

## 对羟基苯基丙酮酸酯双氧化酶抑制剂的研究进展

刘长令

(沈阳化工研究院, 沈阳 110021)

**摘要** 简要介绍了新型除草剂对羟基丙酮酸酯双氧化酶(HPPD)抑制剂的研究进展,文中涉及到此类除草剂作用的特点、化学结构、生物活性及合成方法等。

**关键词** 除草剂 抑制剂 对羟基丙酮酸酯双氧化酶

## 1 前言

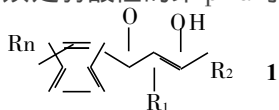
发现作用机理独特的新农药品种一直是从事新农药创制科研人员的主要目标之一。因为作用机理独特的化合物不仅与现有农药品种无交互抗性,而且往往具有优异的活性,更适宜于害物综合管理策略和持续农业发展的要求,对环境更安全。如 ALS 抑制剂磺酰脲类除草剂的发现使除草剂工业进入了超高效时代,使除草剂的用量由原来的 1~几 kg/hm<sup>2</sup> 降为几~100g/hm<sup>2</sup>。对羟基丙酮酸酯双氧化酶(HPPD)抑制剂,是继乙酰辅酶 A 羧化酶(AC-Case)抑制剂、乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂和原卟啉原氧化酶(Protox)抑制剂等之后发现的又一类新型除草剂,现已有多个品种报道,为了加速我国在此类除草剂方面的研究,本文对 HPPD 抑制剂的研究进展予以简要的介绍,供参考。

## 2 HPPD 抑制剂的作用特点

HPPD 抑制剂的作用特点是具有广谱的除草活性,芽前和芽后均可使用,杂草出现白化后死亡。虽其症状与类胡萝卜素生物抑制剂的作用症状极相似,但其化学结构特点如极性和电离度与已知的类胡萝卜素生物抑制剂有明显的不同。Lee 等通过研究发现此类除草剂的作用机理是抑制 HPPD 的合成,导致酪氨酸(tyrosine)的积累,使质体醌(plastoquinone)和生育酚( $\alpha$ -topherol)的生物合成受阻,进而影响到类胡萝卜素的生物合成,因此 HPPD 抑制剂与类胡萝卜素生物抑制剂的作用症状相似。

## 3 HPPD 抑制剂的结构特点

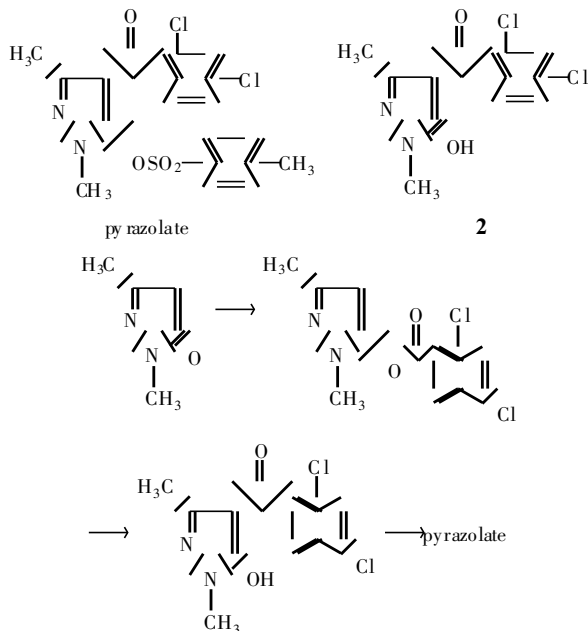
Lee 等通过大量的研究发现 HPPD 抑制剂的结构特点:1) 离体条件下对 HPPD 有活性,分子中或其异构体或其代谢物中需要含量有 2-苯甲酰基乙烯-1-醇(1)基团;2) 在植物中对 HPPD 有活性,化合物分子必须是弱酸性的即 pKa 小于 6。



## 4 商品化的 HPPD 抑制剂的生物活性与合成方法

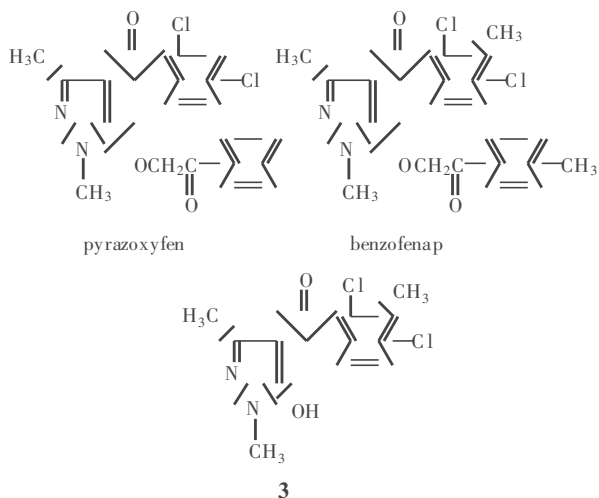
Schmidt 报道目前商品化的 HPPD 抑制剂主要有三类:吡唑类如吡唑特、吡草酮、苄草唑,三酮类如磺草酮,异 唑类如 isoxaflutole 等。

吡唑特(商品名 Sanbird, 通用名 pyrazolate、pyrazoly nate)是由日本三共化学公司于 1980 年开发的水田除草剂,对水稻安全,其活性成分是代谢物(2)。对禾本科杂草、莎草科杂草、泽泻、野慈姑和眼子菜等有卓效。其合成方法如下:

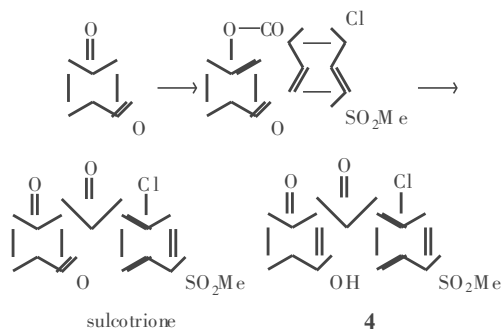


吡草酮(商品名 Yukawide, 通用名 benzofenap)是由日本三菱油化公司于 1982 年开发的水田除草剂,对水稻安全,其活性成分是代谢物(3)。可苗前、苗后使用,杀草谱广,尤其对一年生及多年生阔叶杂草有卓效,如稗草、萤蔺、牛毛毡、水莎草、瓜皮草、泽泻等。其合成方法同吡唑特。

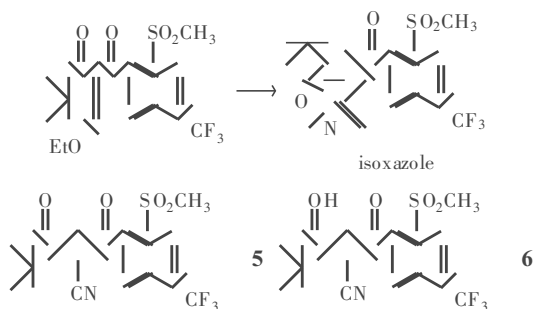
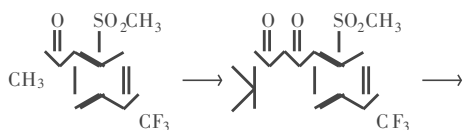
苄草唑(商品名 Paicer, 通用名 pyrazoxy fen)是由日本石原产业化学公司于 1982 年开发的水田除草剂,对水稻安全,其活性成分亦是代谢物(2)。可苗前、苗后使用,杀草谱广,尤其对稗草、慈姑有卓效。其合成方法同吡唑特。



磺草酮(商品名 Mikado, 通用名 sulcotrione)是由捷利康公司于 1985 年研究开发的苗前和苗后主要用于玉米田的三酮类除草剂,其活性成分是烯醇式化合物(4)。使用剂量为 300~400g/hm<sup>2</sup>,可有效地防除藜、龙葵、蓼、马唐、稗等多种阔叶杂草和禾本科杂草,即使在高剂量如 900g/hm<sup>2</sup>下,对玉米也很安全,若遇干旱或低洼积水时,玉米叶会有短暂的脱色症状,但对玉米的产量无影响。在正常轮作条件下,对后茬作物麦类、油菜、马铃薯、甜菜等安全。用于玉米田防除杂草时磺草酮可单独使用,也可与其它除草剂混用。其合成方法如下:



Isoxaf lutole(商品名: Balance)是由罗纳普朗克公司于 1995 年报道的新型玉米、甜菜用苗前和苗后除草剂。在植物和土壤中,异 唑环打开形成一个二酮腈(5)或烯醇式化合物(6),通过抑制植物体内的 HPPD 而发挥除草效果。此化合物对环境、生态的相容性和安全性极高。在使用剂量为 75~140g/hm<sup>2</sup>条件下,可有效防除多种禾本科和阔叶杂草。其虽然有一些残留活性,但可在生长季节内消失,不会对下茬作物产生不良影响。合成方法如下:



## 5 近期 HPPD 抑制剂的研究状况

从专利报道中可以看出从事此类除草剂研究的公司有:日本的出光兴产公司、日本的 SDS 生物技术公司、三共化学公司、石原产业公司、日本曹达公司、捷利康公司、罗纳普朗克公司、巴斯夫公司、杜邦公司和诺华公司等。报道的 HPPD 抑制剂的化学结构主要有以下五种:三酮类、异 唑类、吡唑类、二酮腈类和二苯酮类等。

### 5.1 三酮类化合物

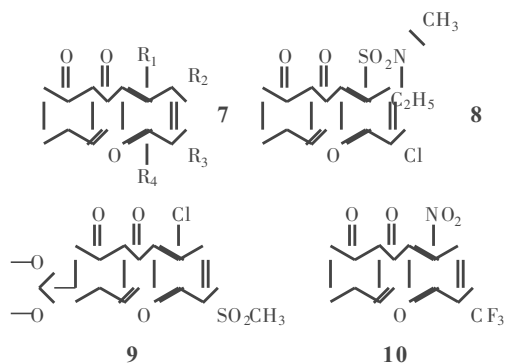
三酮类化合物按化学结构又分为如下 3 种:

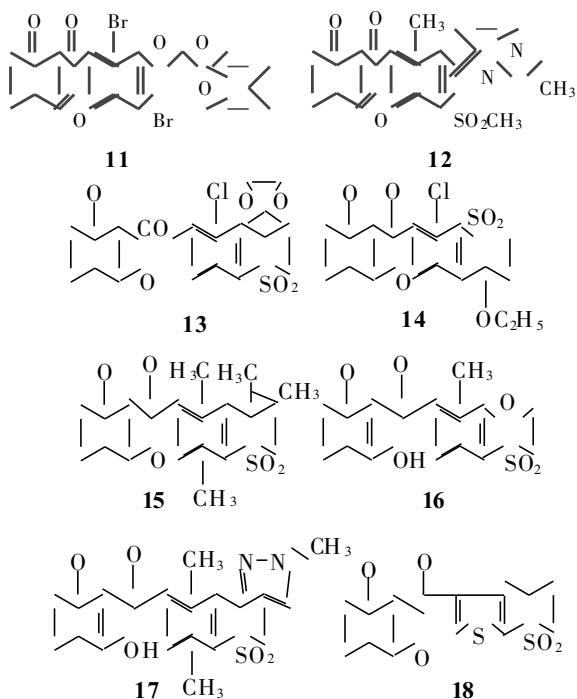
#### 5.1.1 三酮类

三酮类化合物的结构通式(7)如下:其中 R<sub>1</sub>~R<sub>4</sub>为多种取代基,R<sub>1</sub>多为 H、卤素、Me、SO<sub>2</sub>Me 或 NO<sub>2</sub>等,R<sub>2</sub>多为 H、Me 或取代的杂环等,R<sub>3</sub>多为 H、卤素、SO<sub>2</sub>Me、NO<sub>2</sub>或 CF<sub>3</sub>等,R<sub>4</sub>多为 H、Me 等,R<sub>3</sub>和 R<sub>4</sub>还可组成环。

化合物 8、9、10、11 分别由杜邦公司、巴斯夫公司、捷利康公司和日本三共公司报道,均具有很好的除草活性如化合物 11 在 65g/hm<sup>2</sup>剂量下即对稗草在内的六种杂草具有 100%防效。

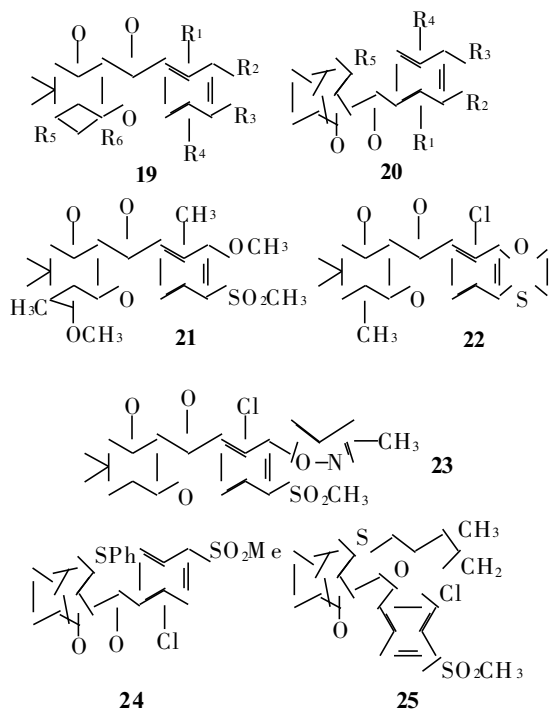
化合物 12、13、17 和 18 均由杜邦公司报道。化合物 14 由日本的出光兴产公司报道,主要用于防除玉米田杂草,使用剂量为 300g/hm<sup>2</sup>。化合物 15 和 16 均由巴斯夫公司报道,分别在 25g/hm<sup>2</sup>和 32g/hm<sup>2</sup>剂量下具有很好的活性。





5.1.2 双环三酮类

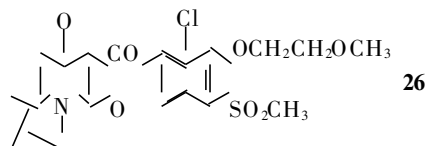
双环三酮类化合物如通式 19 和 20 所示, 取代基与通式 7 中取代基相似。化合物 21、22、23 由日本曹达公司研制, 主要用于防除玉米田杂草, 使用剂量为 25g/hm<sup>2</sup>。化合物 24 和 25 由日本的 SDS 生物技术公司和石原产业公司报道, 化合物 24 主要用于防除稻田稗草、莎草等杂草, 使用剂量为 500g/hm<sup>2</sup>。



5.1.3 取代苯甲酰基哌啶二酮类

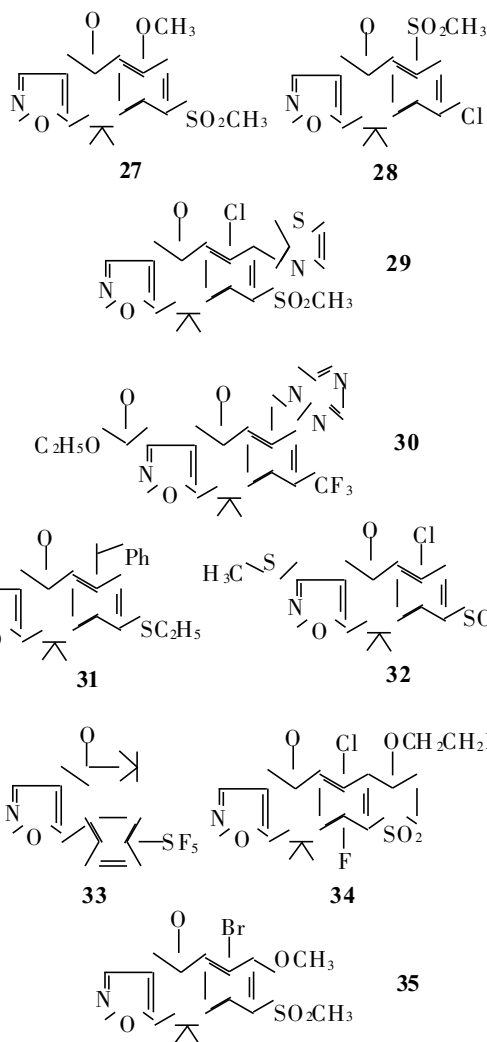
取代苯甲酰基哌啶二酮类如日本曹达公司报道

的化合物 26 在 1000g/hm<sup>2</sup> 剂量下具有很好的除草活性:



5.2 异唑类

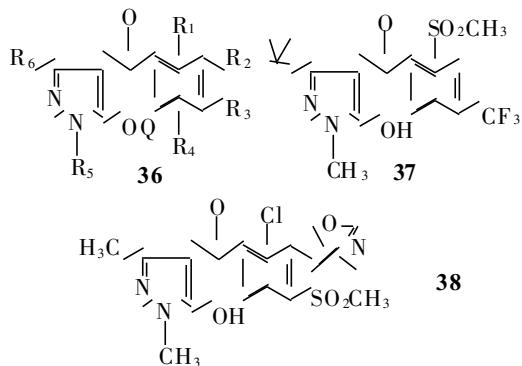
异唑类化合物已商品化的品种为 Isoxaflutole。近期报道的化合物如 27、28、30、31 和 33 均由罗纳普朗克公司研制, 化合物 29、32 和 34 则分别由巴斯夫公司、诺华公司和日本的出光兴产公司报道的, 均具有很好的除草活性。如化合物 34 在 300g/hm<sup>2</sup> 剂量下即具有良好的除草活性。化合物 35 由罗纳普朗克公司报道的, 具有很好的杀螨活性。



5.3 吡唑类

吡唑类化合物的结构通式 (36) 如下: 其中取代基 R<sub>1</sub> ~ R<sub>4</sub> 与通式 7 中的取代基相似。R<sub>5</sub> 多为烷基, 尤以乙基为多; R<sub>6</sub> 多为 H、或其它基团; Q 多为 H、或其它离去基团。

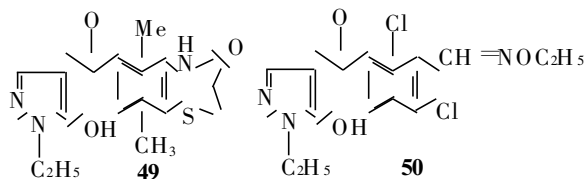
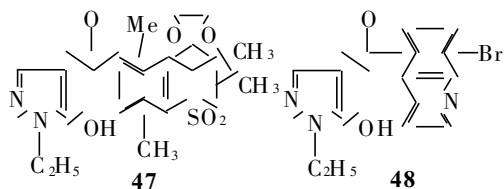
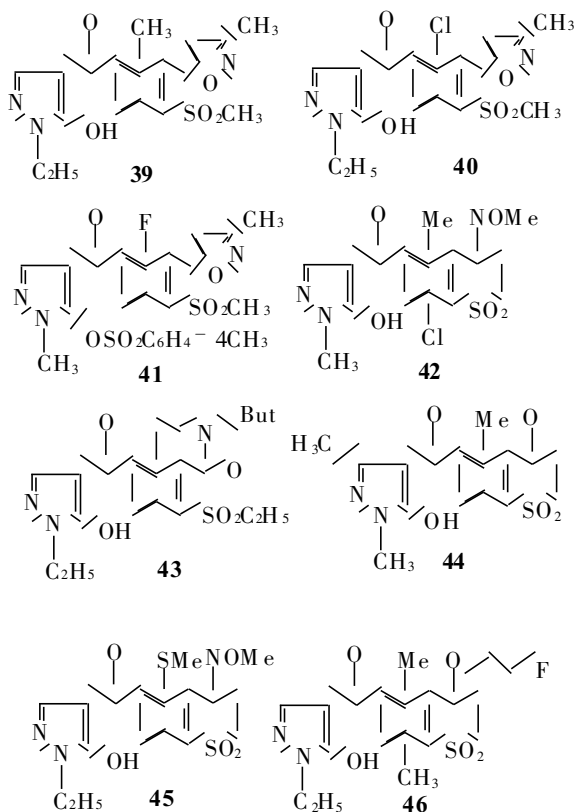
化合物 37 和 38 分别由日本石原产业化学公司和巴斯夫公司报道, 化合物 37 在  $125\text{g}/\text{hm}^2$  剂量下即显示很好的除草活性。



化合物 39、40、41 均有日本曹达公司报道, 如化合物 39 在  $63\text{g}/\text{hm}^2$  剂量下对多种杂草具有很好的活性。

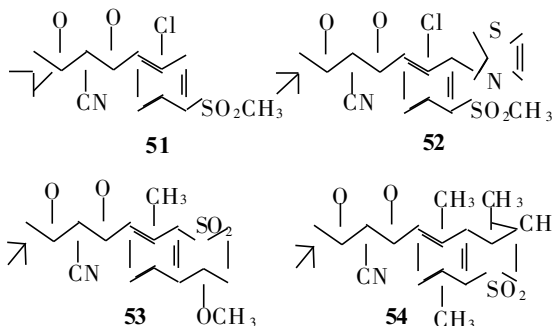
化合物 42、43、和 44 分别由日本出光兴产公司、杜邦公司和巴斯夫公司报道, 化合物 42 在  $300\text{g}/\text{hm}^2$  剂量下用于玉米田除草, 43 和 44 分别在  $16\text{g}/\text{hm}^2$  和  $25\text{g}/\text{hm}^2$  剂量下即可防除多种杂草。

化合物 45、46、47 和 49 均由日本出光兴产公司报道, 化合物 48 和 50 是由巴斯夫公司报道, 对多种杂草具有很好的活性。



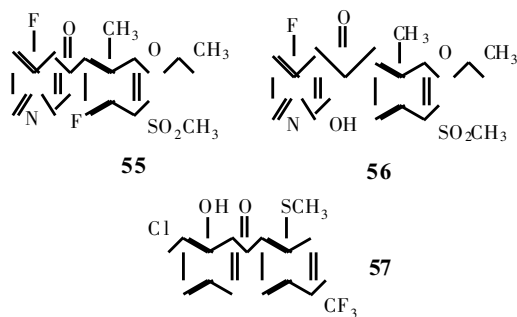
#### 5.4 二酮腈类化合物

二酮腈类化合物如 51 (罗纳普朗克公司)、52、53 (巴斯夫公司) 和 54 (日本出光兴产公司) 均具有很好的除草活性。



#### 5.5 二苯酮类化合物

二苯酮类化合物报道较少如化合物 55 (捷利康公司) 和 57 (罗纳普朗克公司), 化合物 55 的有效成分可能是代谢物 56; 化合物 57 在  $250\text{g}/\text{hm}^2$  剂量下可防除多种杂草。



#### 6 结束语

从以上所示的化学结构中可以看出: 取代的苯甲酰基中的取代基虽变化较多, 但通常为吸电子基

团尤以 Cl、CF<sub>3</sub> 和 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 为多,或由磺酰基部分与邻位组成杂环;烯醇部分相应变化较少,目前只有如上所述的五种;而取代的苯基甲酰基中的苯基变化则更少,目前统计的专利中仅有三例,如化合物 18 是用取代的噻吩基团替换了通常的苯环。尽管如此,作者预言随着时间的推移和更多公司的参与,满足 HPPD 抑制剂所必须的两个条件的化学结构会有进一步的变化,亦会有活性更优异的新品种出现。

另一方面,从专利的申请方面可以看出,大公司首先申请的是世界专利,作者查阅的 43 篇专利中,世界专利有 27 篇,占 62.8%;此数据亦表明各公司均注重世界市场。

参 考 文 献

[1] Pallett, K. E. Litter, J. P. Veerasakaran, P. et al. Inhibition of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase; the Mode of Action of the Herbicide RPA 201772(Isoxaflutole). Pestic. Sci., 1997, 50; 83 ~ 84  
 [2] Leø D. L. Cromartie, T. H. Prishylla, D. P. et al. The discovery and structural requirements of inhibitors of *p* - hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. Weed Science 1997, 45; 601 ~ 609  
 [3] Schmidt, R. R. HRAC Classification of Herbicides According to Mode of Action. Brighton Crop Protection Conference—Weeds, 1997, 1133 ~ 1140  
 [4] AU 672058(1996)  
 [5] DE 4434987(1986)  
 [6] DE 19532311; DE 19543641(1997)

[7] DE 19532312; DE 19711953(1997)  
 [8] EP 496630(1992)  
 [9] EP 527036; EP 527037 (1997)  
 [10] JP 07 206883(1995)  
 [11] JP 08 245618(1996)  
 [12] JP 09 25279; JP 09 291088; JP 09 291088(1997)  
 [13] JP 10 109972; JP 10 130267(1998)  
 [14] WO 95 22903(1995), CA 124; 3055  
 [15] WO 96 17829; WO 96 26192; WO 96 26193(1996)  
 [16] WO 96 26206; WO 96 30368; WO 96 31507(1996)  
 [17] WO 97 01550; WO 97 03045; WO 97 46530(1997)  
 [18] WO 97 00187; WO 97 19087; WO 97 44340(1997)  
 [19] WO 97 28136; WO 97 30986; WO 97 41106(1997)  
 [20] WO 97 41105; WO 97 41117; WO 97 41118(1997)  
 [21] WO 97 41116; WO 97 43270; WO 97 45404(1997)  
 [22] WO 97 08164; WO 97 12885; WO 97 13765(1997)  
 [23] WO 98 12192; WO 98 13341; WO 98 29392(1998)

Recent Advance on the Inhibitors of *p* - Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase

Liu Changling

(Shenyang Research Institute of Chemical Industry, Shenyang 110021)

**Abstract:** The recent advance on the novel herbicides, inhibitors of *p* - hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD), was briefly reviewed in this paper. Their biological characteristics structures, bioactivities and synthesis methods were also involved.

**Key words:** herbicide inhibitors *p* - hydroxyphenylpyruvate dioxygenase.

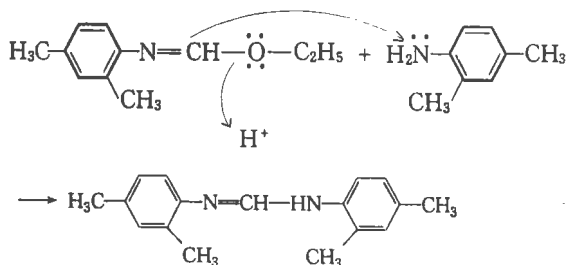
收稿日期: 1998. 11. 13

(上接第 11 页)

入 200ml 异丙醇重结晶,得干燥双甲脒 126g。熔点 86℃~87℃,收率 85.9%。

在以上反应中,反应物料的配比对获得高收率的产品十分重要。其中最重要的是要保证 2,4-二甲基苯胺与原甲酸三乙酯的摩尔比必须保持在 1 : 1.4 ~ 2.0,即原甲酸三乙酯必须大大过量,低于此比率则严重影响收率。比如,我们将原甲酸三乙酯的投料量减少 20%,即比率由 1 : 1.45,降至 1 : 1.16,则反应收率即降至 55%,当降至 1 : 1 比率时,收率降至约 40%,其原因是由于比例的降低加剧了第一阶段反应中的副反应。第一阶段反应是酸催化下生成亚胺酯的反应。随着反应的进行,亚胺酯的量不断增加,但当原甲酸三乙酯投料比例显著降低时,苯胺还会有较多的剩余量,这是一个逐步升温的反应,随着温度的上升,在酸催化下未反应的苯胺会同新生成的大量亚胺酯进行缩合反应,并同苯胺与原甲

酸三乙酯的反应相竞争,这是本反应中最主要的副反应:



该反应中 N-甲基甲酰胺的投料量也是大大过量的,是理论量的 1.5 倍,对其投料量的优化是一个仍待研究的问题。

参 考 文 献

[1] I. R. Harrison, et al., Pestic. Sci., 1972, 6; 79 ~ 80  
 [2] GB 1327935  
 [3] US 3729565  
 [4] 徐振元等. 浙江化工, 1988, 6; 1 ~ 7  
 [5] E. A. Marjazzi, A. O. Colona PI 8207373