

甲霜灵及其旋光体的合成进展

刘学东 柴生勇[✓] 鲁鸣久

(西安近代化学研究所, 西安 710065)

70455.49

摘要 简要综述了合成甲霜灵及其旋光体的工艺路线、反应条件, 比较了各种方法的优缺点及制备的工业可行性。并作了研究方案论证。

关键词 甲霜灵 旋光体 合成 内吸性杀菌剂 工艺路线

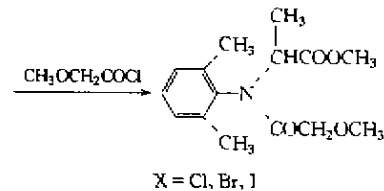
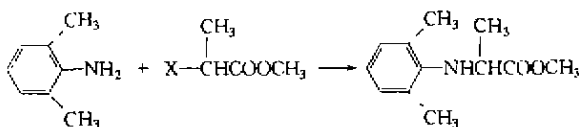
甲霜灵是由瑞士汽巴-嘉基(Ciba-Geigy)公司开发的一种优良的内吸性杀菌剂。其有效成分是一种乙酰丙氨酸, 对病原真菌中的卵菌纲(*Oomycetes*)病菌有特殊的杀灭能力。它能抑制病菌侵入植物后病害发展的各个阶段, 如菌丝在植物体内的生长、吸器形成及孢子囊的产生, 而且可以被植物的根、叶和梢迅速吸收, 并通过导管和细胞间隙等非生活空间系统向植株上部转移。对由卵菌引起的霜霉病、疫霉病、白锈病、烟草黑茎病、谷子白发病均有很好的防治作用^[1]。但是甲霜灵具有抗药性, 长期使用可使植物对其产生免疫性。一般情况下与代森锰锌、百菌清、铜盐等复配, 不但杀菌性更强, 而且可避免抗药性^[14]。甲霜灵是外消旋体, 其左旋体具有更高更强的杀菌性, 将左旋体应用于以上植物病菌, 则杀灭病菌更为彻底, 而且药效持续时间更久更长, 这样就减少了施药次数, 增长了施药周期^[35]。虽然甲霜灵从八十年代中期就开始进入中国市场, 但是对其旋光性的研究目前还处于空白阶段, 因此, 其旋光体的合成研究不但能够弥补我国在此领域的研究不足, 而且可使该产品更广泛地应用于农业生产。

1 甲霜灵(消旋体)的合成路线

甲霜灵的合成根据起始反应物的不同, 以2,6-二甲苯胺为起始原料, 因酰基化、烷基化的顺序不同, 形成不同的合成方法。文献资料提供的主要有三种合成路线。

1.1 第一种合成路线

利用2,6-二甲苯胺作原料, 让其与2-卤代丙酸甲酯反应, 控制适当的反应条件, 先生成N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯(DMPM)。所得中间体DMPM与甲氧基乙酰氯反应, 生成目标产物。反应路线如下:



1.1.1 N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯(DMPM)的制备

N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯(N-(2,6-dimethylphenyl) DL-alanine methyl ester), 它是合成杀菌剂或其它医药的中间体, 由2,6-二甲苯胺(I)和2-卤代丙酸甲酯(II)反应生成。在反应中, 一方面苯环上的两个甲基在邻位的空间阻碍较大, 另一方面由于2-卤代丙酸甲酯容易水解, 鉴于这两个方面的原因, 因此需要用到缚酸剂及阻碍水解的试剂。下面有几种制备方法, 详述如下:

(1) 制备N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯(DMPM), 用过量的2-溴代丙酸甲酯(II)作溶剂, 用叔胺作酸结合剂, 理论上可得70%~86%的产率, 产率适中, 但所得产物不易分离^[2]。

(2) 2,6-二甲苯胺(I)和2-溴代丙酸甲酯(II)反应生成N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯(DMPM), 用过量的2-溴代丙酸甲酯(II)作溶剂, 用NaHCO₃作缚酸剂, 反应温度控制在(120~125)℃, 理论上可得79.6%的产率^[3,4]。

(3) 2,6-二甲苯胺(I)和2-氯代丙酸甲酯(II)反应, 用NaI作催化剂, Na₂CO₃作缚酸剂, 在三颈烧瓶中共热至120℃, 将反应生成的水蒸馏除去, 反应结束后, 将反应混合物冷却至80℃, 用水萃取, 可得93%的2,6-二甲苯氨基丙酸甲酯^[5]。

(4) 2,6-二甲苯胺(I)和2-氯代丙酸甲酯(II)反应, 用KI作催化剂, K₂CO₃作缚酸剂, 二甲基甲酰胺作溶剂, 再鼓入氮气, 加热至100℃后, 搅拌17个小时, 冷却后, 吸干, 滤液倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 滤液用硫酸钠干燥、浓缩, 残留物真空蒸馏, 可得70.5% 2,6-二甲苯氨基丙酸甲

酯^[6]。

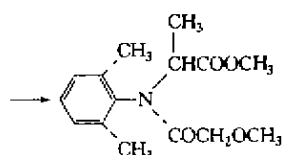
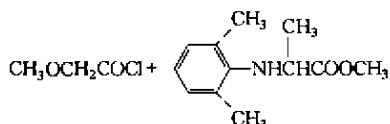
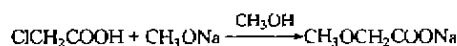
表1 制备中间体N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯

反应方法	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
溶剂	过量(II)	过量(II)	过量(II)	二甲基甲酰胺	过量(I)
缚酸剂或催化剂	叔胺	Na ₂ CO ₃	NaI	KI	Na ₂ CO ₃
产率(%)	~80	79.6	93	70.5	95.7
反应温度(°C)	100~175	120~125	~120	~100	~105
反应时间(h)	17	17	14	17	13

(5)将 NaI 和 2-氯代丙酸甲酯(II)、碘化四丁胺共热 4 小时,冷却后分离,在有机相中加入 2,6-二甲苯胺(I)和一定量的 Na₂CO₃,温度控制在 105°C,搅拌 13 个小时,冷却至室温。再用水萃取,将有机相蒸馏,可得 95.7% 的 N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯^[7]。

1.1.2 合成甲霜灵

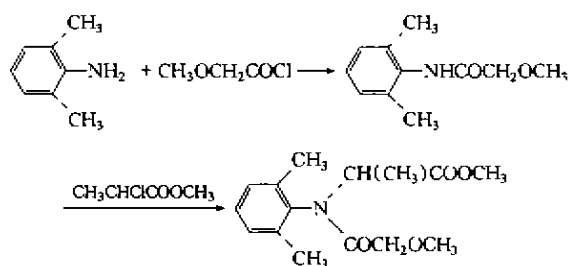
氯乙酸或氯乙酸钠和甲醇钠制得的甲氧基乙酸钠不经酸化,直接用三氯化磷氯化,中间产物甲氧基乙酸钠和甲氧基乙酰氯不经分离,使甲氧基化,酰氯化和酰胺化反应先后在同一反应器中进行^[8,9],反应式如下:



甲氧基化反应是采用甲醇作溶剂,用三氯氧磷酰氯化制备甲氧基乙酰氯,然后再和 N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯在苯、甲苯、二甲苯或氯苯作溶剂时进行酰胺化反应制得目标产物甲霜灵。当 N-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯含量为 88%~95% 时,甲霜灵的含量可达 85%~92%,其纯收率可达 96%~97%。为了扩大酰氯化剂原料使用范围,所选用的最佳酰氯化剂除了三氯化磷外,还有三氯氧磷、五氯化磷、光气等^[10],产物的收率亦可达 93%~97%。

1.2 第二种合成路线

将 2,6-二甲苯胺先用甲氧基乙酰氯酰基化,再用 2-卤代丙酸甲酯烷基化。合成反应式如下:



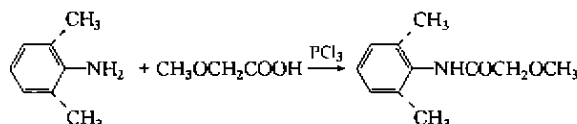
制备产品甲霜灵,先将 2,6-二甲苯胺用甲氧基乙酰氯酰基化,生成 N-(2'-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲苯胺,再加入甲醇钠,生成其钠盐后,和过量的 2-卤代丙酸甲酯发生烷基化反应,反应温度控制在(120~140)°C,得目标产物^[15]。

1.2.1 N-(2'-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲苯胺的制备

N-(2'-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲苯胺(N-methoxyacetyl-2,6-dimethyl aniline),是一种白色固体,熔点为(60~61)°C。其制备有以下两种方法:

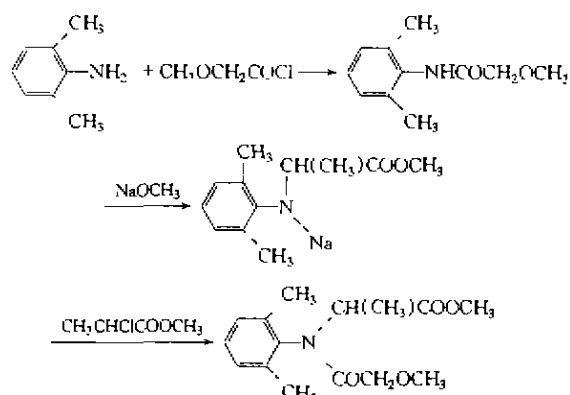
(1)将 2,6-二甲苯胺与溶解有三乙胺的甲苯溶液混合,在 50°C 时,搅拌下逐滴加入甲氧基乙酰氯,升温至 20°C,恒温搅拌 4 小时,过滤后,所得甲苯层用水洗涤,再用硫酸钠干燥,可得 83% 的 N-(2'-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲苯胺^[12,13]。

(2)将 2,6-二甲苯胺与甲氧基乙酸混合溶于甲苯溶液中,在 1 小时内滴加三氯化磷的甲苯溶液,然后回流 90 分钟,所得氯化氢用碱液吸收,可得 94.6% 的 N-(2'-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲苯胺^[14]。反应式如下:



1.2.2 合成甲霜灵

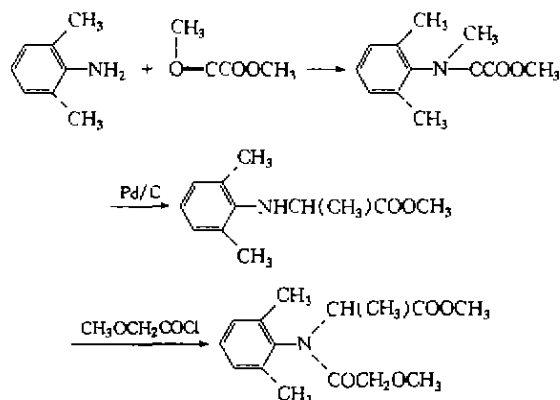
由 N-(2'-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲苯胺与 2-卤代丙酸甲酯发生烷基化反应,从这种合成路线制得目标产物。详述如下:



在 1.2.1 法制备 *N*-甲氧基乙酰-2,6-二甲苯胺的基础上,用甲苯或二甲苯作溶剂,加入 2-溴丙酸甲酯与之反应,控制反应温度在 120℃ 左右,缓慢滴加 30% 甲醇钠的甲醇溶液让其与 *N*-甲氧基乙酰-2,6-二甲苯胺生成其钠盐,然后再与 2-溴代丙酸甲酯反应,可以加速反应的进行,最后可得目标产物的收率达 89.5%~93.0%^[15]。

1.3 第三种合成路线

将 2,6-二甲苯胺先用丙酮酸甲酯脱水后,还原 C=N 不饱和键,再将产物用甲氧基乙酰氯酰基化,得目标产物^[16]。反应路线如下:



1.4 路线论证

由上述可以看出,第一种合成路线其优点是:对于合成中间体 2,6-二甲苯氨基丙酸甲酯的研究较为详细,各种反应条件趋向温和,而且产率较高。其缺点是:合成时间都比较长,均在十几个小时以上,工业生产上比较费时费力;第二种合成路线其优点是:2,6-二甲苯胺比其仲胺更容易酰基化,与甲氧基乙酰氯反应,生成 *N*-甲氧基乙酰-2,6-二甲苯胺,再与甲醇钠反应生成其钠盐。由于其羰基的诱导效应,使得这个中间体与 2-卤代丙酸甲酯的反应机理有所变化,因而烷基化速度也较快,大大减少了反应时间。其缺点是:由于酯与溶液中的钠盐发生副反应及其本身的水解,使得 2-卤代丙酸甲酯

需大大过量,浪费原料,而且生成新的钠盐,增多了分离步骤;第三种合成路线在合成中间体的过程中需要用到 Pd/C,通氢气来还原,反应条件较难控制,步骤较多,而且产率也比较低,不适用于工业生产。

2 甲霜灵旋光体的合成

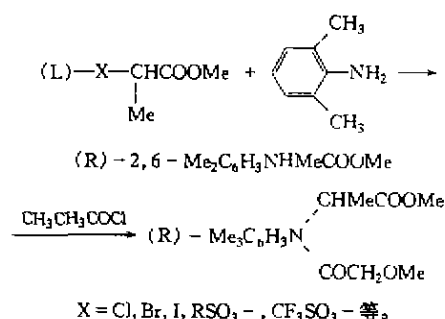
甲霜灵是外消旋体,要得到甲霜灵的旋光体,可以通过两种途径:一种是拆分外消旋体得到与之对应的旋光体;另一种是用具有旋光性的起始原料,控制适当的反应条件,制备其旋光体。根据这两种途径,形成不同的合成方法。甲霜灵的强杀菌性主要体现在其左旋体上,本文仅叙述左旋体的合成。

2.1 拆分外消旋体法

用高分辨率的气相色谱-质谱联用来拆分外消旋体甲霜灵。或者用高效液相手性色谱柱来拆分,其中柱内固定相用 β-环糊精及其衍生物来填充^[36]。

2.2 从手性原料制备

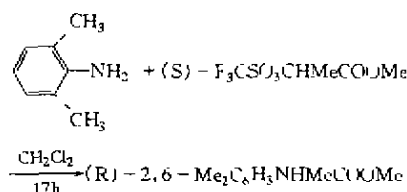
(D)-(-)-*N*-(2,6-二甲苯基)氨基丙酸甲酯((*R*)-DMPM 或(D)-(-)-DMPM)的合成成为最终合成甲霜灵左旋体的关键。其合成方法是:用 2,6-二甲苯胺作原料,与右旋的 2-卤代丙酸甲酯反应,控制适当的反应条件,先生成 *R*-DMPM,所得中间体(*R*)-DMPM 与甲氧基乙酰氯反应,生成甲霜灵的左旋体。



2.2.1 DMPM 的制备

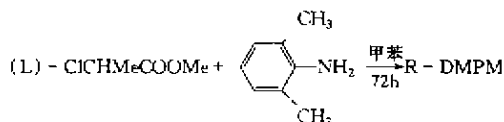
根据反应原料(L)-X-CH(CH₃)COOCH₃的不同,分为以下几种不同的制备方法。

(1)右旋的 α-(三氟甲基磺酸酯基)丙酸甲酯和与之对应的胺类反应生成(D)-DMPM。反应式如下:

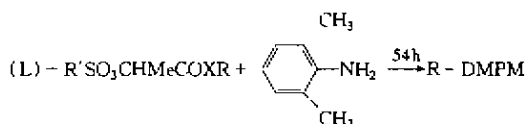


(2)以右旋的 α-氯代丙酸甲酯为起始原料,与

2,6-二甲苯胺,在甲苯溶液中反应72个小时,控制反应温度在115℃,可以得到79%的(D)-(-)-DMPM^[38]。反应式如下:

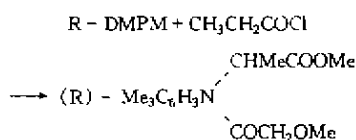


(3) 以甲苯作溶剂,(L)-α-磺酸酯基丙酸甲酯与2,6-二甲苯胺反应54个小时,控制反应温度在(90~130)℃之间,可得93%的R-DMPM^[39]。



2.2.2 合成左旋甲霜灵

(D)-DMPM与甲氧基乙酰氯于回流条件下反应,用甲苯作溶剂,生成左旋体甲霜灵^[40,41,42]。



2.3 路线论证

拆分甲霜灵的外消旋体制备旋光体不适宜大量生产,应选择手性合成的方案,其中,采用(L)-(+)-α-氯代丙酸甲酯为起始原料,与2,6-二甲苯胺反应制备(D)-(-)-甲霜灵较为合适。

3 结束语

自瑞士的汽巴-嘉基(Ciba-Geigy)公司开发出甲霜灵这种内吸性杀菌剂以来,人们对它的研究探索一直没有停止过,而甲霜灵也的确以它非比寻常的强杀菌性受到人们的多方关注。从它80年代中期入主中国市场以来,其年需量成倍增加,到目前为止,其年需量愈千吨以上,远远超出其它类型的杀菌剂。一般市售的甲霜灵都是它的外消旋体,而经研究表明,甲霜灵的强杀菌性主要体现在其左旋体上,右旋体相比于其左旋体,其杀菌性并不明显,因此,在未来的内吸性杀菌剂研究领域,对甲霜灵的左旋体的研究有望被提到日程上来。它也必将以用量少、杀菌性强受到人们的青睐。

参考文献

[1] 司乃国,刘君丽. 农药,2000,39(2):7
 [2] Swiss 572017
 [3] U.S. 4008066
 [4] Liedlinski, Wojciech, etc. Pol J Appl. Chem. 1992, 36 (11):95-104
 [5] US 4267356

[6] Ger. offen. 2759169
 [7] Ger. offen. 2832949
 [8] CN 85 106327A
 [9] DE-PS. 2350944
 [10] CN 1051906A
 [11] DE-PS 4317916
 [12] 苏贵发,于灵崇. 广西师范大学学报,1993,11(2):54~7
 [13] FR 2582645
 [14] WO 90/12783
 [15] WO 93/20041
 [16] WO 96/101560
 [17] US 4260782
 [18] Gozzo, Franco; garlaseheli, lug; m etc. Pestic. Sci. 1985, 16 (3): 277~86
 [19] US 4294564
 [20] Vogel Arthur, Textbook of Practical Organic Chemistry, 4th ed. London; Longman Group Limited 1978
 [21] US-PS. 2286034
 [22] DE 3422672
 [23] US 4266356
 [24] DE 2702102
 [25] US-PS. 2000604
 [26] WO 9601559 (Cl. A01N37/46)
 [27] USSR SU 1739941
 [28] Swiss 607888 (Cl. A01N9/20), 15 Dec 1978
 [29] Eur. pat. Appl. EP.189774
 [30] Ger. Offen. 2350944
 [31] Ger. Offen. 2910976
 [32] Urech, P. A; Schwann, F.; Staub, T; etc. Proc. Br. Crop. Conf. - pests Dis. 1977
 [33] Jpn. Kokky. Koho. 8179603
 [34] Ger. Offen. 2515091
 [35] WO 9601559
 [36] Buster, Hans-Rndolf; Mueller, Markus D. Environ. Sci. Technol. 1995, 29(8):2033~30
 [37] Ger. Offen. DE 3328986
 [38] Eur. Pat. Appl. EP 48993
 [39] Ger. Offen. DE 3037159
 [40] CN 85106327
 [41] US 4204002
 [42] Effenberger, Franz; Burkard, Ulrike; etc. Liebigs Ann. Chem. 1986, (2):314~33

Progresses in the Synthesis of Metalaxyl and Its Enantiomer

Liu Xuadong et al.

(Xi'an Modern Chemistry Research Institute, Xi'an 710065)

Abstract: The synthesis routines and conditions of metalaxyl and its enantiomer are briefly reviewed. The character and production feasibility of these methods are also discussed.

Key words: metalaxyl, enantiomer, synthesis.

收稿日期:2000.5.8