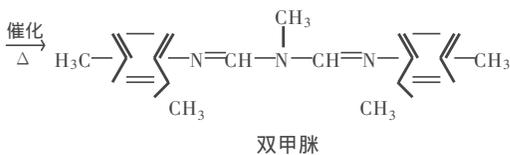
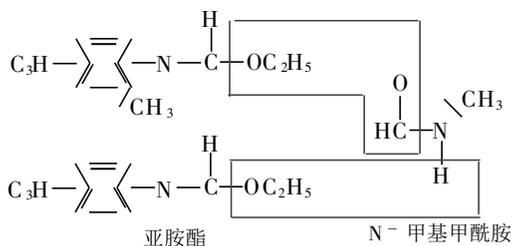


以上合成仍需三步反应, 三道工序, 使用原材料品种多, 反应时间长, 操作程序多, 总收率 < 60%。因此, 这个工艺在生产上的可应用性不如前者。

1982 年巴西人 E. A. Martjruzzi 和 A. O. Colona 把原甲酸三乙酯法和 N-甲基甲酰胺法很好地结合起来, 提出了一个一锅反应三步投料的新工艺<sup>[5]</sup>, 使反应步骤大大减化, 原材料品种和消耗降低, 产品收率提高。从反应机理来看仍是一个三步反应, 但所用原料除 2, 4-二甲基苯胺外, 要同时使用原甲酸三乙酯和 N-甲基甲酰胺(前两种方法中的关键物料)。其第一步反应与原甲酸三乙酯法完全相同, 是形成亚胺酯, 第②③步反应结合在一起几乎同时完成。



这一方法是一种一锅反应三次投料, 三次升温, 二次降温的工艺, 实验室操作如下:

将 1mol 2, 4-二甲基苯胺, 1. 3mol 原甲酸三乙酯, 0. 02mol 2, 4-二甲基苯胺盐酸盐和 0. 01mol 无水 ZnCl<sub>2</sub> 投入 1000ml 反应瓶, 搅拌缓缓升温, 当混合物温度达到 87℃ 时, 开始蒸出乙醇, 直至反应混合物的温度达到 140℃, 此时已无乙醇蒸出。冷却降温至 85℃, 加入 0. 5mol 的 N-甲基甲酰胺, 重新缓缓搅拌升温, 至 124~126℃ 蒸馏出乙醇和甲酸乙酯, 保持继续缓缓升温直至 180℃, 此时已无乙醇和甲酸乙酯蒸出。冷却至 100℃ 再投入 0. 25mol 的 N-甲基甲酰胺和 0. 15mol 的原甲酸三乙酯, 此反应混合物在 1 小时内升温至 180℃, 立即在此温度下

减压至 200mmHg, 在此压力下进行反应, 1 小时内保温 180℃。冷却, 称重为 155. 2g, 气相色谱分析含有 85% 的双甲脒, 以 2, 4-二甲基苯胺计产率为 90%。该文献还用原甲酸三甲酯代替原甲酸三乙酯, 收率 86. 7%。

## 2 一锅一次投料工艺及结果和讨论

文献<sup>[5]</sup>的一锅工艺虽取得了重大进展, 但我们研究发现仍可以进一步改进。首先, 它报导的 90% 和 86. 7% 的产率是采用气相色谱分析法所得到的分析产率, 而不是重结晶后所得到的双甲脒的收率。而我们照此工艺的实验在使用异丙醇重结晶后仅有 76%~78% 的收率, 在母液中尚有 5%~7% 的双甲脒未结晶出来, 因此实际的产率仅 81%~85%。另外, 该工艺采取了三次升温, 两次降温和三次投料的步骤, 从反应机理来说有些步骤是没有必要的甚至是有有害的。比如, 将原甲酸三乙酯和 N-甲基甲酰胺都分为两次投料, 既不利于反应第一阶段亚胺酯的形成, 也不利于亚胺酯及时进行生成双甲脒的第二阶段反应。尤其第三次投料, 还要投入原甲酸三乙酯(0. 15mol), 实在是太迟了。根据以上分析, 我们采用了一锅反应一次投料的更为简化的工艺, 实验室反应时间仅约 6~8h, 大大节约了时间。重要的是取得了更高的收率, 重结晶后的收率达到了 85. 9%, 加上母液中 5%~7% 的未结晶出的双甲脒, 使反应总产率达到了 91%~93%。从实验可以清楚地观察到, 虽然是一次投料, 并不影响反应分步进行。在 95℃~135℃ 之间基本上是第一步反应, 135℃ 以上是第二步、第三步反应, 而这两阶段反应彼此没有干扰。而且一次投料反而改善了反应条件, 因为将原料三乙酯和 N-甲基甲酰胺一次投入, 使反应物的配比更有利于亚胺酯的形成, 不利于副反应的发生, 也使第一阶段和第二阶段反应更紧密地衔接起来, 使反应连续进行到底。既节约了时间, 又提高了收率。

一锅一次投料反应工艺例示如下:

将 1mol 2, 4-二甲基苯胺, 1. 45mol 原甲酸三乙酯, 0. 02mol 2, 4-二甲基苯胺盐酸盐和 0. 01mol 无水 ZnCl<sub>2</sub> 投入 1000ml 反应瓶, 搅拌缓缓升温, 当混合物温度达到 95℃~96℃ 时, 开始蒸出乙醇(由于反应物料组成改变, 蒸出乙醇的初始温度升高约 8℃), 当 135℃ 时开始蒸出甲酸乙酯和乙醇混合物, 一直缓缓升温至 180℃, 然后在约 200mmHg 压力下反应 1 小时。反应总时间 6. 5h。降温至约 100℃ 投

(下转第 9 页)

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. Veerasekaran, 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.

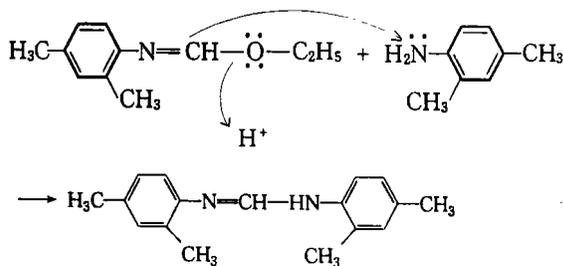
收稿日期: 1998. 11. 13

(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