

专论与综述

对羟苯基丙酮酸双氧化酶抑制剂的研究进展

杨丽¹ 张荣全² 叶非¹

(1 东北农业大学理学院 哈尔滨 150030; 2 山东省农药检定所 济南 250100)

摘要 本文对对羟苯基丙酮酸双氧化酶抑制剂(HPPD)的发现、作用机制、结构与活性、合成方法及主要新品种加以概述。

关键词 对羟苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD) 除草剂

对羟苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)是20世纪90年代确定的除草剂作用新靶标。以HPPD为靶标的抑制剂具有广谱的除草活性,能同时防除阔叶作物中的阔叶杂草,它们既可在芽前使用,也可以在芽后使用,具有活性高、残留低、使用安全的特点,并至今尚未发现有关抗性的报道。目前,以HPPD作为靶标已开发出若干不同结构类型的高活性除草剂,有的品种已在农业生产中迅速而广泛地应用,而新的活性化合物仍在继续研究与开发中。本文对HPPD抑制剂的发现与作用机制、结构与活性、合成方法及主要新品种的使用等作一概述。

1 HPPD抑制剂的发现与作用机制

1.1 HPPD抑制剂的发现

通过抑制八氢西红柿红素去饱和酶而破坏类胡萝卜素生物合成,导致植物产生白化症状而死亡是许多类型除草剂的作用机制。这些除草剂多为高度亲脂化合物,在pH中性时不解离。然而并非所有引起植物白化症状的除草剂都是八氢西红柿红素去饱和酶的抑制剂。1982年,捷利康公司在进行三酮类除草剂研究时发现,三酮类白化除草剂虽能使植物体内色素含量降低,但不是抑制八氢西红柿红素去饱和酶的结果,由此提出了除草剂作用的新靶标—HPPD。此后,实验证明了三酮类除草剂是一种潜在的哺乳类动物体内HPPD抑制剂。

HPPD抑制剂具有广谱的除草活性,它们活性高,残留低,环境兼容性好,具有使用安全的特点。这些特点非常符合现代除草剂的发展方向,因此,很多专家都投入到对HPPD抑制剂的研究中。

1.2 HPPD抑制剂的作用机制

HPPD抑制剂抑制的是对羟苯基丙酮酸转化为尿黑酸的过程。尿黑酸是植物体内一种重要物质,它可以进一步脱酸、聚戊二烯基化和烷基化,从而生成光合作用中电子传递所需要的质体醌和生育酚。HPPD抑制剂起着光合作用电子传递抑制剂的作用,当对羟苯基丙酮酸转化为尿黑酸的过程被抑制,将导致质体醌和生育酚的合成受阻。质体醌同时还是八氢西红柿红素去饱和酶的关键辅助因素,质体醌的减少使八氢西红柿红素去饱和酶的催化作用受阻,进而影响类胡萝卜素的生物合成,最终导致植物死亡。

从玉米黄化幼苗中提取并纯化HPPD在磷酸缓冲液的最适pH值为7.3,但其产生活性的pH范围比较广。外界温度从23提高至最适温度30时,HPPD活性可以提高2倍。与哺乳类动物肝脏中的HPPD一样,玉米植株内此种酶的分子质量为43 kDa。植物体内HPPD的活性发挥需要有还原剂,这种还原剂为谷胱甘肽、二氯酚或抗坏血酸;当存在抗坏血酸时,玉米植株内HPPD的活性可提高2倍。HPPD的动态研究结果表明,三酮类除草剂是强烈的竞争性抑制剂,而异唑酮是潜在的紧密结合型抑制剂。

2 HPPD抑制剂的结构与活性

HPPD抑制剂结构的研究显示出两个基本结构特征:1. 化合物分子或其异构体或其代谢物中需要有2-苯甲酰基乙烯-1-醇基团,充当底物对羟苯基丙酮酸的 α -酮酸部分的等排体,作为对羟苯基丙酮

收稿日期:2003-05-19

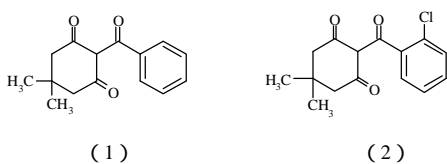
作者简介:杨丽(1978-),女,现为东北农业大学农药学在读硕士研究生。

酸的竞争物去和 HPPD 键合。2. 化合物分子必须是弱酸性的, 即 $Pka < 6$, 以便于其在植物体内传导和被植物细胞吸收。

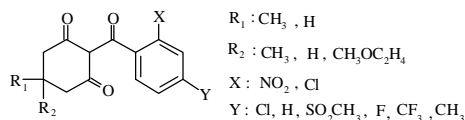
符合以上两个结构特征的 HPPD 抑制剂主要有以下几种: 三酮类、吡唑类、异 唑酮、二酮腈类和二苯酮类等。

2.1 三酮类除草剂

三酮类除草剂的开发是由环己烯酮类除草剂开始的, 在合成功能上类似烯禾啉基部分的化合物时, 意外地得到了化合物 (1), 以此为基础合成出了第一个具有高度除草活性的三酮类化合物 (2)。



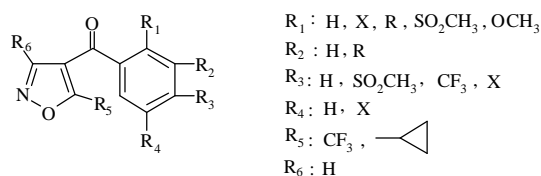
经过系统的研究, 从化合物结构与活性相关性考虑, 提出了以下模式结构:



在对三酮类化合物研究中发现, 苯环中 2、4 位与 2、3、4 位上存在吸电子基团时, 化合物具有较高的活性。这是由于苯环上的吸电子基可使酮基互变为羟基; 当除草活性与分子的酸度形成良好比例时, 化合物呈现高活性。另一方面 3-位给电子基的存在可能增强除草活性。此外, 在苯环的 3-位上的取代基由于其立体效应, 对杀草谱有一定的影响。

2.2 异 唑类除草剂

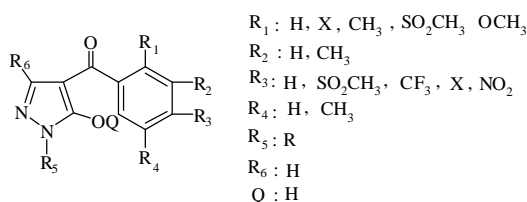
异 唑类 HPPD 抑制剂的结构通式为:



它的活性成分为其相应的代谢物二酮腈类结构。异 唑类结构通式中 R_5 的不同取代对除草活性影响非常重要, 活性较高的异 唑结构通式中 R_5 多为环丙基或三氟甲基等电子效应参数较大、长度为 1~2 个碳原子键长的基团。

2.3 吡唑类除草剂

吡唑类 HPPD 抑制剂是 20 世纪 80 年代开发的品种, 结构通式如下:

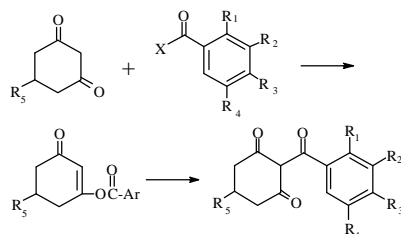


大量的研究及观察发现: 1. 除草活性较高的吡唑类 HPPD 抑制剂结构中 R_5 多为甲基、乙基或异丙基; 其中 R_5 为乙基时, 其除草活性往往较高; 当 R_5 为氢或丙基等基团时, 活性往往很低。2. 除草活性高的吡唑类 HPPD 抑制剂结构中 Q 多为氢或易离去的基团(如磺酰基基团)。旱田施用, Q 为氢、苯磺酰基和奇数碳烷磺基(如正丙基磺酰基)等基团时, 除草活性较高。水田施用, Q 多为烷基碳磺基和偶数碳烷磺基(如正丁基磺酰基)等基团。

3 HPPD 抑制剂的合成方法

3.1 三酮类 HPPD 抑制剂合成方法

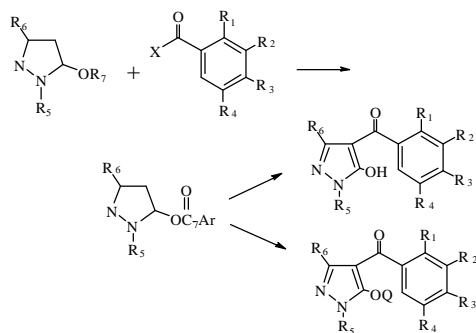
三酮类 HPPD 抑制剂的几种分支结构的合成方法相似, 其合成通式如下:



该类结构的合成一般是经历氧酰基化步骤, 然后再催化进行 Fries 重排得碳酰化产物。通过优化所得三酮类 HPPD 抑制剂结构, 可以制备活性更好的三酮类 HPPD 抑制剂。

3.2 吡唑类 HPPD 抑制剂的合成方法

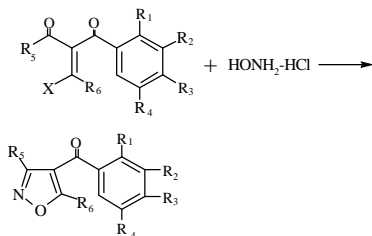
吡唑类 HPPD 抑制剂的合成方法与三酮类相似, 合成通式为:



吡唑类 HPPD 抑制剂的合成可用苯甲脒与吡唑类中间体在二甲苯等溶液中回流, 稀碱水解制得。此外, 可用卤代苯与吡唑类化合物在一氧化碳及催化剂存在下直接合成。

3.3 异 唑类 HPPD 抑制剂的合成方法

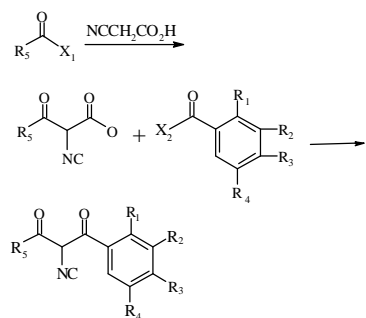
异 唑类 HPPD 抑制剂的合成通式为:



该类结构常用合成方法是通过 1-芳基-3-烷基-2-取代次亚甲基-1,3-丙二酮中间体与盐酸羟胺在醋酸钠、乙醇等存在下缩合关环脱去小分子而得。对所得的异 唑类 HPPD 抑制剂进行优化可以制备更加理想的异 唑类 HPPD 抑制剂。

3.4 二酮腈类 HPPD 抑制剂的合成方法

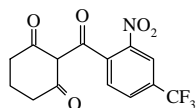
二酮腈类 HPPD 抑制剂合成通式为:



该类化合物的合成方法还可以利用克脑文盖尔反应 (Knoevenngel Reaction) 直接制得。该法优于通过异 唑类 HPPD 抑制剂的制备方法。

4 主要品种简介

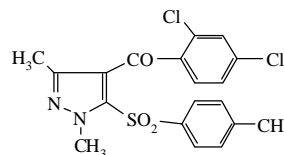
NTBC[2-(2-硝基-4-三氟甲基苯甲酰)-1,3 环己酮] 是第一个抑制 HPPD 的品种, 结构如下:



到目前为止, 已经研制出并被推广的广谱、高效品种有早些年代的吡唑类的吡唑特、吡草酮、苜草酮和近几年应用较好的三酮类的磺草酮、甲基磺草酮及异 唑类的百草思等。

4.1 吡唑特

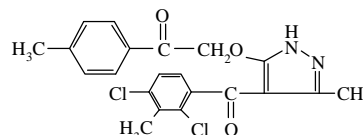
通用名 pyrazolate, 商品名 Sanbird, 结构如下:



吡唑特原药为无色晶体, 熔点 117 , 25 时水溶度 0.056 $\mu\text{g/L}$, 在氯甲烷与苯中稳定。可防除稻田稗草及莎草科杂草, 并具有显著效果。

4.2 吡草酮

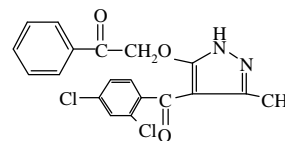
通用名 benzofenap, 结构如下:



吡草酮试验代号为 MY-98, 商品名 Yukawide, 熔点 133.3 , 蒸气压 $0.1 \times 10^7 \text{ mmHg}$ (30), 25 时水溶度 0.13 mg/L , 20 时丙酮 73 g/L , 正己烷 0.46 g/L 。可在苗前苗后使用, 杀草谱广, 尤其对一年生及多年生阔叶杂草有很好的作用效果。

4.3 苜草唑

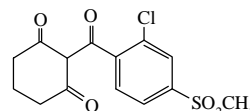
通用名 pyazoxyfen, 试验代号为 SL-49, 商品名 Paicer, 结构如下:



苜草唑原药为白色晶体, 熔点 111 , 蒸气压 $3.6 \times 10^7 \text{ mmHg}$ (20) 20 时溶解度 水 0.9 mg/L , 甲苯 200 g/L , 丙酮 233 g/L , 二甲苯 116 g/L 。是一种水田除草剂, 可在苗前苗后使用, 杀草谱广。防除稻田一年生与多年生杂草, 尤其对稗草、慈姑有卓效。

4.4 磺草酮

通用名 sulcotrione, 试验代号为 SC-0051, ICI-A0051, 商品名 Galleone, Mikado, 结构如下:

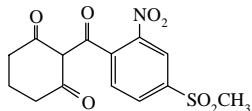


磺草酮原药为浅棕色固体, 熔点 139 , 蒸气压 $4 \times 10^8 \text{ mmHg}$ (25); 25 时水溶度 164 mg/L , 溶于丙酮与氯苯; 在日光下或黑暗中, 其溶液稳定。从物理特性来看, 其可混性强, 能与其它大多数除草剂品种混合。磺草酮用于玉米、甘蔗及冬小麦田防除一年生阔叶杂草及若干禾本科杂草的高活性

除草剂品种,对多年生杂草的防除效果差;芽前土表处理或苗后茎叶喷雾,1 hm²有效用量为250~1000 g。

4.5 甲基磺草酮

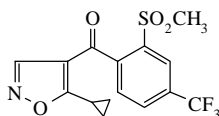
通用名 mesotrione, 结构如下:



甲基磺草酮试验代号 ZA1296,原药为暗色固体,熔点 165 , 20 时水溶度 2.2 g/L (pH4.8), 15g/L (pH6.9), 22 g/L (pH9.0);蒸汽压 4.27×10^{-8} mmHg (20),解离系数 3.12 (Pka20)。Mesotrione 不易水解,20 经 30 d 仅分解>10%;在灭菌条件下,其水溶液的光解半衰期 84 d。Mesotrione 用于玉米田芽前土表处理及苗后喷雾防除一年生阔叶及若干禾本科杂草,芽前处理 1 hm²用量 100~225g,茎叶喷雾 70~150 g,可防除杂草至作物封垄。

4.6 百草思

通用名 isoxaflutole, 试验代号 RPA201772, ZXP-30953, EXP 31130A, 商品名称 Balance, Merlin, 结构如下:



百草思原药为类白或浅黄色固体,熔点 140 ,水溶度 (25) 62 mg/L,蒸汽压 1×10^{-6} Pa (20),稳定性较强。Isoxaflutole 用于芽前土表处理或播种前早期土壤处理,防除玉米田阔叶与禾本科杂草如藜、苋、地肤、豚草、蓼类以及稗与狗尾草等,1 hm²用量 75~140 g,比现有土壤处理除草剂品种用量低 10~20 倍。应用异恶唑酮进行甘蔗田苗后早期茎叶喷雾时,可加入非离子型表面活性剂,特别是植物油甲酯,可促进其粘着及在韧皮部内的传导,增效作用显著。

参考文献

- 1 苏少泉. HPPD—开发除草剂品种的新靶标 [J]. 农药. 2000, 5:4
- 2 刘长令. 对羟基苯基丙酮酸酯双氧化酶抑制剂的研究进展 [J]. 农药. 1999, 2:5
- 3 苏少泉. 除草剂作用靶标与新品种创制 [M]. 北京: 化学工业出版社. 2001, 204~218
- 4 吴彦超,胡方中,杨华铮. HPPD 抑制剂的研究进展 [J]. 农药学报. 2001 (3): 1~10

- 5 kenneth E Pallett, Susan M Cramp, Julian P Little, Ponnann Veerasekaran, Amanda J Crudace, Ashley E Slater. Isoxaflutole: the background to its discovery and the basis of its herbicidal properties [J]. Pest Manag Sci. 2001, 57:133~142
- 6 Isabelle Garcia, Dominique Job, Michel Matringe. Inhibition of p-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase by the Diketone nitrile of Isoxaflutole: A Case of Half-Site Reactivity [J]. Biochemistry. 2000, 39:7501~7507
- 7 Hess FD. Light-dependent herbicides: an overview [J]. Weed Science. 2000, 48:160~170
- 8 Glynn Mitchell, David W Bartlett, Torquil EM Fraser, Tim R Haawkes, David C Holt, Jane K Townson. Mesotrione: a new selective herbicide for use in maize [J]. Pest Manag Sci. 2001, 57:120~128
- 9 张荣升. 除草剂靶标近况和新的挑战 [J]. 农药译丛. 1999, 21(1):60
- 10 Lee DL, Knudsen CG, Michaely WJ, Chin HsiaoLing, Nguyen NH, Carter CG, Cromartie TH, Lake BH. The structure-activity relationships of the triketone class of HPPD herbicides [J]. Pestic. Sci. 1998, 54(4): 377~384
- 11 David L. Lee, Michael P. Prisbylla, Thomas H. Cromartie. The discovery and structural requirements of inhibitors of p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase [J]. Weed Sci. 1997, 45(5): 601~609
- 12 Geier PW, Stahlman PW. EXP 31130A efficacy and corn (Zea mays) response in western Kansas [J]. Weed Tech. 1999, 13(2): 404~410
- 13 nezovic SZ, Sikkema PH, Tardif F, Hamill AS, Chandler K, Swanton CJ. Biologically effective dose and selectivity of RPA 201772 for preemergence weed control in corn (Zea mays) [J]. Weed Tech. 1998, 12(4): 670~676

Research Development on the Inhibitors of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase

Yang Li¹ Zhang Rongquan² Ye Fei¹

(1 Northeast Agriculture University, Harbin 150030; 2 Institute of the Control of Agrochemicals of Shandong, Jinan 250100)

Abstract: This text summarizes the discovery, mechanism of action, structure and active, synthetic methods and application of the main new varieties on the inhibitors of 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD).

Keywords: 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD), herbicide