

· 研究论文 ·

酮醇酸还原异构酶抑制剂的设计、合成及除草活性

王宝雷, 李正名*, 赵卫光, 王素华, 李永红

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

摘要: 酮醇酸还原异构酶(KARI)是一个有前景的除草剂靶标酶, 有关其抑制剂的设计研究鲜有报道。在文献报道的菠菜 KARI 酶复合物 0.165 nm 高分辨率晶体结构基础上, 利用分子对接 DOCK 4.0 方法进行 MDL/ACD 三维数据库搜寻, 得到了 279 个与 KARI 酶结合能较低的小分子结构信息, 并从中选取部分小分子进行化学合成, 进而测试了其除草活性。在合成的 17 个化合物中, 发现 1 个化合物对油菜 (抑制率 70.8%) 和稗草 (抑制率 48.8%) 具有较好的生长抑制活性。

关键词: 酮醇酸还原异构酶; 合成; 除草活性

中图分类号: O621.0626

文献标识码: A

文章编号: 1008-7303(2006)01-0014-06

Design, Synthesis and Herbicidal Activity of Keto-acid Reductoisomerase Inhibitors

WANG Bao-lei, LIZheng-ming*, ZHAO Wei-guang, WANG Su-hua, LI Yong-hong

(Institute of Elemento-organic Chemistry, State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract Keto-acid reductoisomerase(KARI) is a promising target for the design of herbicides, yet there are only few literatures about the molecular design of KARI inhibitors. Based on the reported 0.165 nm high resolution crystal structure of spinach KARI complex, we obtained 279 molecules with low binding energy toward KARI from MDL/ACD 3D database searching with program DOCK 4.0, from which some compounds have been synthesized. Among 17 compounds, some showed favourable herbicidal activities on rape (inhibition rate 70.8%) and barnygrass (inhibition rate 48.8%) in greenhouse tests.

Key words keto-acid reductoisomerase(KARI); synthesis; herbicidal activity

Keto-acid reductoisomerase(KARI)是支链氨基酸生物合成的关键酶之一, 同 ALS 酶一样, 它可以作为设计除草剂的靶标酶, 通过抑制酶的活性中断支链氨基酸的合成而使植物死亡, 从而达到

除草目的。人畜体内自身不合成支链氨基酸, 因此靶向 KARI 酶的抑制剂设计工作符合绿色农药的发展方向。有关 KARI 酶研究进展作者也曾做过综述^[1]。

收稿日期: 2005-09-21; 修回日期: 2006-01-05.

作者简介: * 李正名 (1931-), 男, 上海人, 通讯作者, 教授, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事有机化学和农药化学研究. 联系电话: 022-23503732; E-mail: nkzm@nk.sina.net

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) (No. 2003CB114406) 资助项目.

迄今为止, 所报道的 KARI 酶抑制剂的种类和数量稀少, 主要为 KARI 所催化的天然底物类似物 Hoe 704^[2] 和 IpOHA^[3]、1, 2, 3-噻二唑类化合物^[4] 以及一些环丙烷衍生物等。这些抑制剂抑制能力均表现为时间依赖性, 在体外 (*in vitro*) 具有较高的酶抑制活性, 而在体内 (*in vivo*) 的除草活性却很微弱, 其原因是酶和抑制剂结合缓慢或存在底物的竞争行为。到目前为止尚没有一个商品化的靶向 KARI 酶除草剂问世, 因此有关 KARI 抑制剂的研究还有很大的潜力。可喜的是, 法国的 Biou 等 1997 年首次报道了 KARI-IpOHA 复合物的 0.165 nm 高分辨率的晶体结构^[5], 这为基于结构的药物设计

(structure-based drug design) 提供了新的机遇。

基于 KARI 酶的研究背景和现状, 作者利用计算机辅助药物分子设计方法——基于结构的药物设计 (SBDD), 以菠菜 KARI 复合物 0.165 nm 高分辨率晶体结构为基础, 首次利用 DOCK 4.0 分子对接程序通过 MDL/ACD 三维数据库搜寻, 从 250 000 个化合物库中找到了 279 个与 KARI 结合能较低的小分子, 对部分化合物进行化学合成与结构表征, 进而进行生物活性测试。这些结果将为今后 KARI 酶抑制剂的设计工作提供信息。所报道的化合物结构式见图 1。

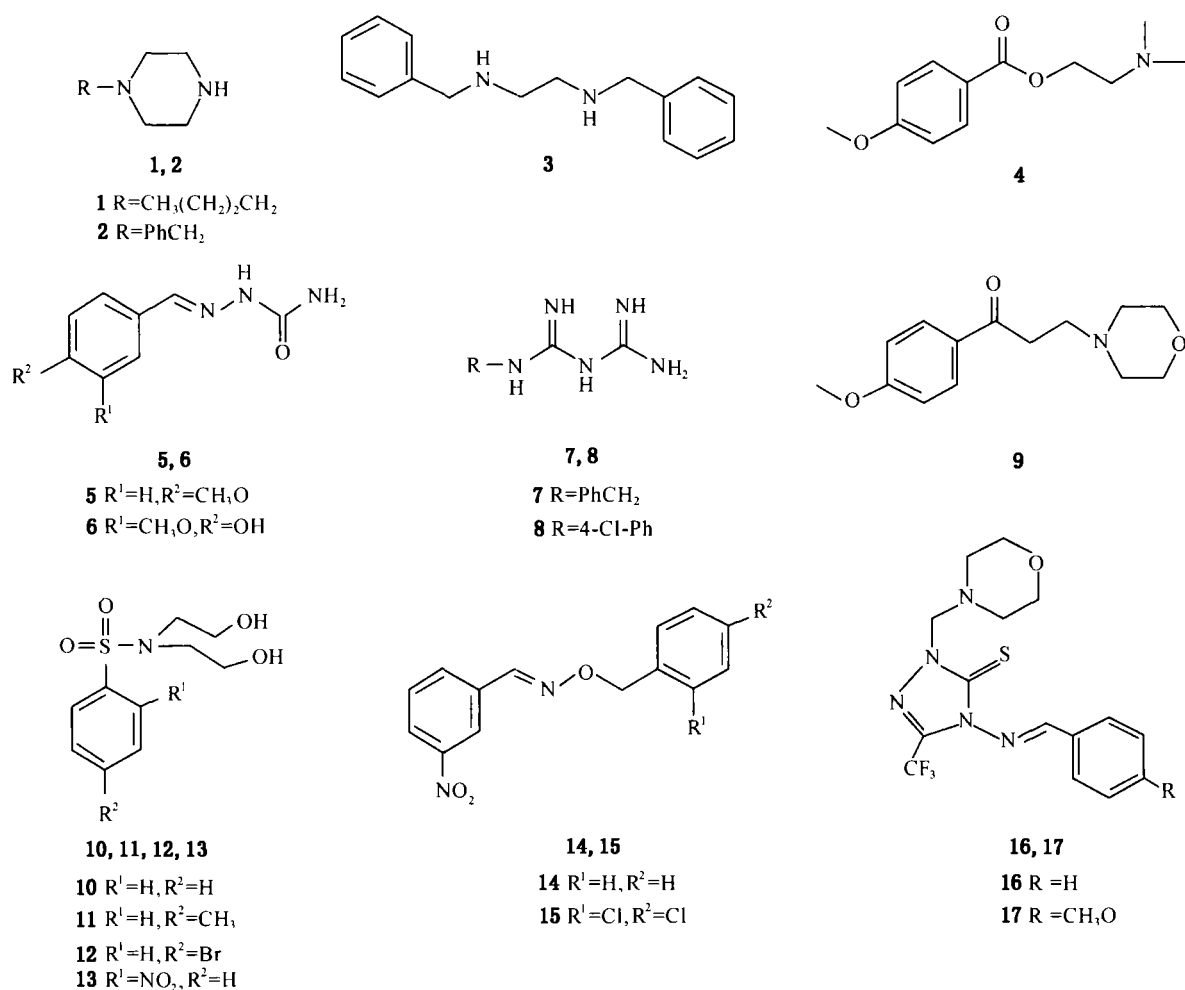


Fig 1 Structures of designed and synthesized compounds

1 实验部分

1.1 研究方法和仪器

数据库搜寻工作采用分子对接程序 DOCK 4.0 版本。网格文件的计算及分子对接工作在中国科学院上海药物研究所 SG I Indigo R 10000 图形工作

站上进行, 其余工作均在南开大学国家重点实验室 SG I Indy 工作站上完成。以菠菜 KARI 酶复合物 0.165 nm 高分辨率晶体结构作为分子对接的受体生物大分子, 配体是 MDL/ACD 三维数据库中的 250 000 个小分子。

X-4 数字显示显微熔点仪 (北京泰克仪器有

限公司), 温度计未经校正; BRUCK EQU NOX 55 FTIR 型红外光谱仪; BRUCK 300 M 核磁共振仪; Yanaco MT-3CHN 元素分析仪。

1.2 数据库搜寻^[6]

KAR I-pOHA 复合物晶体结构在蛋白质数据库 (PDB) 中的序号是 1yve, 基于这个复合物结构, 在工作站上先对其依次进行结构处理、KAR I 酶活性位点表征、网格文件的计算等准备工作, 最后运用分子对接程序 DOCK 4.0 进行三维数据库搜寻。所搜寻的数据库为 MDL/ACD3D 小分子数据库, 约有 25 万个化合物。通过基于 KAR I 复合物晶体结构的三维数据库搜寻, 得到了 279 个潜在的 KAR I 酶小分子抑制剂, 部分小分子结构见图 1。

1.3 部分小分子的合成

1.3.1 N-取代哌嗪 (1, 2) 六水哌嗪和溴代正丁烷 (氯苄) 以摩尔比为 4:1 的量于 55 °C 反应 4 h, 用质量分数为 40% 的氢氧化钠溶液调节 pH = 13 冰浴冷却除去二取代副产物, 滤液用乙酸乙酯萃取, 浓缩后减压硅胶柱层析 (石油醚-乙酸乙酯 = 2:3 体积比) 得产物。

1.3.2 N,N'-二苄基乙二胺醋酸盐 (3) 14.5 g (0.136 mol) 苄胺, 1.75 g (0.097 mol) 水, 搅拌, 于 125 °C 下滴加 5 g (0.027 mol) 1, 2-二溴乙烷, 120 ~ 130 °C 下反应 9 h 冷却至室温, 用质量分数为 30% 的氢氧化钠溶液调节 pH 至 12, 静置, 分出上层胺, 水层用乙醚萃取, 合并有机相, 无水碳酸钾干燥。脱溶后减压蒸馏, 收集 226 ~ 228 °C / 0.003 6 MPa 馏分, 得到 4.9 g 黄色液体, 产率 75.6%。将此粗品溶解于乙酸乙酯, 70 °C 下滴加 2 倍量的冰醋酸制成醋酸盐, 用乙酸乙酯重结晶得白色针状晶体。

1.3.3 对甲氧基苯甲酸二甲氨基乙酯 (4)

0.45 g (5 mmol) 二甲氨基乙醇溶解于 5 mL 氯仿中, 加入 0.69 g (5 mmol) 无水碳酸钾, 冰水冷却, 搅拌下滴加 0.85 g (5 mmol) 新配制的对甲氧基苯甲酰氯溶于 10 mL 氯仿的溶液, 室温搅拌 0.5 h 过滤, 滤液脱溶后用乙酸乙酯-乙醇 (1:1 体积比) 重结晶, 得白色晶体产物。

1.3.4 取代苯亚氨基胍 (5, 6) 5 mmol 盐酸氨基胍溶解于 10 mL 温水中, 加入 10 mmol 三水合醋酸钠, 使溶液的 pH = 4 滴入含 5 mmol 醛的 5 mL 乙醇溶液, 回流 1 h 冷却至室温, 抽滤, 经水、乙醇洗涤, 干燥得纯品。

1.3.5 1-取代双胍盐酸盐 (7, 8) 0.03 mol 胺及

少量水混合, 搅拌下滴加 3 mL 浓盐酸, 搅拌反应 10 min, 加入 15 mL 乙醇减压旋蒸浓缩至干, 再加入 0.03 mol 二氰二胺, 油浴升温至 150 °C, 使固体尽可能熔化, 反应 5 h。冷却后向烧瓶中加适量水, 升温搅拌使固体溶解, 加活性炭脱色, 趁热过滤, 滤液浓缩结晶, 过滤出白色固体, 用乙醇或水重结晶即得纯品。

1.3.6 对甲氧基苯基 2-(吗啉-4-基) 乙基酮盐酸盐 (9) 于 1.31 g (0.015 mol) 吗啉中滴加 1.5 mL 浓盐酸, 搅拌 5 min 后用 15 mL 乙醇减压旋蒸带去水分, 制得吗啉盐酸盐。加入 1.5 g (0.01 mol) 对甲氧基苯乙酮、2.7 g 多聚甲醛、0.25 mL 浓盐酸和 20 mL 乙醇, 搅拌回流 3 h 将溶液冷却至 40 °C, 加入 100 mL 丙酮稀释, 冷却至室温, 析出白色针状结晶, 抽滤并用少量丙酮洗涤, 干燥得粗品, 用乙醇-丙酮 (1:5 体积比) 重结晶得无色晶体。

1.3.7 N,N-二羟乙基取代苯磺酰胺 (10~13)

0.01 mol 二乙醇胺溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 加入 0.01 mol 碳酸氢钠, 冰水浴冷却下, 滴加含 0.01 mol 取代苯磺酰氯的 5 mL 二氯甲烷溶液, 室温搅拌过夜。过滤, 滤液减压浓缩, 残余物中加入质量分数为 10% 的氢氧化钠溶液, 调 pH 至 12 搅拌, 静置分液, 油层用稀盐酸调 pH 至 1~2 用乙酸乙酯萃取, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 脱溶后减压硅胶柱层析, 洗脱剂为石油醚-乙酸乙酯 = 5:2 (体积比), 得到纯品。

1.3.8 取代苯基间硝基苯甲醛肟 (14, 15)

1.5 g (0.01 mol) 间硝基苯甲醛溶解于 20 mL 无水乙醇中, 加入 1.38 g (0.01 mol) 无水碳酸钾, 滴加 0.83 g (0.012 mol) 盐酸羟胺溶于 5 mL 水的溶液, 回流 2.5 h 后冷却至室温, 加入 20 mL 水, 搅拌 5 min, 抽滤, 得间硝基苯甲醛肟白色针状结晶, mp 116~119 °C, 产率 84%。

在 1.2 mmol 间硝基苯甲醛肟和 1.2 mmol 取代氯苄中, 加入 10 mL 无水乙醇使其溶解, 再加入 1.5 mmol 无水碳酸钾, 回流 2 h 冷却, 加入 20 mL 乙醚 (或浓缩后再加乙醚) 提取, 滤去不溶物, 滤液水洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 脱溶得到粗品, 用乙醇重结晶或减压硅胶柱层析 (石油醚-乙酸乙酯 = 20:1, 体积比) 纯化。

1.3.9 1-取代胺甲基-3-三氟甲基-4-芳基胺-1, 2, 4-三唑-5-硫酮 (16, 17) 5 mmol 芳醛溶于 10 mL 冰醋酸中, 加入 5 mmol 3-三氟甲基-4-氨基-5-巯基-1, 2, 4-三唑, 回流 20 min。冷却至室温, 即有针状

晶体析出, 抽滤, 用乙醇洗涤, 干燥后乙醇重结晶得 Schiff碱。将 1 mmol Schiff碱溶于 10 mL 无水乙醇中, 加入 5 mL 质量分数为 36% 的甲醛溶液, 室温下搅拌 1 h, 然后将 1 mmol 吗啉溶于 5 mL 无水乙醇的溶液滴入到上述溶液中, 在室温下继续搅拌 1 h 即有固体析出, 冰箱中冷却后抽滤, 用少量冷乙醇洗涤, 干燥后用 95% 乙醇重结晶得纯品。

2 结果与讨论

2.1 合成及波谱数据

经过分析, 数据库搜寻结果中得分较高的分

子结构中都含有 NH、OH 或 COOH 一些带有活泼氢的基团, 还有的则是肽类化合物, 这些化合物在水溶液中都较容易电离, 与 KARI 可能会有较为有利的静电相互作用, 因此笔者也尽量选择了部分带有活泼氢的分子进行了合成。化合物的合成均为常规方法, 其中 **14** 和 **15**, 醛脞与氯苄反应生成的两个脞醚产率均较高, 由核磁共振氢谱可以看出, CH₂ 化学位移在 5.33 附近均有两个单峰, 其中一个非常小, 这表明产物中还有少量的异构体生成。化合物的物化及核磁数据分别见表 1、2。

Table 1 Physical data of compounds synthesized

Compd	M p/°C	Yield (%)	Appearance	Elemental analysis (Calcd. %)		
				C	H	N
1		40	Yellow liquid	67.93 (67.55)	12.81 (12.75)	19.43 (19.69)
2		51	Yellow liquid	75.18 (74.96)	9.26 (9.15)	15.63 (15.89)
3	110~113	56	White crystal	73.36 (73.14)	8.48 (8.59)	8.69 (8.53)
4	158~159	61	White crystal	64.82 (64.55)	7.43 (7.67)	6.35 (6.27)
5	190~192	91	White crystal	55.81 (55.95)	5.69 (5.74)	21.48 (21.75)
6	212~214	99	White crystal	51.53 (51.67)	5.28 (5.30)	19.86 (20.09)
7	189~191	30	White dust	47.42 (47.48)	6.23 (6.20)	30.60 (30.76)
8	227~230	42	White dust	38.65 (38.73)	4.44 (4.47)	28.26 (28.23)
9	205~207	70	Colorless crystal	58.97 (58.84)	6.86 (7.05)	4.69 (4.90)
10		82	Colorless oil	48.71 (48.96)	6.32 (6.16)	5.54 (5.71)
11	93~95	58	Colorless crystal	50.84 (50.95)	6.59 (6.61)	5.31 (5.40)
12	99~100	85	Colorless crystal	37.26 (37.05)	4.34 (4.35)	4.24 (4.32)
13		62	Yellow oil	41.06 (41.37)	4.90 (4.86)	9.51 (9.65)
14		98	Yellow oil	65.79 (65.62)	4.68 (4.72)	10.85 (10.93)
15	86~88	97	White crystal	51.93 (51.72)	3.07 (3.10)	8.24 (8.62)
16	89~91	65	White crystal	48.30 (48.51)	4.33 (4.34)	18.75 (18.86)
17	122~123	67	White crystal	47.71 (47.87)	4.28 (4.52)	17.53 (17.45)

Table 2 ¹H NMR data of compounds synthesized

Compd	¹ H NMR, δ
1	2.91 (t 2H, J = 4.8 Hz, CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.43 (br 1H, NH), 2.38~2.34 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ NH-), 2.08~1.99 (m, 4H, -CH ₂ CH ₂ NH-), 1.50~1.42 (m, 2H, -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -), 1.34~1.24 (m, 2H, CH ₃ CH ₂ CH ₂ -), 0.90 (t 3H, J = 3.0 Hz, CH ₃ -)
2	7.99~7.21 (m, 5H, Ph-H), 3.47 (s 2H, PhCH ₂), 2.87 (t 4H, J = 4.5 Hz, -NCH ₂ CH ₂ -), 2.04 (s 4H, -NCH ₂ CH ₂ NH-), 1.90 (s 1H, NH)
3^a	7.33~7.30 (m, 10H, Ph-H), 4.06 (s 4H, PhCH ₂), 3.22 (s 4H, -NCH ₂ -), 1.73 (s 6H, 2CH ₃ CO ₂ H)
4	8.04 (d 2H, J = 9.0 Hz, 2-Ph-H), 6.96 (d 2H, J = 9.0 Hz, 3-5-Ph-H), 4.83 (t 2H, J = 4.5 Hz, -OCH ₂ CH ₂ -), 3.88 (s 3H, OCH ₃), 3.48 (t 2H, J = 4.5 Hz, -OCH ₂ CH ₂ -), 2.94, 2.93 (d 6H, -N(CH ₃) ₂)
5^b	10.11 (s 1H, = NNH), 7.78 (s 1H, CH), 7.66 (d 2H, J = 9.0 Hz, 2-Ph-H), 6.95 (d 2H, J = 9.0 Hz, 3-5-Ph-H), 6.43 (br 2H, NH ₂), 3.78 (s 3H, OCH ₃)
6^b	10.03 (s 1H, = NNH), 9.32 (s 1H, OH), 7.71 (s 1H, CH), 7.38 (s 1H, 2-Ph-H), 6.97 (d 1H, J = 9.0 Hz, 6-Ph-H), 6.76 (d 1H, J = 9.0 Hz, 5-Ph-H), 6.45 (br 2H, NH ₂), 3.82 (s 3H, OCH ₃)
7^a	7.28~7.17 (m, 5H, Ph-H), 4.26 (s 2H, CH ₂)

Continued

Compound	¹ H NMR, δ
8 ^a	7.63(d, 2H, J = 9.0 Hz, 3-Ph-H), 6.93(d, 2H, J = 9.0 Hz, 2-Ph-H)
9 ^a	7.84(d, 2H, J = 9.0 Hz, 2-Ph-H), 6.92(d, 2H, J = 9.0 Hz, 3-Ph-H), 3.85(br 4H, -CH ₂ CH ₂ O-), 3.75(s 3H, OCH ₃), 3.46(s 2H, -COCH ₂ -), 3.29(br 6H, -NCH ₂ CH ₂ -)
10	7.83~7.51(m, 5H, Ph-H), 3.87(t 4H, J = 4.8 Hz, -CH ₂ OH), 3.28(t 4H, J = 4.8 Hz, -CH ₂ CH ₂ OH), 3.27(s 2H, OH)
11	7.70(d, 2H, J = 7.95 Hz, 2-Ph-H), 7.33(d, 2H, J = 7.95 Hz, 3-Ph-H), 3.87(t 4H, J = 4.35 Hz, -CH ₂ OH), 3.27(t J = 4.35 Hz, 4H, -CH ₂ CH ₂ OH), 3.01(s 2H, OH), 2.43(s 3H, CH ₃)
12	7.66(s 4H, Ph-H), 3.87(t 4H, J = 4.8 Hz, -CH ₂ OH), 3.28(t 4H, J = 4.8 Hz, -CH ₂ CH ₂ OH), 2.67(s 2H, OH)
13	7.99~7.60(m, 4H, Ph-H), 3.85(t 4H, J = 4.8 Hz, -CH ₂ OH), 3.48(t 4H, J = 4.8 Hz, -CH ₂ CH ₂ OH), 2.60(s 2H, OH)
14	8.45~7.36(m, 10H, Ph-H + -CH=N-), 5.27(s 2H, CH ₂)
15	8.89~7.30(m, 8H, Ph-H + -CH=N-), 5.39(s 2H, CH ₂)
16	10.38(s 1H, -N=CH-), 7.91~7.49(m, 5H, Ph-H), 5.21(s 2H, CH ₂), 3.73(t 4H, J = 4.5 Hz, -NCH ₂ CH ₂ O-), 2.87(t 4H, J = 4.5 Hz, -NCH ₂ CH ₂ O-)
17	10.11(s 1H, -N=CH-), 7.86(d, 2H, J = 9.0 Hz, 2-Ph-H), 7.02(d, 2H, J = 9.0 Hz, 3-Ph-H), 5.21(s 2H, CH ₂), 3.91(s 3H, OCH ₃), 3.73(t J = 4.5 Hz, 4H, -NCH ₂ CH ₂ O-), 2.86(t 4H, J = 4.5 Hz, -NCH ₂ CH ₂ O-)

Note: ¹H NMR solvent — a: D₂O; b: DM SO-d₆; no label CDCl₃.

2.2 除草活性

由于 KAR I 酶生测模型国外目前不很成熟, 国内尚没有建立, 因此作者采用油菜平皿法和稗草小杯法^[7]先测试了所设计化合物的除草活性, 结果见表 3。

结果表明, 部分化合物具有一定的除草活性, 但不显著。个别化合物在 100 μg/mL 药剂浓度下

具有较好的活性, 例如: 化合物 **8** 对油菜胚根生长的抑制率为 70.8%; 化合物 **7**, **14** 对油菜胚根和稗草地上部分的抑制率对应分别为 48.1%、59.4% 和 40.5%、48.8%。在 10 μg/mL 浓度下, 除化合物 **14** 对油菜胚根具有 42% 的抑制活性外, 其余活性均较低或无活性。

Table 3 Herbicidal activity data of compounds (% inhibition)

Compound	Brassica campestris root test		Echinochloa crusgalli cup test	
	100 μg/mL (10 μg/mL)		10 μg/mL	100 μg/mL
1	0		5.0	15.1
2	0		3.0	10.9
3	26.4		9.1	38.8
4	0		2.3	10.2
5	1.2		6.3	13.7
6	0		0	13.3
7	48.1		19.7	40.5*
8	70.8		10.3	21.4*
9	0		13.7	36.7
10	2.7		1.9	11.8
11	5.1		3.9	26.2
12	2.0		9.3	15.9
13	6.1		3.6	14.6
14	59.4 (42.0)		24.3	48.8
15	13.7 (10.2)		13.9	18.2
16	22.2		13.6	24.2
17	0		16.4	17.8

* Potent inhibition to root

另外,表 3 中用 * 标记的化合物 (7, 8, 9) 除对稗草地上部分有一定的抑制作用外,还对稗草的胚根生长具有显著的抑制作用,经化合物作用后许多稗草的根很小,几乎不生长。鉴于此,对于这些化合物还进行了盆栽除草活性试验,用盆栽

法^[7]测试化合物对油菜 *Brassica campestris*、稗草 *Echinochloa crusgalli*、马唐 *Digitaria adscendens* 及反枝苋 *Amaranthus retroflexus* 4 种杂草的除草活性,试验结果见表 4。

Table 4 Herbicidal activity data of compounds (% inhibition)

Compd.	<i>Brassica campestris</i>		<i>Echinochloa crusgalli</i>		<i>Digitaria adscendens</i>		<i>Amaranthus retroflexus</i>	
	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre
7	77.2	0	0	0	0	0	56.6	0
8	12.4	5.9	0	0	2.8	0	11.1	0
9	2.0	0	0	0	34.9	0	0	0

^a Post post-emergence Pre pre-emergence ^b dose rates—1 500 g/hm².

在药剂浓度为 1 500 g/hm² 测试条件下,化合物对个别杂草具有一定的除草活性,例如化合物 9 对马唐茎叶具有 34.9% 的抑制率,而化合物 7 对油菜和反枝苋的茎叶抑制率分别达到 77.2% 和 56.6%。这些化合物对土壤处理总体上未表现出除草活性。

尽管所设计的化合物除草活性普遍较低,但由于未能测试其对 KARI 酶的活性,因此还不能说这些化合物对 KARI 酶的活性也低,所设计的化合物是一些潜在的 KARI 酶抑制剂,还有待于今后的进一步验证。

参考文献:

- [1] WANG Bao-lei(王宝雷), LI Zheng-ming(李正名). 除草剂靶标酮醇酸还原异构酶 (KARI) 研究进展 [J]. *Chin J Pestic Sci* (农药学报), 2004, 6(1): 11-16.
- [2] Schulz A, Sponnenann P, Kocher H, et al. The herbicidally active experimental compound Hoe 704 is a potent inhibitor of the enzyme acetolactate reductase [J]. *FEBS Letters*, 1988, 238(2): 375-378.
- [3] Aukbaugh A, Schbss J V. Oxalyl hydroxamates as reaction-

- intermediate analogues for keto-acid reductase [J]. *Biochemistry*, 1990, 29(11): 2824-2830.
- [4] Halgard E, Vives F, Dumas R, et al. Kinetic and mass spectrometric analysis of the interactions between plant aceto-hydroxy acid isomerase and thiazole derivatives [J]. *Biochemistry*, 1998, 37(14): 4773-4781.
- [5] Bou V, Dumas R, Cohen-Addad C, et al. The crystal structure of plant aceto-hydroxy acid isomerase complexed with NADPH, two magnesium ions and a herbicidal transition state analog determined at 1.65 Å resolution [J]. *Embo J*, 1997, 16: 3405-3415.
- [6] WANG Bao-lei(王宝雷), LI Zheng-ming(李正名), MA Yi (马翼), et al. 基于酮醇酸还原异构酶 KARI 复合物晶体结构的三维数据库搜寻 [J]. *Chin J Org Chem* (有机化学), 2004, 24(8): 973-976.
- [7] Wang B L, Duggleby R G, Li Z M, et al. Synthesis, crystal structure and herbicidal activity of mimics of intermediates of the KARI reaction [J]. *Pest Manag Sci*, 2005, 61: 407-412.

(Ed JIN SH)