)  
 Density: 1.609 g/ml  
 Vapor pressure:  $4.80 \times 10^{-6}$  mPa (25°C)  
 Solubility (water): 760 g/l (20°C)

### HERBICIDAL ACTIVITY

The weed spectrum of pyriithiobac-sodium at pre-emergence is shown in Table 1. Many important weeds including pigweeds (*Amaranthus* spp.), prickly sida (*Sida spinosa*), spotted spurge (*Euphorbia maculata*) and velvetleaf (*Abutilon theophrasti*) were controlled without injuring cotton crop.

The excellent crop safety and herbicidal activity were exhibited at post-emergence application of pyriithiobac-sodium (Tables 2 and 3). The weed spectrum of pyriithiobac-sodium at post-emergence is shown in Table 4. Most of the broadleaf weeds in cotton<sup>14)</sup> including pigweeds (*Amaranthus* spp.), morningglories (*Ipomoea* spp.), cocklebur (*Xanthium strumarium*), prickly sida (*Sida spinosa*), spotted spurge (*Euphorbia maculata*) and velvetleaf (*Abutilon theophrasti*) and several grass

weeds were controlled or suppressed.

Pyriithiobac-sodium offers new weed control options such as application flexibility, excellent crop safety, control of weed species not controlled by previous standards, and reduced need for hand weeding for the cotton farmer.<sup>3,17)</sup>

### SAFETY

Toxicity of pyriithiobac-sodium on mammal was very low. Ecotoxicity studies showed low or negligible toxicity to environmental species such as birds, fish or bee.

The use of pyriithiobac-sodium would have no

Table 1 Weed spectrum of pyriithiobac-sodium at pre-emergence treatment.

Weed species	
Controlled	Suppressed
<i>Abutilon theophrasti</i>	<i>Cassia occidentalis</i>
<i>Amaranthus hybridus</i>	<i>Chenopodium album</i>
<i>Amaranthus palermi</i>	<i>Datura stramonium</i>
<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Digitaria sanguinalis</i>
<i>Amaranthus tuberculatos</i>	<i>Eleusine indica</i>
<i>Anoda cristata</i>	<i>Ipomoea coccinea</i>
<i>Euphorbia maculata</i>	<i>Ipomoea hederacea</i>
<i>Hibiscus trionum</i>	<i>Ipomoea lacunosa</i>
<i>Salvia reflexa</i>	<i>Ipomoea trichocarpa</i>
<i>Sida spinosa</i>	<i>Panicum dichotomiflorum</i>
	<i>Polygonum pensylvanicum</i>
	<i>Setaria faberi</i>
	<i>Sorghum halepense</i> (seedling)

Table 2 Herbicidal efficacy and crop injury: pyriithiobac-sodium pre-emergence treatment in greenhouse.

Pyriithiobac sodium Rate (g a.i./ha)	Crop injury (%) Cotton	Weed control (%)		
		<i>Ipomoea lacunosa</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Echinochloa crus-galli</i>
1000	50	100	100	96
300	30	100	96	96
100	0	100	96	80
30	0	96	90	50
10	0	80	80	40
3	0	30	20	10

Visual assessments were made at 21 days after treatment. Rating scale: 0=no effect, 100=complete control.

Table 3 Herbicidal efficacy and crop injury: pyriithiobac-sodium post over-the-top treatment in field.

Treatment	Rate (g a.i./ha)	Crop injury (%) Cotton	Weed control (%)				
			<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Sida spinosa</i>	<i>Ipomoea lacunosa</i>	<i>Ipomoea hederacea</i>	<i>Xanthium strumarium</i>
Pyriithiobac-sodium	100.0	6	100	97	100	99	100
	50.0	3	94	88	98	98	100
	25.0	2	92	60	100	99	100
	12.5	3	82	57	98	99	92
Cyanazine	895.0	82	37	42	100	48	100
Fluometuron	895.0	15	45	35	25	18	32

Visual assessments were made at 22 days after treatment. Rating scale: 0=no effect, 100=complete control.

Table 4 Weed spectrum of pyriithiobac-sodium at post-emergence treatment.

Weed species		
Controlled		Suppressed
<i>Abutilon theophrasti</i>	<i>Ipomoea hederacea</i>	<i>Cassia obtusifolia</i>
<i>Acanthospermum hispidum</i>	<i>Ipomoea hirsutula</i>	<i>Cyperus esculentus</i>
<i>Amaranthus albus</i>	<i>Ipomoea lacunosa</i>	<i>Euphorbia dentata</i>
<i>Amaranthus hybridus</i>	<i>Ipomoea trichocarpa</i>	<i>Euphorbia maculata</i>
<i>Amaranthus palermi</i>	<i>Ipomoea triloba</i>	<i>Portulaca oleacea</i>
<i>Amaranthus pspinosus</i>	<i>Jacquemontia tamnifolia</i>	<i>Sorghum halepense</i>
<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Melochia corchorifolia</i>	<i>Tribulus terrestris</i>
<i>Amaranthus tamariscinus</i>	<i>Physalis wrightii</i>	
<i>Amaranthus tuberculatos</i>	<i>Polygonum pensylvanicum</i>	
<i>Anoda cristata</i>	<i>Probooscidea louisianica</i>	
<i>Cassia occidentalis</i>	<i>Rumex crispus</i>	
<i>Cleome spinosa</i>	<i>Salsola iberica</i>	
<i>Cucumis melo</i>	<i>Salvia reflexa</i>	
<i>Datura stramonium</i>	<i>Sesbania exaltata</i>	
<i>Desmodium tortuosum</i>	<i>Sida spinosa</i>	
<i>Euphorbia heterophylla</i>	<i>Solanum nigrum</i>	
<i>Helianthus annuus</i>	<i>Solanum sarrachoides</i>	
<i>Helianthus petiolaris</i>	<i>Vigna sinensis</i>	
<i>Ipomoea coccinea</i>	<i>Xanthium strumarium</i>	

significant effects on the health or the environment.

#### REFERENCES

- 1) Y. Nezu, M. Miyazaki, K. Sugiyama & K. Kajiwara: *Pestic. Sci.* **47**, 103 (1996)
- 2) T. Shimizu, I. Nakayama, T. Nakao, Y. Nezu & H. Abe: *J. Pestic. Sci.* **19**, 59 (1994)
- 3) S. Takahashi, S. Shigematu, A. Morita, Y. Nezu, J. S. Claus & C. S. Williams: "Brighton Crop Prot. Conf. Weeds," Vol. 1, p. 57, 1991
- 4) Y. Nezu, N. Wada, Y. Saitou, S. Takahashi & T. Miyazawa: *J. Pestic. Sci.* **21**, 293 (1996)
- 5) S. Takahashi, S. Shigematu, A. Morita, Y. Nezu, J. S. Claus & C. S. Williams: "Weed Science Society of America-1992 Meeting," p. 10, 1992
- 6) Y. Tomoda (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP3-255064 (1990)
- 7) Y. Tomoda (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP3-173863 (1990)
- 8) Y. Tomoda (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP4-108776 (1990)
- 9) Y. Tomoda & T. Jinnoh (Ihara Chemical Industry Co., Ltd.): Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP6-92944 (1991)
- 10) Crawford, S.H. & R.K. Collins: "Prog. Rpt., Northeast Res. Stn.," Louisiana Agri. Exp. Stn., 1998
- 11) Y. Saito, N. Wada, S. Kusano, T. Miyazawa, S. Takahashi, Y. Toyokawa & I. Kajiwara: United States Patent, No. 4932999 (1990)
- 12) Y. Saito, N. Wada, S. Kusano, T. Miyazawa, S. Takahashi, Y. Toyokawa & I. Kajiwara: United States Patent, No. 4923501 (1990)
- 13) M. T. Bararpour, R. E. Talbert & R. E. Frans: "Proc. Southern Weed Science Society 1989 Meeting," p. 99
- 14) J. D. Byrd, Jr.: "Proc. Beltwide Cotton Conferences 1998," p. 833
- 15) F. L. Baldwin, J. W. Boyd and C. B. Guy: "Recommended Chemicals for Weed and Brush Control," Univ. of Arkansas Cooperative Ext. Service, p. 26
- 16) D. L. Jordan, R. E. Frans and M. R. McClelland: *Weed Technol.* **7**, 159 (1993)
- 17) W. H. Mitchell: "Proc. Beltwide Cotton Conferences 1991," p. 958
- 18) Y. Nezu, M. Miyazaki, K. Sugiyama, N. Wada, K. Kajiwara & T. Miyazawa: *Pestic. Sci.* **47**, 115 (1996)