

HPPD 抑制剂的研究进展

吴彦超 胡方中 杨华铮*

(南开大学元素有机化学国家重点实验室,元素有机化学研究所,天津 300071)

摘要 对新型除草剂对羟苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)抑制剂的发现过程、作用机制、结构特征、构效关系以及合成方法作了较为详细的综述。

关键词 对羟苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD);除草剂;抑制剂;靶标;构效关系;合成方法

发现作用机理独特的新农药品种一直是新农药创制者的主要目标之一。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,更适宜于有害生物综合治理策略和持续农业发展的要求,对环境安全^[1]。除草剂是通过干扰植物的生理生化作用而使杂草死亡的,如:光合作用、细胞分裂、蛋白质及脂肪合成等。这些代谢过程往往由不同的酶系统诱导^[2]。对除草剂抑制植物体内生物化学反应过程中的一系列酶的研究表明,诱导植物体内许多生物合成的酶是除草剂开发的重要靶标,其中许多酶只存在于植物体内,因此开发的除草剂对人和动物的毒性很低,其环境相容性好,如乙酰乳酸合成酶(ALS)、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)以及原卟啉原氧化酶(Protox)等都是除草剂的重要靶标^[3]。对羟苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)是其后发现的又一类新除草剂靶标酶。该酶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,可以在芽前使用,也可以在芽后使用,具有活性高、残留低、环境相容性好、使用安全的特点,尚未发现有关其抗性的报道^[4]。这引起了人们浓厚的兴趣,从而使其成为化学农药研究的一个热点。为了对HPPD抑制剂的发现过程、作用机制、结构特征、构效关系以及合成方法有一个更全面的了解,本文对近年来这方面的研究作了综述。

1 HPPD 抑制剂的发现过程

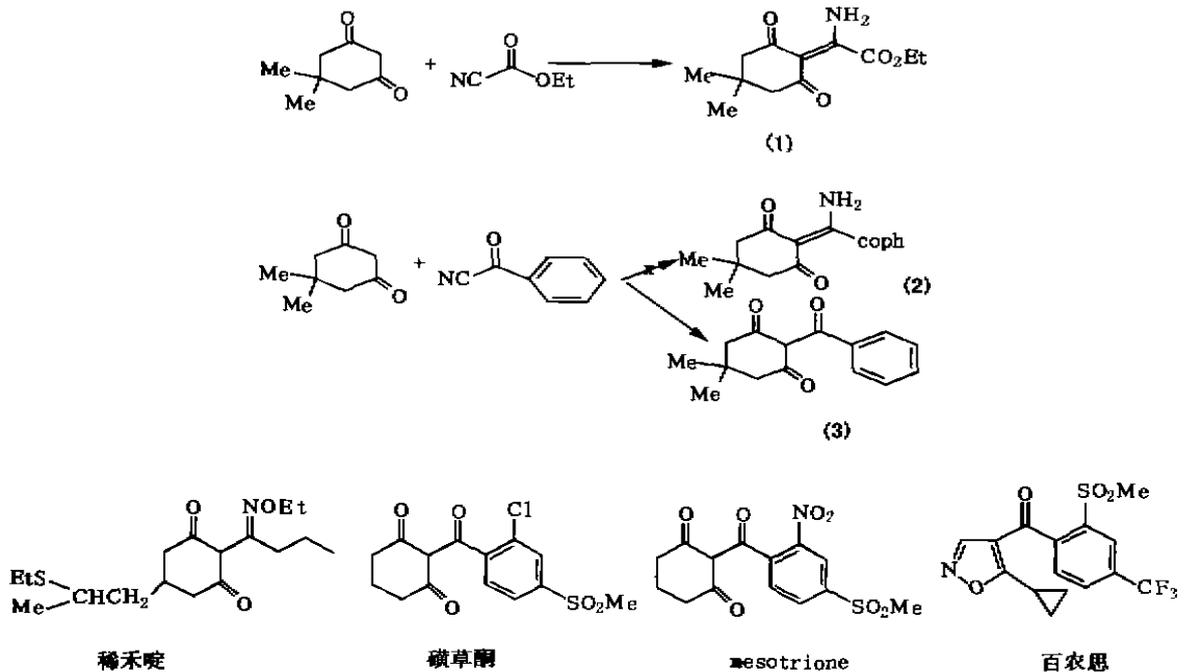
HPPD抑制剂的发现起源于稀禾啉(sethoxydim)。稀禾啉是一种乙酰辅酶A羧化酶抑制剂,具有较好的除草活性。人们很想合成另一功能上类似其脲基部分的化合物,制备的第一个化合物(1)具有令人鼓舞的除草活性,但采用同样方法制备其苯基衍生物时,得到了产物(3)而不是预想的产物(2)。三酮类化合物(3)没有除草活性。由于当时正在筛选能够减除硫代氨基甲酸酯类农药对大豆药害的解毒剂,经试验发现化合物(3)具有解毒剂特性。为了优化其解毒效果,开始了一系列衍生物的合成计划。作为这些研究工作的一部分,合成了邻氯取代的衍生物,意外地发现其具有很强的除草活性,由此发现了三酮类除草剂。

1982年,捷利康公司在进行三酮类除草剂的研究时,首先发现对羟苯基丙酮酸双氧化酶(HPPD)是这类除草剂的靶标。该研究最终导致了欧洲玉米田苗后防除阔叶杂草除草剂磺草酮(sulcotrione)的商品化,同时在美国也开发出一种苗前、苗后防治玉米田阔叶杂草的除草剂mesotrione(ZA1296)并进行销售^[5]。罗纳·普朗克公司最新研制生产的一种芽前除草剂百农

*通讯联系人

国家自然科学基金(批准号:29832050)资助项目

思(isoxaflutole),是一种具有现代毒性要求和环境要求特点、杀草谱广、使用期灵活、不依赖天气条件、无抗性报道的除草剂,深受农民和环境学家欢迎^[6]。



以三酮类为代表的 HPPD 抑制剂具有广谱的除草活性,能于苗前或苗后防除阔叶作物中的阔叶杂草,使杂草出现白化而死亡,具有活性高、残留低、环境相容性好、使用安全的特点。比如 mesotrione 对雄/雌大鼠的急性经口 $LD_{50} > 5\ 000\ \text{mg/kg}$,急性经皮 $LD_{50} > 2\ 000\ \text{mg/kg}$,无致癌性,对鸟类、哺乳动物及水生植物不会构成危害,70~225 g/hm² 芽前和芽后施用能有效防除苘麻 *Abutilon theophrasti*、豚草 *Ambrosia artemisiifolia*、滨藜 *Chenopodium album*、藜 *Chenopodium serotinum*、向日葵属、裂叶牵牛 *Pharbitis nil*、酸模叶蓼 *Polygonum lapathifolium*、扁蓄 *Polygonum aviculare*、野欧白芥 *Nestia paniculata* 及龙葵 *Solanum nigrum* 等杂草,作物收获时,经检查无残留^[7]。HPPD 抑制剂的这些特性引起了人们浓厚的兴趣,合成了多种 HPPD 抑制剂。

2 HPPD 抑制剂的作用机制

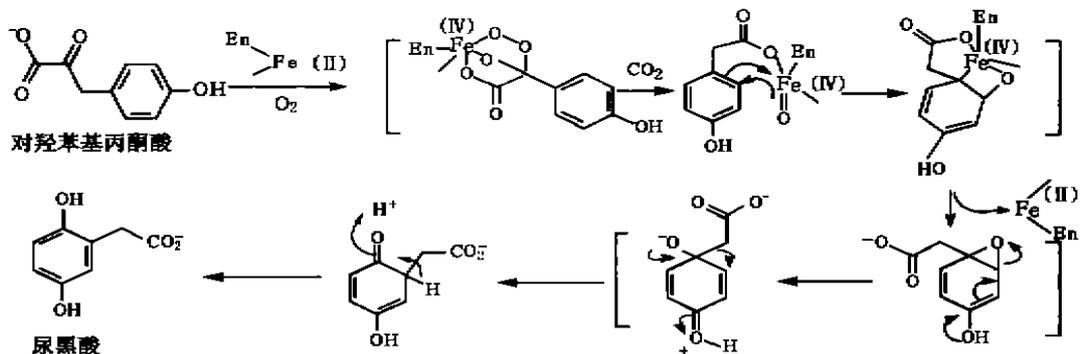
自从 HPPD 酶在 20 世纪 30 年代被发现以来,已不断从鼠^[8]、鸡^[9]、猪^[10]、狗^[11]及人类的肝脏中^[12]以及假单胞菌^[13]、玉米^[14]、胡萝卜^[15]、小麦^[16]等体内提取出来。共振拉曼光谱和顺磁共振数据表明,蓝色的 HPPD 酶中心是与酪氨酸键合的高自旋的铁离子。HPPD 酶是一种铁-酪氨酸蛋白^[17],它广泛存在于各种有机体中并催化植物体内质体醌与生育酚(Vitamin E)生物合成的起始反应,亦即催化对羟苯基丙酮酸转化为尿黑酸的过程。该过程需要氧气作为辅助底物,亚铁离子作为辅助因子,谷胱甘肽、二氯酚及抗坏血酸等作为还原剂^[18]。其催化活性受酸度、温度、还原剂以及植物细胞溶液的影响。比如从玉米黄化幼苗中提取并纯化的 HPPD 酶,其分子质量为 43 kDa;在 0.1 mol/L 磷酸缓冲溶液中,其活性最适宜 pH 为 7.3,当温度从 23 ℃ 提高至最适宜温度 30 ℃ 时,其活性可提高 2 倍;当以抗坏血酸作还原剂时,其活

性可提高 2 倍^[3];当植物细胞液含有多种金属离子与酪氨酸键合的蛋白时,其活性降低^[19]。

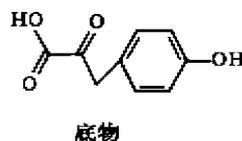
HPPD 抑制剂抑制的是对羟基苯基丙酮酸转化为尿黑酸的过程。尿黑酸是植物体内一种重要物质,它可以进一步脱羧、聚戊二烯基化和烷基化,从而生成质体醌和生育酚^[20,21]。对羟基苯基丙酮酸转化为尿黑酸的过程被抑制,导致质体醌和生育酚的合成受阻。质体醌和生育酚是光合作用中电子传递所需要的重要物质,因而 HPPD 抑制剂同时起着光合作用电子传递抑制剂的角色。此外,质体醌还是八氢番茄红素去饱和酶的关键辅助因素,质体醌的减少使八氢番茄红素去饱和酶的催化作用受阻,从而影响类胡萝卜素的生物合成。类胡萝卜素既可作为光吸收体,又可作为保护性物质,降低三线态叶绿体或单线态氧的激发^[22],类胡萝卜素的生物合成被抑制将导致植物最终死亡。这样 HPPD 抑制剂同时又起着八氢番茄红素去饱和酶抑制剂的角色,是一类很有前途的除草剂。

3 HPPD 抑制剂的结构特征

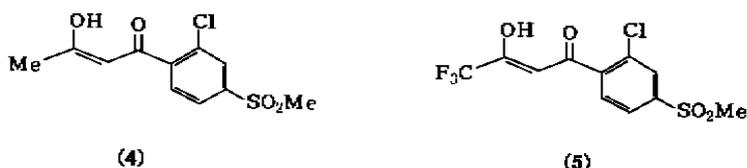
Crouch 通过大量事实认为其生化过程包括底物 α -酮酸侧链的氧化脱羧、苯环羟基化以及羧甲基的 1,2-迁移^[15]。



在该过程的第一步中,底物对羟基苯基丙酮酸利用其 α -酮酸部分在氧气辅助下与 HPPD 酶键合生成络合物。动力学数据表明三酮类 HPPD 抑制剂竞争性地以和底物对羟基苯基丙酮酸相同的作用位点与 HPPD 酶键合着。比如植物 HPPD 受磺草酮抑制,其抑制程度随着底物对羟基苯基丙酮酸数量的增加而降低。这表明对于 HPPD 来说,三酮类 HPPD 抑制剂是底物对羟基苯基丙酮酸的仿造物。这些发现引起人们把三酮类 HPPD 抑制剂的三酮部分看作是底物对羟基苯基丙酮酸 α -酮酸部分的等排体。David 通过对各种 HPPD 抑制剂化学结构的研究,认为 HPPD 抑制剂分子中或其异构体或其代谢物中需要含有 2-苯甲酰基乙烯-1-醇,从而充当对羟基苯基丙酮酸的 α -酮酸部分的等排体,与对羟基苯基丙酮酸竞争去和 HPPD 酶键合,从而抑制 HPPD 酶催化对羟基苯基丙酮酸向尿黑酸转化的过程^[20],在离体条件下对 HPPD 酶有活性是 HPPD 抑制剂的第一个结构特征^[19]。

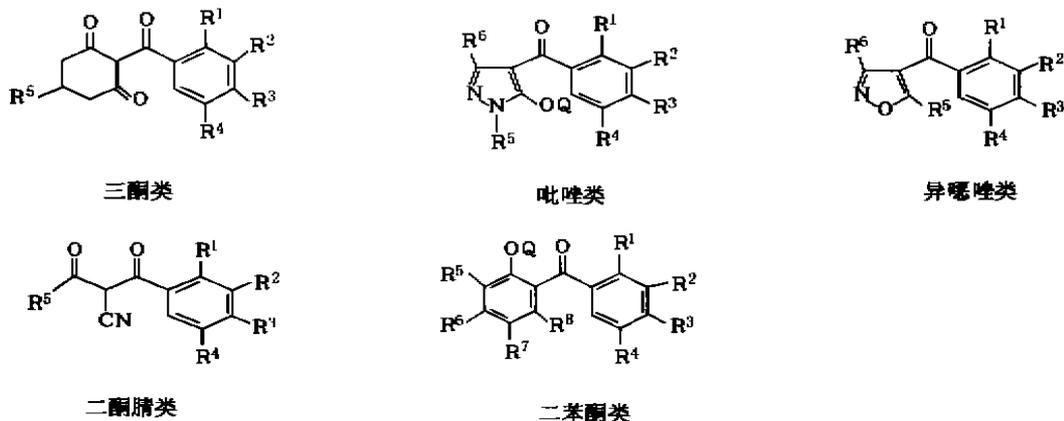


为了验证这个结构特征,人们合成了含有 2-苯甲酰基乙烯-1-醇的化合物(4)。其在离体条件下可以抑制靶酶 HPPD,这进一步证明该结构特征是正确的。但该化合物在活体条件下却不能抑制靶酶 HPPD。经研究发现,HPPD 抑制剂均具有足够的酸度($pK_a < 6$),而化合物(4) ($pK_a = 6.2$)酸度不足,因此认为化合物的酸度对其活性有重要影响,这可能是由于化合物的酸度对于其在植物体内传导和被植物细胞吸收有重要作用。这样,具有弱酸性就成为 HPPD 抑制剂的第二个结构特征。为此,人们合成了化合物(4)的类似物化合物(5) ($pK_a = 3.9$),发现其具有很好的除草活性,以 63 g/hm^2 苗后处理可防除裂叶牵牛 *Ipyleaf morningglory*^[20]。这证明 HPPD 抑制剂的第二个结构特征也是正确的。



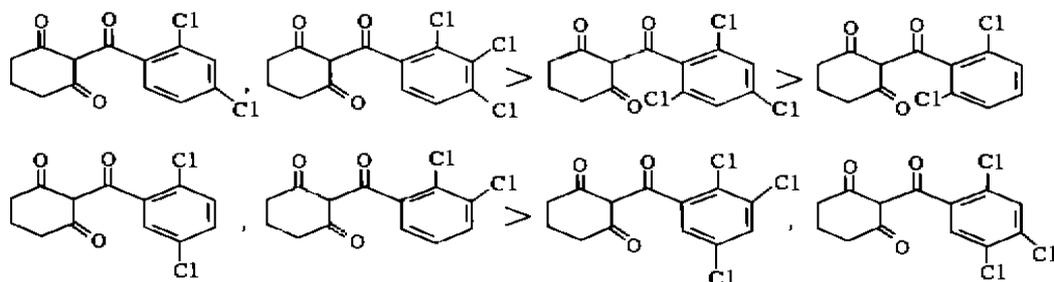
综上所述,HPPD 抑制剂的结构特征为:1)离体条件下对 HPPD 酶有活性,化合物分子或其异构体或其代谢物中需含有 2-苯甲酰基乙烯-1-醇基团,从而充当底物对羟苯基丙酮酸的 α -酮酸部分的等排体,作为对羟苯基丙酮酸的竞争物去和 HPPD 键合。2)要在活体条件下对 HPPD 酶有活性,化合物分子必须是弱酸性的,即其 $pK_a < 6$,以便于其在植物体内传导和被植物细胞吸收^[20]。

符合以上两个结构特征的 HPPD 抑制剂目前已报道的化学结构主要有以下 5 种:三酮类、吡唑类、异噁唑类、二酮腈类和二苯酮类等。



4 HPPD 抑制剂结构与活性关系

上述 5 种 HPPD 抑制剂分子中相似的部分是取代苯基部分。通过对三酮类 HPPD 抑制剂进行研究发现,苯环上邻位取代对于其除草活性的影响是举足轻重的。为了完成结构-空间的检测, Lee 制备了一系列三酮类化合物(苯环上有两个或三个氯原子)。结果发现 2,4-二取代和 2,3,4-三取代物活性最高,而 2,4,5-三取代活性最低。



Lee 等通过研究发现随着苯环邻、对位取代基 $\Sigma\sigma$ 值的提高,其除草活性增加。这表明苯环上的电子云密度和 HPPD 抑制剂除草活性之间存在着密切的关系。苯环上电子云密度越低,其对应 HPPD 抑制剂的除草活性越高。由于苯环直接与三酮系统相连,苯环缺电子性增强导致分子酸性增强,以便于其在植物体内传导和被植物细胞吸收,使除草活性增加。这符合 HPPD 抑制剂的第二个结构特征。

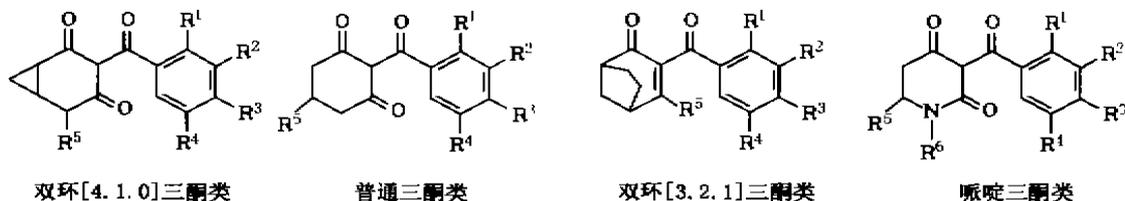
间位取代基与羰基之间只有诱导效应,没有共轭效应。诱导效应经过 3 个碳原子后逐渐减弱,因而对其除草活性影响不大。间位取代基的键长对其杀草谱有极大影响,表明其活性点本身同受体的一些次生束缚是其除草活性增强的主要原因。

大量研究表明,在苯环的邻位或对位有取代基时,其甲基衍生物除草活性通常高于其它烷基衍生物的除草活性。苯环间位取代情况则与此恰好相反,随着碳链的增长,其对禾本科杂草的除草活性明显增加。间位取代基也有重要的次生束缚相互作用。这一假设被后来的抗玉米 HPPD 酶固有的内在束缚实验所证实。例如化合物(6)($IC_{50}=2\text{ nmol/L}$)的除草活性远比化合物(7)($IC_{50}=50\text{ nmol/L}$)的除草活性高^[5]。



其余 4 种 HPPD 抑制剂苯环部分构效关系与三酮类 HPPD 抑制剂的相似。5 种 HPPD 抑制剂苯环以外的其它部分往往不同,这些部分的变化对其除草活性的影响也很重要。

三酮类 HPPD 抑制剂主要有以下 4 种分支结构,每种分支结构的环己二酮上的取代基对其除草活性影响不显著。哌啶三酮类 HPPD 抑制剂由于环己二酮上氮原子的给电子效应,降低了该化合物的酸性,与其它三酮类 HPPD 抑制剂相比除草活性可能较低一些。双环[4.1.0]三酮类 HPPD 抑制剂由于环己二酮中羰基邻位是三元环,三元环上碳原子介于 sp^3 杂化与 sp^2 杂化之间,与普通三酮类 HPPD 抑制剂环己二酮上相应碳原子相比较,其对邻位羰基的供电能力较差,导致化合物分子酸性增强,与普通三酮类 HPPD 抑制剂相比除草活性可能增加一些。双环[3.2.1]三酮类 HPPD 抑制剂由于双环结构影响了该化合物分子形成 2-苯甲酰基乙烯醇,因而与普通三酮类 HPPD 抑制剂相比其除草活性可能略低一些。综上所述,当苯环上取代基一致时,三酮类 HPPD 抑制剂 4 个分支结构的除草活性有双环[4.1.0]三酮类大于普通三酮类大于双环[3.2.1]三酮类大于哌啶三酮类的趋势。



双环[4.1.0]三酮类

普通三酮类

双环[3.2.1]三酮类

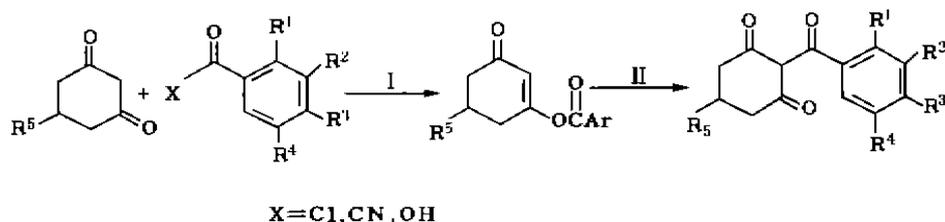
哌啶三酮类

吡唑类 HPPD 抑制剂是 80 年代开发的品种。通过对大量吡唑类 HPPD 抑制剂和其除草活性的观察,可以发现两条规律:1)除草活性较高的吡唑类 HPPD 抑制剂,其在通式中相应的 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,而当 R^5 为氢或丙基等基团时,其活性往往很低。2)除草活性高的吡唑类 HPPD 抑制剂,其在通式中相应的 Q 多为氢或易离去的基团(如磺酰基基团),这可使其较易到达其活性中间体($Q=H$)。旱田施用, Q 为氢、苯磺酰基和奇数碳烷磺酰基(如甲基磺酰基、正丙基磺酰基,特别是正丙基磺酰基)等基团时,其除草活性较高;水田施用,由于该类除草剂在水溶液中半衰期较短,为了使其药效期长一些, Q 多为烷基、碳酰基和偶数碳烷磺酰基(如正丁基磺酰基、正辛基磺酰基)等基团^[25]。

异噁唑类 HPPD 抑制剂的活性成分为其相应的代谢物二酮腈类 HPPD 抑制剂。异噁唑类 HPPD 抑制剂和二酮腈类 HPPD 抑制剂通式中 R^5 的不同取代对其除草活性的影响是非常重要的。那些除草活性较高的异噁唑类 HPPD 抑制剂和二酮腈类 HPPD 抑制剂,其在通式中相应的 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。二苯腈类 HPPD 抑制剂在通式中 Q 为氢原子或易离去的基团时,易到达其活性中间体($Q=H$),除草活性较高。当通式中 OQ 为氟原子或其它易代谢为羟基的基团时,其除草活性也较高。

5 HPPD 抑制剂的合成方法

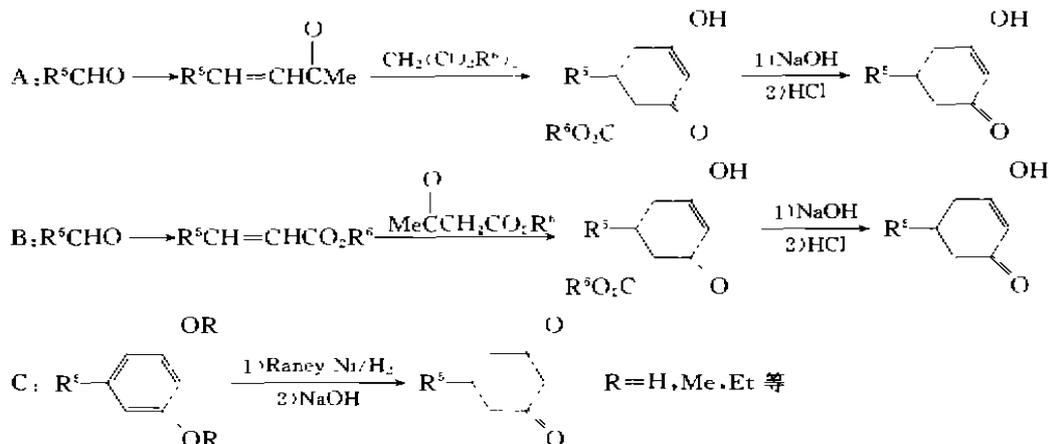
三酮类 HPPD 抑制剂几种分支结构的合成方法相似,以下以普通三酮类 HPPD 抑制剂为例来介绍三酮类 HPPD 抑制剂的常用合成通式。



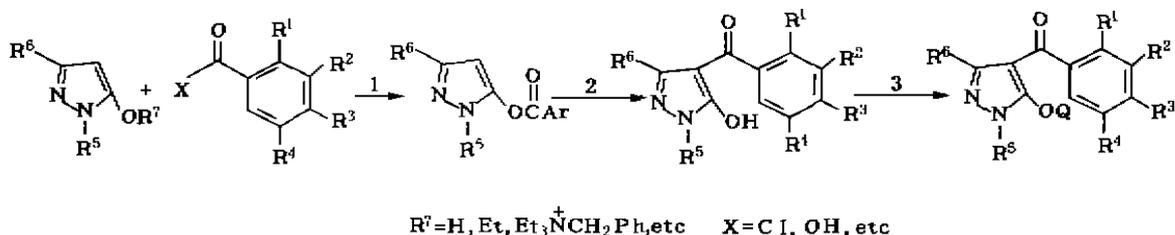
环己二酮中间体的 2 位碳酰化采用通常的催化剂,收率很低。三酮类 HPPD 抑制剂的合成研究表明,一般是经历氧酰基化步骤,然后再催化进行 Fries 重排得碳酰化产物。在第一步中,若 X 为氯原子则在三乙胺/二氯甲烷、吡啶等碱作用下脱去氯化氢而生成氧酰化产物^[24~26];若 X 为氰基则用氯化锌/三乙胺等作为催化剂、二氯甲烷等作溶剂脱去氰化氢而生成碳酰化产物^[27];若 X 为羟基则用 DCC 作脱水剂脱水而生成氧酰化产物^[28]。第二步催化剂的选择至关重要,考虑到工业化时经济、有效、安全和无污染等因素,有人曾选择过氯化锌、三氯化铝、三氟化硼、三氟磺酸、1-取代咪唑、4-二取代氨基吡啶、丙酮腈醇(以三乙胺为碱,乙腈溶液中进行)或 18-冠-6(三乙胺/氰化钾,乙腈溶液中进行),也有用三甲基腈硅烷等有机硅作催化

剂^[29]。通过优化其所得三酮类 HPPD 抑制剂结构有时可以制备活性更好的三酮类 HPPD 抑制剂^[30,4]。

环己二酮中间体的常用合成方法主要有以下 3 种:

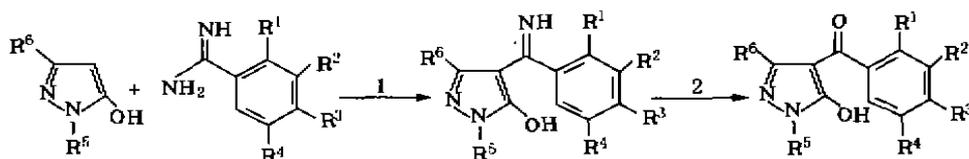


吡唑类 HPPD 抑制剂常用的合成方法与三酮类 HPPD 抑制剂的合成方法相似,其常用合成通式如下:

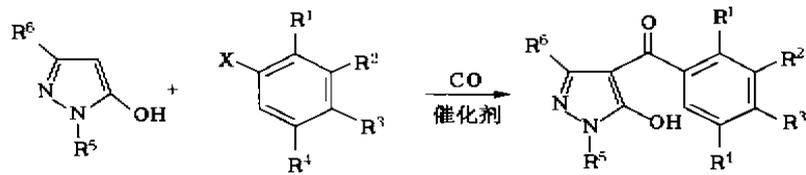


在第一步中,若 X 为羟基则用 DCC 作脱水剂脱水而生成氧酰化产物^[32];若 X 为氯原子,当 R⁷ 为氢原子时,则可用三乙胺/二氯甲烷、碳酸钾、氢氧化钙等作催化剂脱去氯化氢而生成氧酰化产物^[31,34];当 R⁷ 为烷基时,则可用乙酸乙酯等作溶剂脱去氯代烃而生成氧酰化产物^[35];当 R⁷ 为季铵基时,则可用氯仿等作溶剂脱去氯代季铵盐而生成氧酰化产物^[36]。在第二步中选择三乙胺/丙酮腈醇、乙腈/三甲基胺硅烷、碳酸钾、三氯化铝、氯仿/三乙胺、丙酮腈醇等作催化剂能得到很高的收率。第三步反应需要碳酸钾、叔丁醇钾等碱作催化剂,DMF、二氯甲烷、甲醇/DMSO、乙腈等作溶剂^[37]。通过第三步有时可以制备更加理想的吡唑类 HPPD 抑制剂。

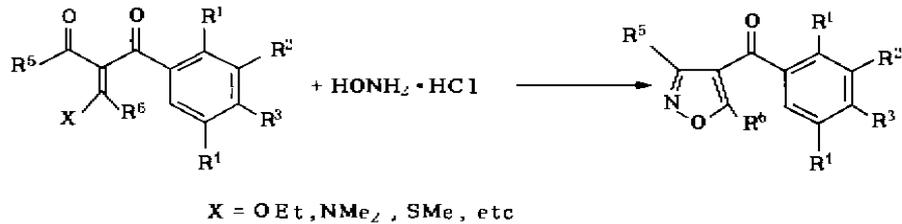
吡唑类 HPPD 抑制剂的合成也可用苯甲脒与吡唑类中间体在二甲苯等溶剂中回流,稀碱水解制得^[35]。



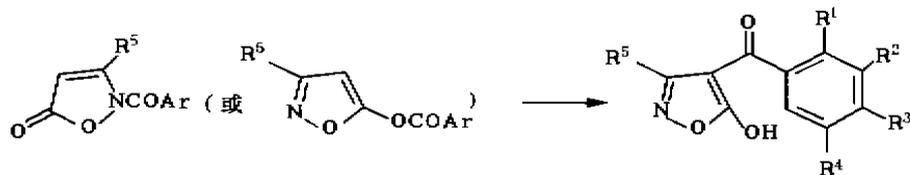
吡唑类 HPPD 抑制剂还可用卤代苯与吡唑类化合物在一氧化碳及催化剂存在下,在一定的温度和压强下直接合成^[41]。



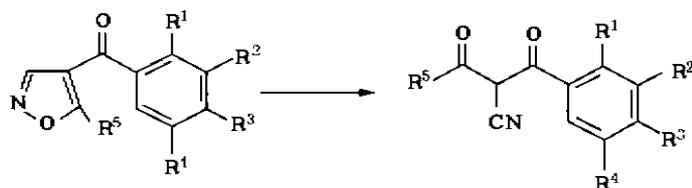
异噁唑类 HPPD 抑制剂最常用的合成方法是通过 1-芳基-3-烷基-2-取代次亚甲基-1,3-丙二酮中间体与盐酸羟胺在醋酸钠、乙醇等存在下缩合关环脱去小分子而得^[40~43]。对所得的异噁唑类 HPPD 抑制剂进行优化有时可以制备更加理想的异噁唑类 HPPD 抑制剂^[44]。



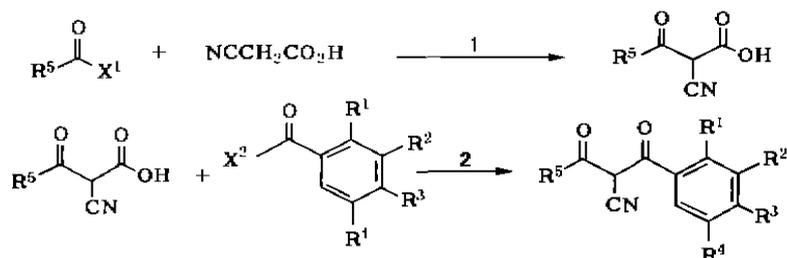
异噁唑类 HPPD 抑制剂的合成还可以采用碳酸钾、4-*N,N*-二甲氨基吡啶(4-DMAP)等弱碱,以苯、叔丁醇等为溶剂,在加热或室温的条件下(最好是适当加热),经过分子内重排而得^[45,46]。



研究发现,在偏碱性土壤中,异噁唑类 HPPD 抑制剂会迅速代谢,生成活性成分为二酮腈类 HPPD 抑制剂。但在偏酸性或干旱的土壤中,异噁唑类 HPPD 抑制剂代谢较慢,不利于其除草活性的表达。因此可以利用异噁唑类 HPPD 抑制剂在碱性条件下来制备二酮腈类 HPPD 抑制剂^[47]。



二酮腈类 HPPD 抑制剂的合成还可以利用克脑文盖尔反应直接制得。该法比通过异噁唑 HPPD 抑制剂制备的方法灵活。根据需要,可利用不同原料与氰基乙酸缩合,再用所得产物进一步反应制备理想的二酮腈类 HPPD 抑制剂^[48]。



6 结束语

从对新型除草剂 HPPD 抑制剂的发现过程、作用机制、结构特征、构效关系及其合成方法的介绍中我们不难看出:

1) HPPD 抑制剂具有广谱的除草活性,可以在芽前使用,也可以在芽后使用,具有活性高、残留低、环境相容性好、使用安全等特点。

2) HPPD 抑制剂是目前为数不多的没有发现抗性报道的除草剂。

3) HPPD 抑制剂同时起着光合作用电子传递抑制剂和八氢番茄红素去饱和酶抑制剂的角色,是一类很有前途的除草剂。

4) 人们已经总结出了部分 HPPD 抑制剂的结构与活性关系,为合成和筛选结构新颖、活性好的 HPPD 抑制剂指出了方向。

5) 人们已经寻找和总结出多种不同种类 HPPD 抑制剂的合成方法。

随着更多公司的参与以及对 HPPD 抑制剂研究的不断深入,我们将会发现 HPPD 抑制剂的受体作用模型。随着对 HPPD 抑制剂农业应用技术的不断完善,这一科技成果有望对我国农业生产起着一定的推动作用。

参 考 文 献

- 1 刘长岭. 农药, 1999, 38(2): 5~9 CA 130:168261 n
- 2 苏少泉. 农药, 1998, 37(11): 1
- 3 苏少泉. 农药, 2000, 39(5): 4~7 CA 133:160792 c
- 4 张荣升. 农药译丛, 1999, 21(1): 60
- 5 Lee D. L., Knudsen C. G., Michaely W. J. et al., *Pestic. Sci.*, 1998, 54(4): 377~384
- 6 朱文达. 农药译丛, 1997, 19(6): 61~63
- 7 柏亚罗. 江苏农药, 1999, 4: 14
- 8 Crouch N. P., Baldwin J. E., Lee M. H. et al., *Bioorg. Med. Lett.*, 1996, 6(13): 1503~1506
- 9 Fellman J. H., *Methods Enzymol.*, 1987, 142: 148~154 CA 107:193687 p
- 10 Ling T. S., Shiu S., Yang D. Y. et al., *Bioorg. Med. Lett.*, 1999, 7(7): 1459~1465
- 11 Roche P. A., Moorehead T. J., Hamilton G. A. et al., *Arch Biochem. Biophys.*, 1982, 261(1): 62~73
- 12 Ulla R., Anita D., Pelle S. et al., *Eur. J. Biochem.*, 1993, 23(3): 1081~1089 CA 119:64660 y
- 13 Lindstedt S., Odelhog B., *Methods Enzymol.*, 1987, 142: 143~148
- 14 Cs B. I., Peter B., *Pestic. Sci.*, 1996, 48(2): 109~116 CA 125:295173 g
- 15 Isebell G., Matthew R., Catherine L. et al., *Biochem. J.*, 1997, 325(3): 761~769
- 16 John K., John H., *FEMS. Microbiol. Lett.*, 1998, 3: 37~34 CA 129:23876 m

- 17 Bradley F. C., Lindstedt S., Lipscomb J. D. *et al.*. *J. Biol. Chem.*, 1986, 261(25):11693~11696
- 18 Crouch N. P., Adlington R. M., Baldwin J. E. *et al.*. *Tetrahedron*, 1997, 53(20):6993~7010
- 19 Isabelle G., Matthew R., Regis P. *et al.*. *Plant Physiology*, 1999, 119(4):1507~1516
- 20 Lee D. L., Prisbylla M. P., Cromartie T. H. *et al.*. *Weed Science*, 1997, 45(5):601~609
- 21 Pallett K. E., Little J. P., Sheekey M. *et al.*. *Pestic. Biochem. & Phys.*, 1998, 62:113~124
- 22 唐除痴, 李煜昶, 陈彬. 农药化学, 天津:南开大学出版社, 1998:481
- 23 Kazuyoshi K., Masashi S., Ichiro N. *et al.*. WO 95 04,491,1995 CA 123:83359 f
- 24 James M. W., Wayne K. G. EP 137,963,1983 CA 104:50664 f
- 25 Kenichi K., Masatoshi S., Toshihiko T. *et al.*. JP 10 265 432,1998 CA 129:330543 j
- 26 Yasuo Y., Hiroyuki A., Masahiko K. *et al.*. WO 00 50 397,2000 CA 133:177179 f
- 27 Katsunori T., Koushi A., Masahiko Y. *et al.*. JP 11 21 274,1999 CA 130:178766 v
- 28 Schwarz H. G., Mueller K. J., Stefan L. *et al.*. DE 19 921 732,2000 CA 132:122623 v
- 29 任康太, 喻爱明, 杨华铮. 农药译丛, 1998, 20(5):32~37
- 30 Hiroyuki A., Junji S., Kazuyuki T. *et al.*. JP 08 245 618,1996 CA 126:18883 u
- 31 Masatoshi S., Hiroki S., Shintchiro O. WO 00 69 853,2000 CA 134:4938 v
- 32 Yoriyoshi T., Tsuyoshi Y., Misako Y. *et al.*. JP 07 291 970,1995 CA 124:202241 u
- 33 Katsunori T., Hiroyuki A., Satoshi Y. *et al.*. JP 11 43 480,1999 CA 130:209704 e
- 34 Wolfgang V. D., Luise H. R., Uwe K. *et al.*. WO 98 31 681,1998 CA 129:136165 x
- 35 Blizzard T. A., Morgan J. D., Ratcliffe R. W. *et al.*. WO 99 09 023,1999 CA 130:196572 h
- 36 Akiyoshi U., Shigemi S., Hideki Y. *et al.*. JP 03 38 586,1991 CA 115:29323 m
- 37 Hiroyuki A., Osamu M., Masao Y. *et al.*. WO 99 21 852,1999 CA 130:311790 s
- 38 王振荣, 李布青. 农药商品大全, 北京:中国商业出版社, 1996:756
- 39 Lyman S. T., Laszlo B. Z., Marie G. G. *et al.*. WO 98 52 926,1998 CA 130:25068 u
- 40 Alfred C. P., Mary C. S., Mary L. G. *et al.*. EP 527 036,1993 CA 118:234046 b
- 41 Alain D. M., Jurger S., Walter K. WO 99 51 583,1999 CA 131:271872 g
- 42 Yoriyoshi T., Hideki K., Masashi S. JP 11 140 084,1999 CA 131:5251 r
- 43 Yoriyoshi T., Hideki K., Masashi S. WO 97 44 340,1997 CA 128:13257 a
- 44 Atsushi G., Takako B., Norishige T. *et al.*. WO 97 23 491,1997 CA 127:161974 b
- 45 Mizukai M., Sato K., Ueda T. JP 62 153 278,1987 CA 107:236689 k
- 46 Kazuo S., Takashi U., Soji S. *Chem. Pharm. Bull.*, 1986, 34(8):3153~3158
- 47 Yoriyoshi T., Misako Y. WO 97 13 765,1997 CA 126:330551 y
- 48 Alfred C. P., Mary C. S. EP 496 631,1992 CA 117:191503 b

Research Development on the Inhibitors of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase

Wu Yanchao Hu Fangzhong Yang Huazheng*

(National Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Institute of
Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract The discovery, mechanism of action, structural requirements, structure-activity relationships, and synthetic methods on the novel herbicides, inhibitors of 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase (HPPD), were reviewed.

Key words 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase (HPPD); Herbicide; Inhibitor; Target; Structure-activity relationships; Synthetic methods