

殺菌剤ベンチアバリカルブイソプロピルの開発

誌名	Journal of pesticide science
ISSN	1348589X
著者	境, 潤悦 三浦, 一郎 柴田, 卓 米倉, 範久 日吉, 英孝 高垣, 真喜一 永山, 孝三
巻/号	35巻4号
掲載ページ	p. 501-507
発行年月	2010年11月

学会賞受賞論文

(業績賞・技術)

殺菌剤ベンチアバリカルブイソプロピルの開発

境 潤 悦, 三 浦 一 郎, 柴 田 卓[†], 米 倉 範 久,
日 吉 英 孝^{††}, 高 垣 真 喜 一^{*}, 永 山 孝 三

クミアイ化学工業株式会社
[†]株式会社ケイ・アイ研究所
^{††}イハラケミカル工業株式会社

(平成 22 年 8 月 10 日受理)

Keywords: benthiavalicarb-isopropyl, carboxylic acid amides, Oomycete.

はじめに

卵菌類に属する植物病原菌によって引き起こされる疫病やべと病は、古くから世界的に農作物の収量や品質に影響を及ぼす最重要病害として位置付けられてきた。特に 1845~1846 年にアイルランドにおいて主食としていたジャガイモに疫病が大発生し、100 万人の餓死者が出るとともにアメリカ大陸への移民に繋がったことは、教科書にも記載されている有名な話である。

疫病やべと病は蔓延力が強く、実場面上、予防散布だけでは防除が追いつかない場合もあり、治療効果を併せ持つ薬剤が求められている。一方、現在の農業は、人畜や水生生物に対する安全性だけでなく、環境への投下薬量の低減、天敵等の有用生物に対する安全性が求められ、より低薬量で効果を示し、かつ選択性の高い薬剤の開発が望まれている。ベンチアバリカルブイソプロピルは、アミノ酸アミドカーバメート系の新規殺菌剤であり、卵菌類に属する植物病原菌によって引き起こされる各種疫病・べと病に活性を示し、優れた予防効果と治療効果を発揮する選択性の高い殺菌剤である¹⁻⁷⁾。本薬剤は既存薬剤とまったく異なる化合物群に属し、これまで疫病菌やべと病菌で問題となっているフェニルアミド系、ストロビルリン系殺菌剤等に対する耐性菌にも効果を発揮する⁴⁾。過去の事例から、これらの卵菌類に属する植物病原菌では薬剤耐性菌の発達が速いと考えられ、本薬剤についても開発当初から耐性菌発達リスクを軽減させることを目的に、作用機構の異なる薬剤との混合剤化を検討してきた。現時点では、TPN との混合剤

であるプロポーズ[®]顆粒水和剤(クミアイ化学)、シモキサニルとの混合剤であるエキナイン[®]顆粒水和剤(日本曹達)とベトファイター[®]顆粒水和剤(日本曹達)が国内で販売されている。また、フルオピコリドとの混合剤であるジャストフィット[®]フロアブル(バイエルクロップサイエンス)が開発中であり、他の混合剤も随時開発段階にある。なお、本薬剤の単剤であるマモロット[®]顆粒水和剤(クミアイ化学)もすでに農薬登録を取得している。一方、海外では、マンゼブとの混合剤である「Valbon[®]」やフォルペットとの混合剤である「Vincare[®]」などが世界 21 カ国で登録を取得し、推定でブドウやジャガイモを中心に約 80 万 ha で使用されている。

本稿では、ベンチアバリカルブイソプロピルの発明の経緯、作用特性や防除特性などの生物評価および本薬剤の特長を活かした効果的な使用方法について報告する。

発明の経緯

1. リード化合物の発見

疫病、べと病防除剤の新規リード化合物を探索する中で、メタラキシル同様にアミノ酸骨格を有するバリンアミドカーバメート誘導体⁸⁾に着目した。バリンアミドカーバメート誘導体について検討を行ったところ、このカーバメート誘導体はべと・疫病に優れた効果を示したものの、防除特性の向上などを目指したさらなる改良が必要であると判断した。

そこで、経験的に有している生物学的等価体に関する知見をこのバリンアミドカーバメート誘導体に適用した。すなわち、カーバメート誘導体のアミン部位ベンゼン環をベンゾフラン環に変換したところ、新規合成化合物はプロトタイプ化合物であるバリンアミドカーバメート誘導体に優

* 〒439-0031 静岡県菊川市加茂 3360

E-mail: m-takagaki@kumiai-chem.co.jp

© Pesticide Science Society of Japan

るべと・疫病効果を示した^{9,10}。そこで、この化合物を新たなリードとして展開を始めた (Fig. 1)。

2. ベンチアバリカルブイソプロピルの発見

まずベンゾフラン誘導体での構造活性相関を、キュウリべと病予防効果を指標として検討した。その結果、アミノ酸部位は (L)-バリンが必須であり、その N 末端はカーバメート型構造のみが活性を示し、特にイソプロポキシカルボニル基が最適であった。ベンゾフラン環の置換基としては 5 位に電子吸引性基を導入することで高活性を示し、特にクロル基やニトロ基が高活性であった。また、ベンゾフラン環の α 位については絶対配置が (R) のメチル基が最適であり、無置換体やジメチル体では活性が弱かった。以上の結果から、ベンゾフラン誘導体の化合物 A を選抜したが、目標としたレベルには達しなかった (Fig. 1)。

活性向上を目指し化合物の化学的・物理化学的な特徴と生物活性との関係を考慮しつつ展開を進めたが、ここまでの知見でアミノ酸部位については活性を示す骨格が限定されることから、アミン部位を中心に合成展開を行った。なお、アミン部位の検討では、ベンゾフラン誘導体の最適化での知見を活用した。すなわち、予防活性についてはアミン部位芳香環の電子吸引性基の存在が大きく影響し、治療活性については化合物の水溶解度が大きく影響している傾向がみられたことから、それらの点に留意して展開を進めた。その結果、アミン部位の展開でベンゾチオフェン誘導体、ベンゾチアゾール誘導体が興味あるべと病予防活性を示した。

ベンゾチオフェン環、ベンゾチアゾール環の置換基としてはともに、6 位に電子吸引性基を導入した化合物の活性が高く、特に立体的に小さなフッ素原子を導入した化合物

が最高活性を示した。またアミノ酸部位について構造と活性との関係を再検討したところ、当初ベンゾフラン誘導体で得られた関係と全く同様な結果であった。それぞれ最適化されたベンゾチオフェン誘導体 B とベンゾチアゾール誘導体 C の比較では、ベンゾチアゾール誘導体が予防活性、治療活性ともに優れていた。特に、ベンゾチアゾール誘導体で環の置換基をフッ素原子で最適化したことが化合物の物性に良い影響を与え、移行性等を改善して、本薬剤の特長の一つである高い治療活性を付与することができたものと考えられる (Table 1)。

このように、それぞれの誘導体における構造の最適化を行い、最終的に適度な logP 値、水溶解度を持つ化合物 C が各種べと病・疫病に対し高い予防活性を示し、高い治療活性をも有することが明らかになり、ベンチアバリカルブイソプロピルを最終選抜した (Fig. 2)^{10,11}。

ベンチアバリカルブイソプロピルについて

1. 物理化学的性状

一般名：ベンチアバリカルブイソプロピル

化学名：isopropyl[(S)-1-[(R)-1-(6-fluorobenzothiazol-2-yl)ethyl]carbamoyl-2-methylpropyl]carbamate

CAS No. : 177406-68-7

分子式：C₁₈H₂₄FN₃O₃S

分子量：381.46

外観：白色固体粉末

融点：169.2 °C

蒸気圧：3.0×10^{-4} Pa

水溶解度：13.14 μ g/ml (20°C)

Log P_{ow} : 2.52 (25°C)

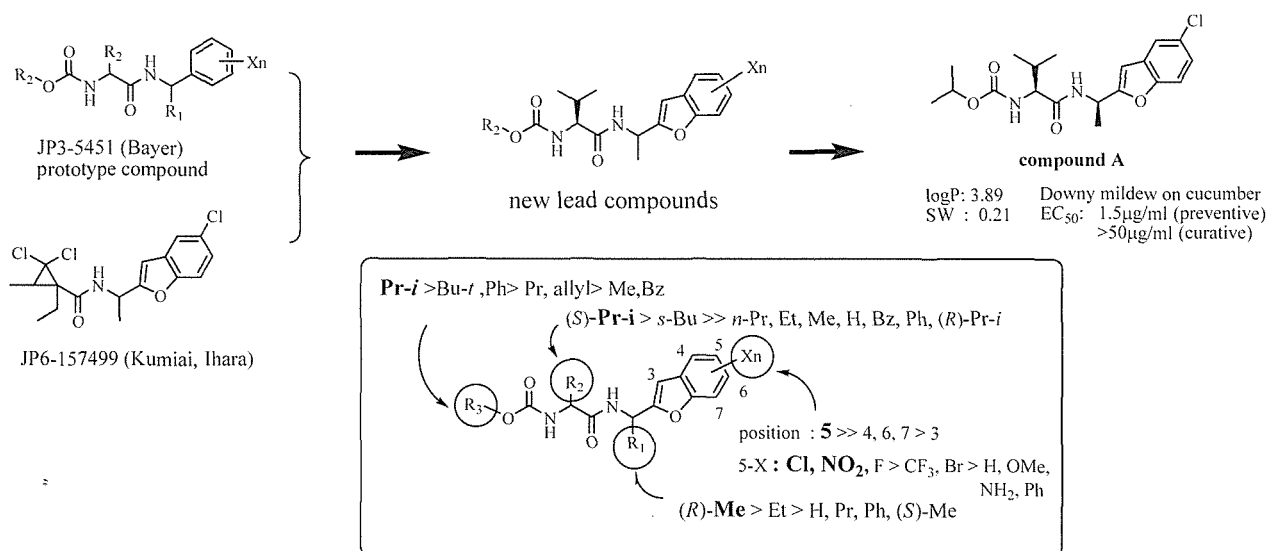
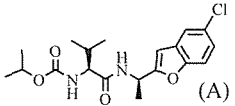
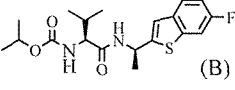
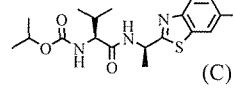
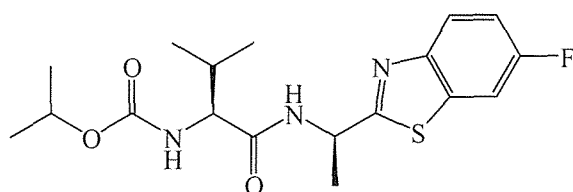


Fig. 1. Structure-activity relationship of benzofuran derivatives on cucumber downy mildew.

Table 1. Physicochemical properties and biological activities on downy mildew and late blight

Compounds	logP	Sw ($\mu\text{g/ml}$)	Cucumber Downy mildew		Grape Downy mildew	Tomato Late blight
			Preventive (EC_{50})	Curative (EC_{50})	Preventive (EC_{50})	Preventive (EC_{50})
 (A)	3.89	0.21	++	-	++	++
 (B)	3.84	1.43	++	+	++	++
 (C)	2.52	13.14	+++	++	+++	+++

EC_{50} ($\mu\text{g/ml}$) value: +++:<0.5, ++:0.5-3, +:3-10, -:10-100

**Fig. 2.** Chemical structure of benthiavalicarb-isopropyl.

2. 安全性

ベンチアバリカルブイソプロピルの人畜毒性は普通物、魚毒性もA類相当であり、非常に安全性が高い薬剤である。本剤は催奇形性、突然変異性や次世代に及ぼす影響が認められず、眼や皮膚への重篤な刺激性や感作性も認められない。また、本薬剤は、環境や有用生物に対してやさしく、ミツバチやマルハナバチ、チリカブリダニなどの天敵類にもほとんど影響がないので、総合的有害生物管理 (Inte-

Table 2. Efficacy of benthiavalicarb-isopropyl on several plant diseases

Hosts	Diseases	Pathogens	Efficacy
Cucumber	Downy mildew	<i>Pseudoperonospora cubensis</i>	+++
Grape	Downy mildew	<i>Plasmopara viticola</i>	+++
Tomato	Late blight	<i>Phytophthora infestans</i>	+++
Potato	Late blight	<i>Phytophthora infestans</i>	+++
Chinese cabbage	Downy mildew	<i>Peronospora parasitica</i>	+++
Cabbage	Downy mildew	<i>Peronospora parasitica</i>	+++
Onion	Downy mildew	<i>Peronospora destructor</i>	+++
Lettuce	Downy mildew	<i>Bremia lactucae</i>	+++
Cucumber	Damping-off	<i>Pythium debaryanum</i>	-
Rice	Blast	<i>Pyricularia oryzae</i>	-
Rice	Sheath blight	<i>Thanatephorus cucumeris</i>	-
Wheat	Powdery mildew	<i>Blumeria graminis</i>	-
Cucumber	Gray mold	<i>Botrytis cinerea</i>	-
Apple	Scab	<i>Venturia inaequalis</i>	-
Japanese pear	Rust	<i>Gymnosporangium asiaticum</i>	-

+++ : excellent, ++ : good, + : moderate, - : no effect

Table 3. The inhibitory activity of benthiavalicarb-isopropyl and metalaxyl against mycelial growth of *Phytophthora* spp.

Pathogen	Strain	Benthiavalicarb-isopropyl ($\mu\text{g/ml}$)		Metalaxyl ($\mu\text{g/ml}$)	
		EC ₅₀ ^{a)}	MIC ^{b)}	EC ₅₀ ^{a)}	MIC ^{b)}
<i>Phytophthora infestans</i>	TK-301	0.03	0.03–0.1	nt ^{d)}	nt
	r1234	0.02	0.1–0.3	0.09	0.3–1
	r1234-2	0.02	0.1–0.3	0.05	>10
	r0-3	0.03	0.03–0.1	0.21	>10
	C-3	0.03	0.1–0.3	0.15	3–10
	7-1 ^{c)}	0.04	0.1–0.3	>10	>10
<i>Phytophthora capsici</i>	IFO-8386	0.01	0.03–0.1	0.62	>3
<i>Phytophthora palmivora</i>	IFO-30285	0.02	0.1–0.3	0.54	>3
<i>Phytophthora cactorum</i>	IFO-30474	0.03	0.03–0.1	0.03	0.3–1
<i>Phytophthora nicotianae</i>	IFO-30595	0.05	0.1–0.3	0.08	>3
<i>Phytophthora porri</i>	IFO-30416	0.02	0.1–0.3	0.08	>3
<i>Phytophthora katsurae</i>	—	0.04	0.03–0.1	0.46	>100
<i>Phytophthora megasperma</i>	—	0.02	0.1–0.3	0.34	>100

^{a)} The 50% inhibitory concentration. ^{b)} The minimum inhibitory concentration. ^{c)} Phenylamide-resistant strain. ^{d)} Not tested.

grated Pest Management, IPM) に適している¹²⁾.

3. 防除スペクトラム

本薬剤の各種植物病原菌に対する防除活性を抗菌力試験やポット試験、圃場試験にて確認したところ、卵菌類の一部にのみ活性を示し、子のう菌門や担子菌門、不完全菌門に属する菌類には全く活性を示さないことが明らかとなっている (Table 2)。また、本薬剤の各種 *Phytophthora* 属菌に対する抗菌活性試験 (寒天平板希釈法) では、何れの菌株に対しても MIC は 0.03–0.3 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。

4. 防除特性

これまでのポット試験および圃場試験から、ベンチアバリカルブイソプロピルは、トマト・ジャガイモ疫病およびキュウリ、ブドウべと病などに対して高い予防効果と治療効果を併せ持ち (Fig. 3, 4)、耐雨性、残効性についても良好であることがわかっている。本薬剤は、下位葉から上位葉への浸透移行性はほとんど認められないものの、茎部からは吸収され、速やかに最上位葉まで移行し効果を発揮することが明らかとなっている。また、根部からの浸透移行性や、葉表から葉裏や葉裏から葉表への浸透性も有している (Fig. 5)。

5. 作用特性と作用機構

本薬剤は、*in vitro* 試験においてジャガイモ疫病菌の遊走子のう形成、遊走子のう直接発芽、被のう胞子発芽および

菌糸生育に対し低濃度で阻害活性を示し、EC₉₀ 値はそれぞれ 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 、0.03 $\mu\text{g/ml}$ 、0.07 $\mu\text{g/ml}$ および 0.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、本薬剤の 100 $\mu\text{g/ml}$ 処理でも、遊走子のうの間接発芽や遊走子の運動には影響が認められなかった (Fig. 6)。

本薬剤の作用メカニズムについては、¹⁴C を用いたトレーサー実験にて各種検討を行ったが、電子伝達系をはじめとして、核酸、タンパク質、脂質の生合成系、細胞膜の機能などに対して影響は認められなかった。しかし、本薬剤を

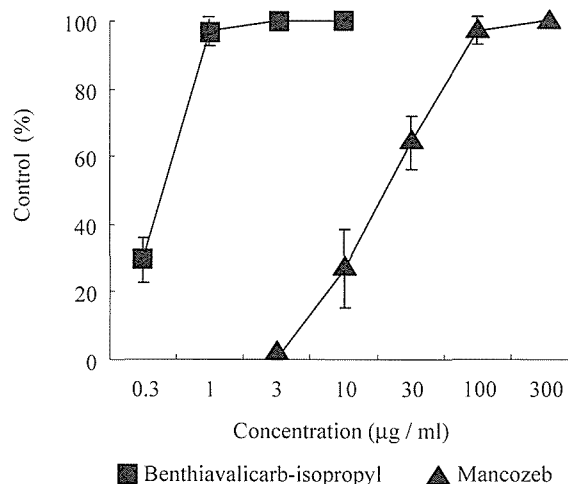


Fig. 3. Preventive activity of benthiavalicarb-isopropyl on tomato late blight. Vertical bars represent the standard deviations of the mean ($n=3$).

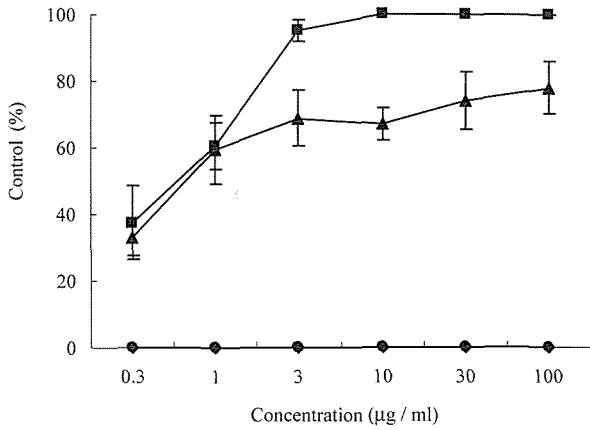


Fig. 4. Curative activity of benthiavalicarb-isopropyl on tomato late blight. Benthiavalicarb-isopropyl was applied at 12 hr (■) or 24 hr (▲) after inoculation of *Phytophthora infestans*. Mancozeb was applied at 12 hr (●) or 24 hr (◆) after inoculation. Vertical bars represent the standard deviations of the mean ($n=3$).

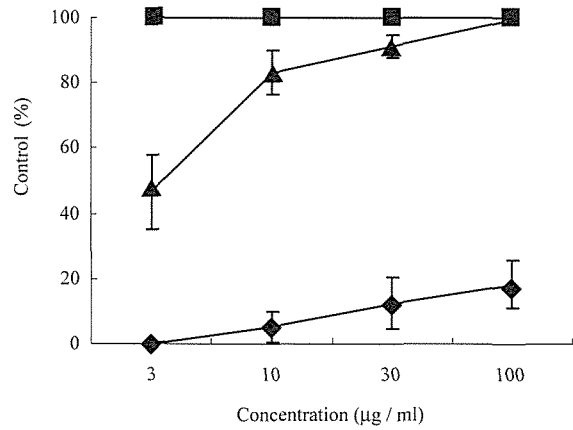


Fig. 5. The translaminar and systemic activity of benthiavalicarb-isopropyl on tomato late blight. Benthiavalicarb-isopropyl was applied only on the adaxial surface of tomato leaves (▲), on lower leaves (◆) or on the soil (■) at 24 hr before inoculation. As for translaminar activity, inoculation was carried out on the abaxial surface of the leaves. Vertical bars represent the standard deviations of the mean ($n=3$).

0.025 µg/ml 含む液体培地で 72 hr 培養したところ、菌糸先端部が膨潤するなど形態的な異常が認められたことから細胞壁への影響を検討した結果、細胞壁合成に参与するセルロースの繊維化を阻害していると推測された¹³⁾。さらに疫・べと病の多剤耐性菌に対する効果を検討したところ、フェニルアミド系およびストロビルリン系薬剤とは交差しないことが判明した⁴⁾。

6. 圃場試験

ベンチアバリカルブイソプロピルは、圃場においても各種疫病やべと病に対して高い防除効果を示す⁴⁾。特に、予防効果に加えて治療効果を有すること、茎部から上位葉への浸透移行性、浸達性、耐雨性や残効性なども良好なことから、100~1500 µg/ml を要する既存薬剤に比べて、低薬量の 50~75 µg/ml で高い防除効果を発揮する。また、10~14

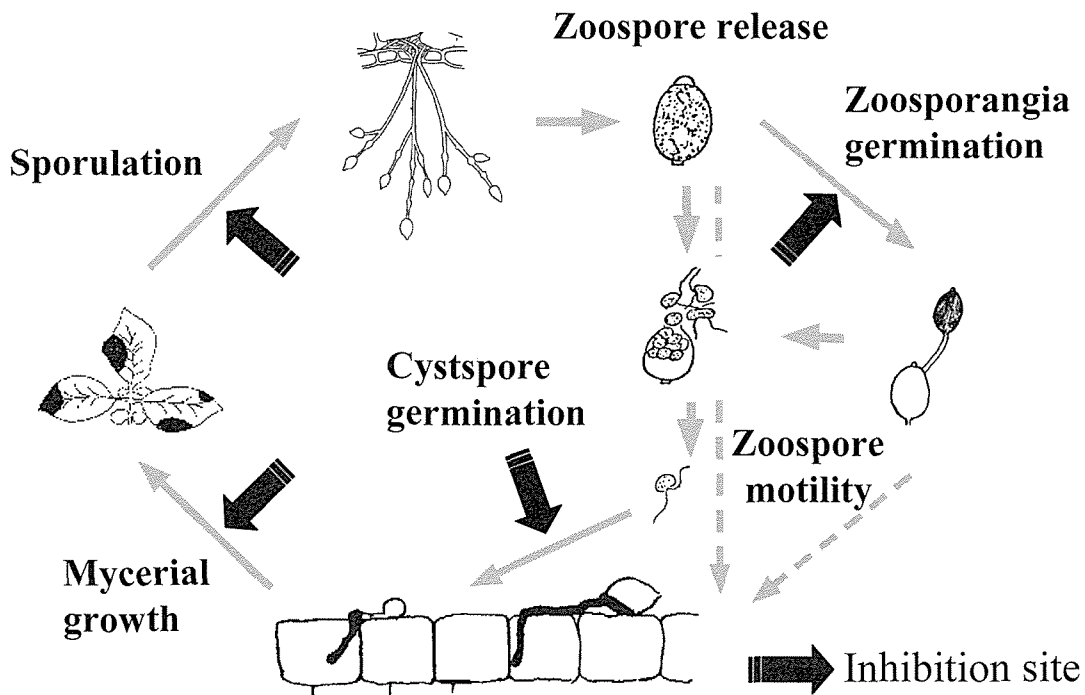


Fig. 6. Biological activity of benthiavalicarb-isopropyl.

日間隔の散布でも防除可能であり、ダブルインターバル散布にも対応できるなど、投下量や散布回数の低減に貢献している。

ベンチアバリカルブイソプロピルの特長と効果的な使用方法

以下、前記した防除特性や作用特性などから本薬剤の特長をまとめ、それを活かした効果的な使用方法について提案する。

1. 特長（使用上のメリット）

1.1. 新しい作用性の殺菌剤

ベンチアバリカルブイソプロピルは、新規骨格のアミノ酸アミドカーバメート系の新規殺菌剤である。作用メカニズムは細胞壁合成に関与するセルロースの繊維化阻害と推測しており、既存の電子伝達系阻害剤やRNA合成阻害剤とは全く異なり、既存薬剤の耐性菌にも効果を発揮することから、どのようなローテーション防除の中にも組み込むことが可能である。また、プロポーズ®顆粒水和剤では、混合成分であるTPNの幅広い防除効果を活用し、べと・疫病と同時発生する病害も防除することが可能となる。

1.2. 卵菌類に優れた効果

ベンチアバリカルブイソプロピルは、疫病菌やべと病菌などの卵菌類に属する病原菌に対して、特異的に極めて低濃度で殺菌活性を示し、ポット試験では、実用濃度50 µg/mlの1/50 (1 µg/ml)以下の濃度でも高い防除効果を示す。一方、その他の植物病原菌には全く効果がなく、高い選択性を有している。

1.3. 浸透性を有し、高い治療効果

葉面に散布されたベンチアバリカルブイソプロピルは、葉表から葉裏、葉裏から葉表など葉内への浸透性を有しており、散布ムラによる効果低下の軽減が期待できる。一方、本薬剤は疫病菌、べと病菌に対して殺菌活性を発揮するため、葉内へ移行した本薬剤は、すでに感染した病原菌にも効果を示す。特に、菌糸生育阻害が強いため、感染後の病斑の進展も阻害し、停止型病斑を示す場合もある。

以上のように本薬剤は、予防効果のみならず、治療効果も有する薬剤であり、感染好適日前後にゆとりを持って散布することが可能となる。

1.4. 二次感染阻害効果

ジャガイモ疫病菌のライフサイクル（生活環）ごとに作用性を確認した結果、遊走子のう形成や遊走子のう直接発芽、被のう胞子発芽および菌糸生育に対して、極めて低濃度で阻害活性を示した。以上のことは、本薬剤が高い治療効果を有することを裏付けるとともに、特に遊走子のう形成阻害に優れていることは、次世代の菌密度（二次感染源）を効率的に抑制することにより、未感染葉への病害の進展

や圃場全体の菌密度を低下させることが可能となる。

1.5. 残効性、耐雨性に優れる

ベンチアバリカルブイソプロピルは、低濃度で疫病菌、べと病菌に効果を発揮する。本薬剤は葉内へ速やかに移行し、その量が微量であっても有効に作用するため、耐雨性と残効性（効果持続性）に優れている。作物の栽培方法や生育ステージ、病原菌の密度にも左右されるが、10~14日間隔の散布でも防除可能であり、農薬の散布回数の低減に寄与すると考えている。

1.6. 作物・人畜・有用生物への高い安全性

ベンチアバリカルブイソプロピルは、人畜毒性は普通物、魚毒性はA類で安全性は高い。また、卵菌類にのみ作用することから選択性は高く、有用生物に対する影響は少なく、IPM体系での位置付けが可能である。作物に対する安全性に関しては、数々の公的試験や社内試験でも薬害発生事例は一例もなく、極めて作物への安全性が高い薬剤と言える。

おわりに

べと病・疫病は重要な病害であるにもかかわらず、防除の主体は長らく銅剤やマンゼブなどの保護殺菌剤が中心であった。フェニルアמיד系殺菌剤が開発され、治療活性を有する薬剤として脚光を浴びたが、間もなく耐性菌が出現した。筆者らは、ポスト・フェニルアמיד系殺菌剤を目指し、卵菌類防除薬剤の探索に着手した。ベンチアバリカルブイソプロピルの上市前後に多くの卵菌類防除薬剤が開発されてきたが、フェニルアמיד系殺菌剤のような高い治療活性とアポプラスト移行性を有する薬剤は非常に少ない。本薬剤が双方の性質を兼ね備えていることは、作物保護分野で大いに貢献できるものと考えられる。

各種特徴を有した本薬剤については、今後もより一層、国内外での各栽培体系における有効的な使用法等を提案し、世界の食糧生産に貢献していきたいと考えている。その都度、各地域における指導機関と連携しながら普及活動を行っていくので、ご指導、ご助言をお願いする次第である。

最後に、ベンチアバリカルブイソプロピルの開発上市にあたり、多大なご指導とご支援を賜りました日本植物防疫協会ならびに各国公立試験場と研究機関の先生方に厚くお礼申し上げます。また、本薬剤の研究と開発は、筆者らだけでなくクミアイ化学工業株式会社、株式会社ケイ・アイ研究所、イハラケミカル工業株式会社の各研究所、開発、営業、生産部門関係者の総力を傾注して得られた成果であり、ここに深く感謝致します。

引用文献

- 1) 三宅 裕, 境 潤悦, 三浦一郎, 柴田 卓, 米倉範久, 永山孝三: 日植病報 67, 219 (2001).
- 2) 境 潤悦, 三宅 裕, 三浦一郎, 柴田 卓, 米倉範久,

- 永山孝三：日植病報 **67**, 219 (2001).
- 3) 三宅 裕, 境 潤悦, 三浦一郎, 柴田 卓, 米倉範久, 永山孝三：日植病報 **68**, 265 (2002).
- 4) Y. Miyake, J. Sakai, I. Miura, M. Shibata and K. Nagayama: *British Crop Protection Conference* **1**, 105-112 (2005).
- 5) Y. Miyake, J. Sakai, M. Shibata, N. Yonekura, I. Miura, K. Kumakura and K. Nagayama: *J. Pestic. Sci.* **30**, 390-396 (2005).
- 6) 高垣真喜一：EBC 研究会誌 **5**, 29-33 (2009).
- 7) 片岡 智：第 26 回農薬生物活性研究会シンポジウム 講演要旨集, pp. 5-8 (2009).
- 8) D. Wollwer, T. Seitz and W. Brandes: 特開平 3-5451 (1991).
- 9) 柴田 卓, 伊東茂寿, 境 潤悦, 林 茂：特開平 6-279405 (1994).
- 10) 柴田 卓, 杉山和彦, 米倉範久, 境 潤悦, 小嶋芳幸, 林 茂：特開平 8-176115 (1996).
- 11) 柴田 卓：新しい農薬原体の創製 2006, シーエムシ出版, 118-127 (2006).
- 12) 高垣真喜一：植物防疫 **61**, 51-54 (2007).
- 13) 藤岡智則, 三宅 裕, 高垣真喜一, 角康一郎, 清水力：日本農薬学会第 35 回大会講演要旨集, p. 111 (2010).

著者略歴

氏名：境 潤悦

生年月日：1959 年 4 月 29 日

最終学歴：弘前大学農学部園芸学科

研究テーマ：新規殺菌剤の探索・開発研究

氏名：三浦 一郎

生年月日：1958 年 9 月 11 日

最終学歴：北海道大学農学部農業生物学科, 博士 (静岡県立大学)

研究テーマ：新規殺菌剤の開発研究, 作用機構研究

氏名：柴田 卓

生年月日：1957 年 4 月 15 日

最終学歴：東京理科大学工学部工業化学科

研究テーマ：新規農薬の合成探索研究

氏名：米倉 範久

生年月日：1950 年 10 月 22 日

最終学歴：北海道大学大学院理学研究科化学専攻博士課程前期修了

研究テーマ：新規農薬の合成探索研究

氏名：日吉 英孝

生年月日：1966 年 6 月 22 日

最終学歴：静岡大学大学院工学研究科修士課程修了

研究テーマ：新規農薬の合成プロセス研究

氏名：高垣 真喜一

生年月日：1969 年 7 月 30 日

最終学歴：静岡大学大学院農学研究科修士課程修了

研究テーマ：新規殺菌剤の探索・開発研究

氏名：永山孝三

生年月日：1951 年 6 月 7 日

最終学歴：鳥取大学大学院農学研究科修士課程修了

研究テーマ：新規農薬の開発研究