

甲霜灵-M的合成

覃兆海 毛淑芬 李小薇

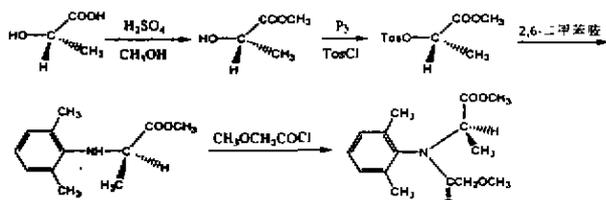
(中国农业大学应用化学系, 农业部农药化学及使用技术重点实验室, 北京 100094)

摘要 以L-乳酸为手性合成原料, 经过酯化、磺酰化、S_N2构型转化和甲氧乙酰化等步骤, 立体定向合成了甲霜灵-M, 以L-乳酸计, 总收率58%。本方法操作简单, 成本低, 适合于工业化生产。

关键词 手性杀菌剂 甲霜灵-M 合成

甲霜灵是瑞士 Ciba-Geigy 公司于 1977 年开发出来的酰基丙氨酸类杀菌剂, 我国也早已实现商品化生产。甲霜灵-M 指的是甲霜灵的 R 异构体。现在我们使用的甲霜灵是混旋体(等量左右旋体的混合物), 研究表明, R 异构体的活性要比 S 异构体高 20~30 倍, 某些方面甚至高 100 倍以上^[1]。D.J.Fisher 等发现, 对疫霉属 *Palmivora* 核酸合成的抑制活性 ED₅₀ 值 S 异构体是 R 异构体的 50 倍, 但相应的 ED₅₀(R)/ED₅₀(RS) ≈ 3.1/5.6, 因此可以想见, 在实际使用中, R 异构体的活性实际上被 S 异构体大大降低了, 后者起了相反的作用^[2]。所以, 去除起负作用的 S 异构体, 合成单一的 R 异构体对降低使用剂量, 提高药效都具有重要的价值。同时, 由于其在环境中的降解速度比混旋体要快得多^[3], 也具有更好的环境相容性。

甲霜灵-M 的合成关键是中间体 R-N-(2,6-二甲苯基)丙氨酸甲酯的合成, 文献报道的主要有三种方法: 拆分法、不对称合成及定向合成法, 其中前二种方法因成本或技术的原因目前尚难实现工业化。本文在此介绍以 L-乳酸为原料的定向合成法, 合成路线如下:



1 实验部分

1.1 L-乳酸甲酯的制备

在 1L 三颈瓶中加入 108g 经脱水处理的 L-乳酸和 480ml 苯, 经分水器加热回流, 从滴液漏斗缓慢加入 36ml 甲醇和几滴浓硫酸的混合物, 加完后再补加 36ml 无水甲醇, 搅拌回流 7h。蒸去溶剂和过量甲醇后加压蒸馏, 得产品 75g, 转化率 72%, 收率 60.1%。以转化的乳酸计, 收率 83.2%。气相色谱分析含量 98.9%(归一化法), $[\alpha]_D^{25} = -9.43^\circ$, ¹HNMR 4.31(q, 1H), 3.78(s, 3H), 3.45(d, 1H), 1.42(d, 3H)(溶剂 CDCl₃)。

1.2 L-O-对甲苯磺酰乳酸甲酯的合成

在 1L 三颈瓶中加入 65g L-乳酸甲酯和 200ml 二氯甲烷, 冷至以下, 搅拌加入 127g 对甲苯磺酰氯, 再加入 200ml 二氯甲烷, 搅拌下滴加 113g 吡啶, 控制温度不超

过 0℃, 加完后搅拌过夜。水洗, 水层用二氯甲烷萃取, 合并有机层, 干燥, 脱溶剂后得棕红色液体 151.6g, 收率 94%, HPLC 分析含量 98.4%(外标法), $[\alpha]_D^{25} = -53.19^\circ$, ¹HNMR δ 7.82(q, 2H), 7.35(q, 2H), 4.95(q, 1H), 3.67(s, 3H), 2.46(s, 3H), 1.51(d, 3H)(溶剂 CDCl₃)。

1.3 D-N-(2,6-二甲苯基)丙氨酸甲酯的合成^[4]

在 100ml 三颈瓶中加入 25.8g L-O-对甲苯磺酰乳酸甲酯和 48.5g 2,6-二甲苯胺, 110℃ 下搅拌反应 5h。冷却, 加入 50ml 甲苯, 搅拌, 过滤。滤液除去甲苯后减压分馏, 收集 98~118℃/22mmHg 的馏分, 得无色油状 2,6-二甲苯胺。残余物为棕红色油状液体 16.9g, HPLC 分析含量 91.7%(外标法), 折纯收率 74.8%。 $[\alpha]_D^{25} = +14.42^\circ$, ¹HNMR δ 6.96(d, 2H), 6.80(t, 1H), 3.74(d, 1H), 3.66(s, 3H), 2.30(s, 6H), 1.37(d, 3H)(溶剂 CDCl₃)。

本步反应是该工艺中最关键的步骤, 涉及一个 L-乳酸甲酯 α-碳原子构型的翻转, 反应选择性的强弱直接影响产物的光学纯度。从本反应结果来看, 其光学纯度在 90% 以上, 说明反应的选择性还是比较好的。

1.4 甲霜灵-M 的合成

参照文献^[5]方法合成, 得棕色油状液体, 收率 99.3%, HPLC 分析含量 93.9%(外标法)。 $[\alpha]_D^{25} = -35.71^\circ$, ¹HNMR δ 7.13(m, 3H), 4.51(q, 1H), 3.80(s, 3H), 3.59(s, 2H), 3.34(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.00(d, 3H)(溶剂 CDCl₃)。

参考文献

- [1] Nuninger, C. et al., PCT Int. Appl. WO9601,560, 1996
- [2] Fisher D.J. & Hayes A.L., Crop Protection, 1985, 4(4):501-510
- [3] Nuninger, C. et al., CT Int. Appl. WO9601,559, 1996
- [4] 杨伟, 薛英. 农药, 1994, 33(3):6
- [5] Koch, M. & Horlein, G., Ger. Offen. DE3,037,159, 1982

Synthesis of Metalaxyl-M

Qin Zhaochai et al

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Key Laboratory of Pesticide Chemistry and Application Technology, Beijing 100094)

Abstract: Fungicide metalaxyl-M was synthesized by esterification, sulfonylation, S_N2 configuration translation and methoxyacylation progressively of L-lactic acid. The total yield was 58%. This procedure was easy to operate, low cost, and suitable for commercialization.

Key words: chiral fungicide, metalaxyl-M, synthesis.

收稿日期: 2000.4.17