

◆ 研究与开发 ◆

L-草铵膦的合成

王志坚, 张大永*

(中国药科大学 药物科学研究院, 南京 210009)

摘要: 介绍了除草剂L-草铵膦的一种合成工艺。在氢氧化钠的作用下, DL-草铵膦与手性辅基、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 络合形成配位化合物, 该配位化合物再经水解得到L-草铵膦。反应总收率达到94%, 产品光学纯度为96%。手性辅基、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 可回收利用。该制备工艺反应条件温和, 操作简单, 适合工业化生产。

关键词: 手性辅基; L-草铵膦; 合成

中图分类号: TQ 457.2 文献标志码: A doi: 10.3969/j.issn.1671-5284.2019.02.006

Synthesis of L-Glufosinate

Wang Zhi-jian, Zhang Da-yong*

(Institute of Pharmaceutical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: The synthesis process of L-glufosinate was introduced in this paper. In the presence of sodium hydroxide, DL-glufosinate was complexed with chiral auxiliary and $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ to form a coordination complex. Decomposition of this complex under acidic condition led to the isolation of L-glufosinate. The yield of L-glufosinate was over 90%, and the content of enantiomeric excess was 96%. Chiral auxiliary and $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ were recovered simultaneously. The process was very convenient for operation and suitable for industrial development.

Key words: chiral auxiliary; L-glufosinate; synthesis

草铵膦, 又名草丁膦, 化学名称为4-[羟基(甲基)膦酰基]-DL-高丙氨酸, 是德国赫斯特(Hoechst)公司开发的高效、广谱、低毒的非选择性除草剂。目前市售草铵膦多为外消旋体, 但只有L-草铵膦具有除草活性^[1]。国内外DL-草铵膦生产工艺已十分成熟, 但L-草铵膦研究仍停留在实验室阶段, 至今未实现工业化生产。因此, 研究开发L-草铵膦生产工艺具有重要意义。

目前国内外报道的L-草铵膦制备方法主要有化学法和生物法。化学法以天然氨基酸为手性源或以不对称催化的方式构建手性中心^[2-5], 但大多存在着成本较高、光学纯度偏低等缺点。生物法主要包括生物拆分法和生物不对称合成法。生物拆分法以

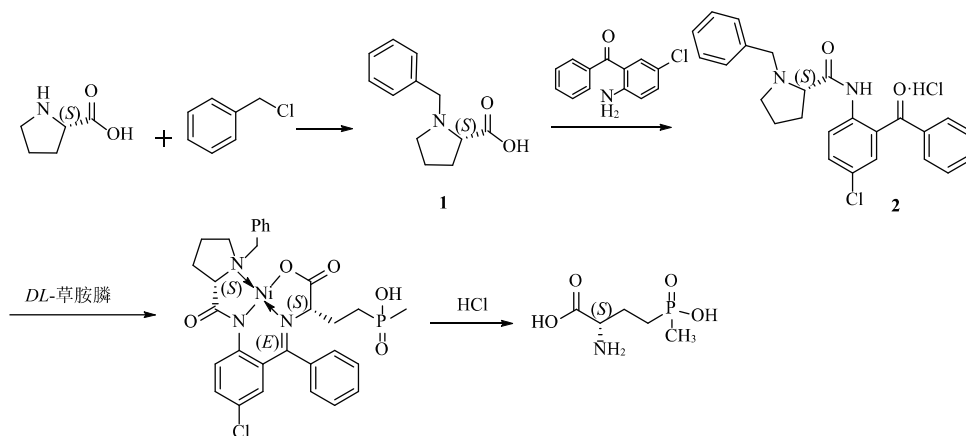
DL-草铵膦或其衍生物为底物, 通过微生物单一降解某一构型实现拆分^[6-8]。生物不对称合成法以2-羰基-4-(羟基甲基膦酰基)丁酸为底物, 经酶体系催化获得L-草铵膦^[9-10]。生物法虽然反应温和, 但生物酶对生长环境要求比较严格, 同时有大量的废水产生。

本研究在现有文献基础上^[11-14], 以(2S)-N-(2-苯甲酰基-4-氯苯基)-1-苄基-2-吡咯烷甲酰胺盐酸盐为手性辅基, 在无机碱的作用下, DL-草铵膦与手性辅基、金属离子络合形成配位化合物。此过程中D-草铵膦构型反转生成L-型草铵膦, 配合物经水解得到L-草铵膦, 手性辅基、金属盐回收利用。合成路线见图1。

收稿日期: 2019-01-01

作者简介: 王志坚(1992—), 男, 河南省许昌市人, 硕士研究生。研究方向: 药物化学。E-mail: 1010140355@qq.com

通讯作者: 张大永(1964—), 男, 安徽省肥西县人, 博士生导师。研究方向: 医药、农药及其中间的研究开发。E-mail: zhangdayong@cpu.edu.cn

图1 *L*-草铵膦合成线路

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

Bruker AV300型核磁共振谱仪(TMS为内标)、岛津LC-16高效液相色谱仪、Bruker Esquire 3000 Plus ESI/MS型质谱仪、ZF-I型三用紫外分析仪。实验所用试剂均为市售分析纯试剂。

1.2 实验步骤

1.2.1 1-*N*-苄基-*L*-脯氨酸(中间体1)的合成

500 mL三口瓶中加入甲醇200 mL、氢氧化钠19 g(217 mmol) 机械搅拌下加入*L*-脯氨酸30.0 g(217 mmol) 滴加完毕,保温反应4 h。反应完毕后降温到0℃,缓慢滴入浓盐酸至溶液pH值为3,补加甲醇150 mL,室温继续搅拌2 h。过滤除去氯化钠,滤液旋干加入100 mL乙腈打浆过滤,得到白色固体中间体1,干燥称重40.5 g,收率91.0%(以*L*-脯氨酸计)。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)δ 7.44-7.31(m, 5H), 4.23(dd, *J*=46.5, 13.0 Hz, 2H), 3.77(dd, *J*=8.6, 6.7 Hz, 1H), 3.62(m, 1H), 2.94(dd, *J*=18.8, 9.0 Hz, 1H), 2.33-2.13(m, 2H), 1.97-1.83(m, 2H)。

ESI-MS(*m/z*) 228.1 [M+Na]。

1.2.2 (2*S*)-*N*-(2-苄甲酰基-4-氯苯基)-1-苄基-2-吡咯烷甲酰胺(中间体2)的合成

250 mL三口瓶中加入25 g(121 mmol)中间体1、氯苯70 mL, 0℃搅拌,分批加入五氯化磷25.2 g(121 mmol),保证加入时温度不超过10℃。加入完毕,10℃继续反应1 h后分批加入28.0 g(121 mmol)5-氯-2-氨基苯酮,加入过程中温度有上升,保证不超过10℃。加入完毕后,升温至25℃反应2 h。反应完毕过滤除去固体,滤液浓缩回收溶剂及三氯氧磷,加入50 mL丙酮打浆得到25.5 g中间体2,收率95.3%(以中间体1计)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)δ 8.58 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.68 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.57(t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.53-7.70(m, 2H), 7.39-7.37(m, 2H), 7.19-7.17(m, 3H), 3.79(dd, *J*=123.6, 12.9 Hz, 1H), 3.36(dd, *J*=10.1, 4.5 Hz, 1H), 3.26(dt, *J*=8.7, 4.2 Hz, 1H), 2.48(m, 1H)。

ESI-MS(*m/z*) 418.1 [M+H]。

1.2.3 *L*-草铵膦制备

250 mL三口瓶中,加入氢氧化钠6 g(100 mmol)、加入甲醇150 mL、*DL*-草铵膦20 g(100 mmol)、六水合氯化镍23.7 g(100 mmol),以及45.5 g(100 mmol)中间体2,缓慢升温至60℃,反应完毕后减压蒸除甲醇,加水100 mL溶解,用二氯甲烷100 mL萃取2次,合并有机相,浓缩得到红色固体。红色固体中加入3 mol/L盐酸50 mL,100℃反应3 h,红色消失,过滤得到中间体2,回收备用。滤液脱水,加入20 mL无水乙醇,静置2 h,析出*L*-草铵膦盐酸盐。过滤,滤液浓缩得到六水合氯化镍。*L*-草铵膦盐酸盐溶于甲醇,通入氨气至pH值为4~5,过滤除去氯化铵,滤液继续通入氨气至pH值为8,析出固体即为*L*-草铵膦,质量18.9 g,收率94.5%,*ee*值96.7%。

¹H NMR(300 MHz, D₂O)δ 3.64(t, *J*=5.8 Hz, 1H), 1.86-1.94(m, 2H), 1.34-1.58(m, 2H), 1.12(d, *J*=13.44 Hz, 3H)。

ESI-MS(*m/z*) 182.1 [M+H]。

2 结果与讨论

2.1 手性辅基(2*S*)-*N*-(2-苄甲酰基-4-氯苯基)-1-苄基-2-吡咯烷甲酰胺的合成讨论

此路线反应条件温和,后处理简单。*L*-脯氨酸烷基化过程中,采用氯苄代替溴苄为原料,以氢氧化钠为缚酸剂,降低了生产成本。中间体1的酰氯化反应选择五氯化磷为酰化剂,氯苯为溶剂,酰氯化产物与5-氯-2-氨基苯酮缩合后,产物中间体2直接以

盐酸盐的形式从溶剂中析出,无需另加其他缚酸剂。副产物三氯氧磷可回收利用。

2.2 L-草铵膦制备的合成讨论

在原料配比、反应温度确定的情况下,考察镍盐种类对反应结果的影响,结果见表1。

表1 不同镍盐对反应的影响

镍盐种类	反应收率/%	ee值/%
NiSO ₄ ·6H ₂ O	91.2	90.2
NiCl ₂ ·6H ₂ O	91.5	96.1
Ni(CH ₃ COO) ₂ ·4H ₂ O	90.9	92.3
NiSO ₄ ·6H ₂ O	90.5	93.5

镍盐的种类对反应的收率影响不大,但对产品的光学纯度有较大影响。其中,氯化镍效果最好,光学纯度在96%以上。

2.3 L-草铵膦液相图谱

L-草铵膦保留时间13.589 min, D-草铵膦保留时间为16.743 min。液相色谱图见图2。

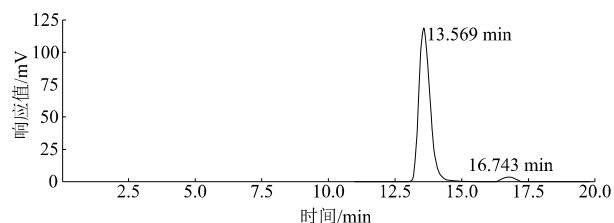


图2 L-草铵膦液相图谱

3 结论

本研究以外消旋草铵膦为原料,在氢氧化钠的作用下与手性辅基、NiCl₂·6H₂O络合形成配合物。在此过程中D-草铵膦构型发生翻转生成L-型草铵膦,再经水解得L-草铵膦,回收手性辅基、NiCl₂·6H₂O,反应收率达到90%,光学纯度为96%。该合成路线简单,反应条件温和,适合工业化生产。

参考文献

[1] Takematsu T, Konnai M, Tachibana K, et al. Herbicidal Compositions: US, 4265654 [P]. 1981-05-05.

[2] Zeiss H J. Recent Advances in the Stereoselective Synthesis of L-Phosphinothricin [J]. Pesticide Science, 1994, 41 (3): 269-277.

[3] Zeiss H J. Enantioselective Synthesis of L-Phosphinothricin from L-Methionine and L-Glutamic Acid via L-Vinylglycine [J]. Tetrahedron, 1992, 48 (38): 8263-8270.

[4] Minowa N, Nakanishi N, Mitomoi M. Method for Producing Phosphorus-Containing α -Amino Acid and Production Intermediate Thereof: WO, 2008035687 [P]. 2010-01-28.

[5] 毛明珍, 郑晓蕊, 张媛媛, 等. 一种合成L-草铵膦的方法: ZL, 201510450698.1 [P]. 2015-12-09.

[6] 王宇光, 朱冰春, 吴冬梅. 一种L-草铵膦-N-羧酸酐及其制备和应用: ZL, 201410797907.5 [P]. 2015-4-29.

[7] 夏仕文, 方国兰, 熊文娟, 等. 一种L-草铵膦的酶-化学催化去消旋化制备方法: ZL, 201610022960.7 [P]. 2016-05-11.

[8] 杨立荣, 周海胜, 居述云, 等. 一种生物酶法去消旋化制备L-草铵膦的方法: ZL, 201710834958.4 [P]. 2017-08-15.

[9] 杨立荣, 周海胜, 蒙丽钧, 等. 一种生产L-草铵膦的方法: ZL, 201710138549.1 [P]. 2017-07-04.

[10] 胡磊, 徐灿, 陈迈, 等. L-草铵膦的生物转化方法: ZL, 201710195364.3 [P]. 2018-01-26.

[11] Hisanori U, Trevor K E, Collin H M, et al. Improved Synthesis of Proline-Derived Ni () Complexes of Glycine: Versatile Chiral Equivalents of Nucleophilic Glycine for General Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids [J]. Journal of Organic Chemistry, 2003, 68 (18): 7104-7107.

[12] Belokon Y N. Chiral Complexes of Ni (), Cu (), and Cu () as Reagents, Catalysts and Receptors for Asymmetric Synthesis and Chiral Recognition of Amino Acids [J]. Pure and Applied Chemistry, 1992, 64 (12): 1917-1924.

[13] Binod B D, Neil R T. Optimisation of the Retroracemisation Procedure for α -Amino Acids Using (S)-2-[(N-Alkylpropyl) amino] benzophenones, Recyclable Chiral Auxiliaries [J]. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8 (16): 2687-2691.

[14] Smith D J, Yap G P A, Kelley J A, et al. Enhanced Stereoselectivity of a Cu () Co-mplex Chiral Auxiliary in the Synthesis of Fmoc-L- γ -carboxyglutamic Acid [J]. Journal of Organic Chemistry, 2011, 76 (6): 1513-1520.

(责任编辑:陈晨)

(上接第20页)

[14] 刘晓霞, 王家彩, 宋明川. 催化氧化—EGSB—接触氧化处理PVB废水工程实例 [J]. 环境科技, 2015, 28 (1): 28-30; 34.

[15] 江滨. 水解酸化—接触氧化—混凝气浮组合处理印染废水 [J]. 工业水处理, 2012, 32 (1): 84-86.

[16] 潘碌亭, 余波, 王文蕾. 内电解—水解酸化—接触氧化—氧化絮凝处理印染废水研究 [J]. 环境污染与防治, 2011, 33 (4): 1-6.

[17] 王白杨. 废水生物处理脱氮原理与新工艺 [J]. 江西师范大学学

报(自然科学版), 2006, 30 (4): 399-403.

[18] 沈耀良, 王宝贞. 废水生物处理新技术: 理论与应用 [M]. 北京: 中国环境科学出版社, 1999.

[19] 袁林江, 彭党聪, 王志盈. 短程硝化—反硝化生物脱氮 [J]. 中国给水排水, 2000, 16 (2): 29-31.

[20] 操家顺, 章震, 李超, 等. 电子供体配比条件对反硝化微生物燃料电池脱氮性能的影响研究 [J]. 环境科技, 2015, 28 (6): 1-6.

(责任编辑:陈晨)