

文章编号:1674-2869(2018)01-0017-06

# 一种草铵膦新型中间体的合成和表征

吴忆雯,马 银,冯薇伟,舒 畅,奚 强,卢业丽,程 波\*

武汉工程大学化学与环境工程学院,湖北 武汉 430205

**摘 要:**设计并合成了一种草铵膦的新型中间体2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸。以乙酰氨基丙二酸二乙酯为初始原料,经水解,缩合反应得到终产物。该路线的反应条件如下:水解反应时,NaOH和原料摩尔比为1.02:1,反应温度25℃~30℃,最佳反应时间16 h,中间物单乙酯的收率85.3%;缩合反应时,最佳投料摩尔比为 $n(\text{单乙酯}):n(\text{膦醛}):n(\text{吡啶}):n(\text{乙酸酐})=1.1:1:10:(3\sim4)$ 时,缩合产物收率74%。最后对产物2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸经 $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{31}\text{P}$  NMR进行了表征。通过优化反应条件,总收率达到63.1%,该路线工艺简单,条件温和,适合工业生产。

**关键词:**乙酰氨基丙二酸二乙酯;水解;缩合;2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸;草铵膦

中图分类号:TQ457.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2018.01.001

## Synthesis and Characterization of 2-acetamido-4-[hydroxy (methyl) phosphonyl] but-2-enoic acid, A New Intermediate of Glufosinate-Ammonium

WU Yiwen, MA Yin, FENG Weiwei, SU Chang, XI Qiang, HU Yeli, CHENG Bo\*

School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

**Abstract:** The 2-acetamido-4-[hydroxy (methyl) phosphonyl] but-2-enoic acid, an intermediate for producing glufosinate-ammonium, was synthesized with diethyl acetamidomalonate as a start material through hydrolysis and condensation reactions. The yield of monoethyl ester was 85.3% by hydrolysis with 1.02:1 mole ratio of sodium hydroxide to diethylacetamidomalonate at 25℃~30℃ for 16 h. The yield of main products after condensation reached 74% with 1.1/1/10/(3~4) mole ratio of monoethyl ester/ phosphonic aldehyde/ pyridine/ anhydride. Finally, the structures of the product, 2-acetamido-4-[hydroxy (methyl) phosphonyl] but-2-enoic acid was characterized by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy. Its total yield of intermediate is 63.1% under the optimum reaction conditions. This synthetic route is suitable in industry production with simple operation and mild conditions.

**Keywords:** diethyl acetamidomalonate; hydrolysis; condensation; 2-acetyl-amino-4-[hydroxy (methyl) phosphonyl] but-2-enoic acid; glufosinate-ammonium

现全球大规模商品化种植转基因作物,而转基因作物种植面积约90%为种植含有抗草甘膦性状的作物,草甘膦的大量重复使用导致抗性杂草

的发展。全球第二大除草剂百草枯,由于没有解药,导致大量非生产性中毒死亡,因而将退出市场。所以位于草甘膦、百草枯之后的除草剂草铵

收稿日期:2017-09-26

基金项目:湖北省自然科学基金(2012FFB04704)

作者简介:吴忆雯,硕士研究生。E-mail:315728699@qq.com

\*通讯作者:程 波,硕士,副教授。E-mail:lt\_bb@163.com

引文格式:吴忆雯,马银,冯薇伟,等.一种草铵膦新型中间体的合成和表征[J].武汉工程大学学报,2018,40(1):

膦获得了巨大发展空间<sup>[1]</sup>。

草铵膦是一种谷氨酸的类似物,其本身没有除草活性,但可在植物体内代谢为具有除草活性的草铵膦。研究发现植物吸收双丙铵膦以后在体内代谢为L-型的草铵膦,L-型的草铵膦作用于谷氨酰胺合成酶,阻止了氮的同化,干扰氮的正常代谢,导致氮的积累,光合作用停止,叶绿体结构破坏,使杂草死亡,目前市售的草铵膦为草铵膦铵盐的外消旋体<sup>[2-4]</sup>。

关于草铵膦合成方法的研究的文章有很多,

概括起来有阿尔布佐夫合成法、高压催化合成法、低温定向合成法、盖布瑞尔丙二酸合成法、strecker法、手性合成法等<sup>[5]</sup>。

本文首次以乙酰氨基丙二酸二乙酯(后简称二乙酯)为起始原料,经部分水解<sup>[6]</sup>得乙酰氨基丙二酸单乙酯(后简称单乙酯),再与自制2-[乙氧基(甲基)膦酰基]乙醛<sup>[7]</sup>(后简称膦醛)发生先加成后消除反应,制得中间体2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸,该中间体可进一步通过氢化制得外消旋草铵膦或L-草铵膦<sup>[8]</sup>。路线如图1所示。

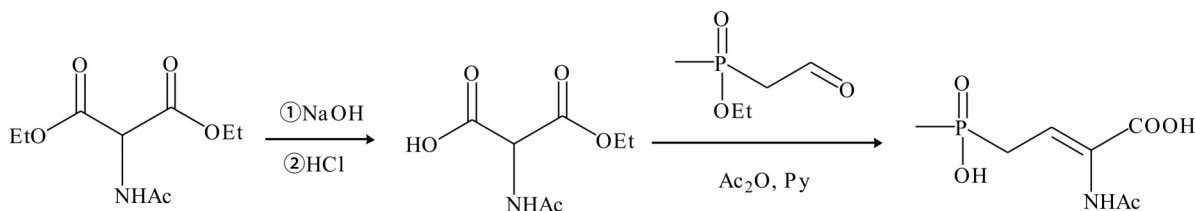


图1 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的合成路线图

Fig. 1 Synthetic route of 2-acetamido-4-[hydroxy (methyl) phosphonyl] but-2-enoic acid

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

乙酰氨基丙二酸二乙酯(化学纯),百灵威科技有限公司生产;2-[乙氧基(甲基)膦酰基]乙醛(自制);二氧六环、吡啶、乙酸酐、氢氧化钠(化学纯)均为国药集团化学试剂有限公司生产。

PB203-N 电子天平:Mettler Toledo Group 生产;RE-52C 旋转蒸发仪:巩义市予华仪器有限责任公司生产;SHZ-D(Ⅲ)循环水式真空泵:巩义市予华仪器有限责任公司生产;DF-101S 恒温加热磁力搅拌器:巩义市予华仪器有限责任公司生产;核磁采用 Agilent 400MR 型核磁共振波谱仪。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 乙酰氨基丙二酸单乙酯的合成** 在1 L反应瓶中,量入300 mL溶剂1,4-二氧六环,搅拌下称入50 g(230 mmol)乙酰氨基丙二酸二乙酯,边搅拌边滴加1 mol/L 氢氧化钠水溶液235 mL,控制滴加速度使内温不超过30℃,滴加时间1.5 h~2 h,完毕后室温25℃~30℃继续搅拌反应16 h。减压蒸出溶剂,所得的水溶液,用乙酸乙酯洗涤3次,每次100 mL。水相冷冻至0℃,用浓盐酸调节pH为1,保温结晶过夜。过滤,固体真空干燥,得白色固体37.1 g,熔点130℃~134℃,与文献一致<sup>[9-10]</sup>,收率85.3%。

**1.2.2 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的合成** 在1 L反应瓶中,在氩气保护下,量入

160 mL 无水吡啶(10 eqv.),冷冻至-15℃,搅拌下称入30.0 g(200 mmol)2-[乙氧基(甲基)膦酰基]乙醛和41.6 g(220 mmol)乙酰氨基丙二酸单乙酯。边搅拌边滴加60 mL 乙酸酐(1.6 mol/L),控制滴加速度使内温不超过10℃,滴加完毕后自然升温至室温,继续搅拌15 h。将反应液倒入1 L 冰水中,用乙醚充分萃取3次,每次300 mL,合并有机相,旋干乙醚,加入5 mol/L 盐酸100 mL,升温至50℃搅拌1 h,减压旋干反应液。得粘稠物加入300 mL 冰醋酸溶清,滴加甲苯析出晶体。过滤,真空干燥得白色固体32.7 g,熔点190℃~192℃,与文献<sup>[11]</sup>一致,收率74%。

**1.2.3 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的检测** 处理送检样品(无灰尘等杂质),以 $d_6$ -DMSO为溶剂,送至检测。

## 2 结果与讨论

### 2.1 氢氧化钠用量(摩尔比)对乙酰氨基丙二酸单乙酯收率的影响

在室温条件下,搅拌反应16 h,讨论了氢氧化钠的用量对乙酰氨基丙二酸单乙酯收率的影响,结果如图2(a)所示。

由图2(a)可知,当NaOH和原料二乙酯摩尔比不断升高,产物单乙酯的收率呈先增加后减少的趋势。当 $n(\text{NaOH})$ 与 $n(\text{二乙醇})$ 摩尔比为1.02时,收率最高,达85.3%;进一步增加NaOH的用量,可能导致原料的过度水解,从而使产品的收率

降低。综合考虑,控制 NaOH 用量在  $n(\text{NaOH})$  与  $n(\text{二乙醇})$  摩尔比 1.02~1.03 为最佳的水解用量。

2.2 水解温度和时间对乙酰氨基丙二酸单乙酯收率的影响

固定 NaOH 和原料摩尔比为 1.02:1,研究了反应温度和时间对单乙酯收率的影响,结果如图 2(b)所示。由图 2(b)可知,收率随着温度的升高呈现先上升后下降的趋势,在低温时,反应速度慢,副产物多,导致收率偏低,温度过高水解速度快,选择性较差,综合考虑,确认适宜的反应温度为 20 ℃~30 ℃,在条件一定时,随着反应时间的延长,单乙酯的收率不断增加,最终达到最大值,在反应 16 h 后,收率 72.6%,继续延长时间,收效不大,最终确定水解时间为 16 h 最佳。

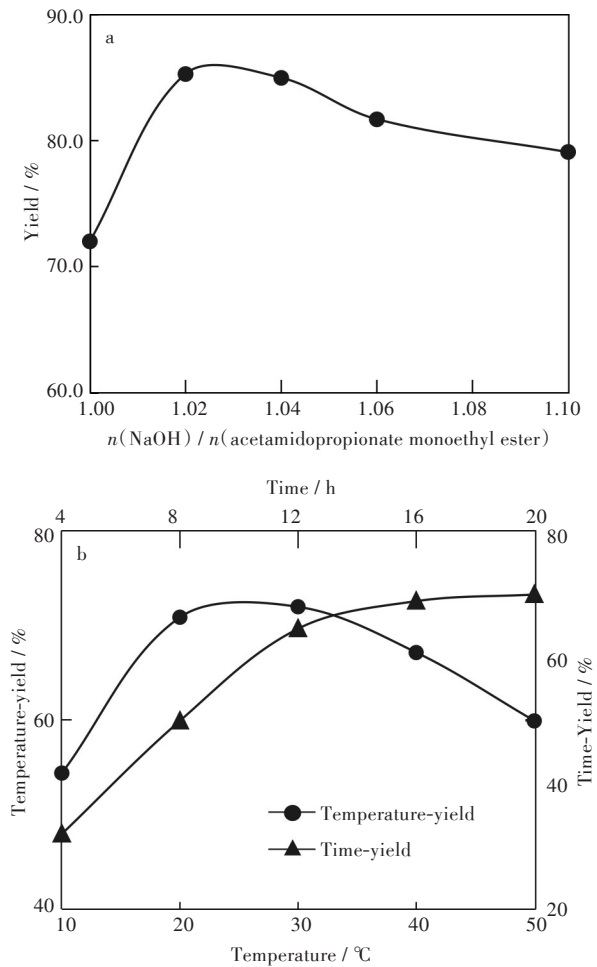


图2 (a)氢氧化钠与乙酰氨基丙二酸二乙酯的摩尔比;  
(b)水解温度和时间对乙酰氨基丙二酸单乙酯收率的影响  
Fig.2 Effect of (a)mole ratio of sodium hydroxide to diethyl acetamidomalonate(b)hydrolysis temperature and time on the yield of ethyl acetamidomalonate

2.3 乙酰氨基丙二酸单乙酯和 2-[乙氧基(甲基)膦酰基]乙醛摩尔比对产物收率的影响

在  $n(\text{膦醛}):n(\text{吡啶}):n(\text{乙酸酐})$  摩尔比为

1:10:3.2 的条件下,考察了单乙酯和膦醛的摩尔比对产物收率的影响,结果如图 3(a)所示。

由图 3(a)可知,随着投料摩尔比值的增加,收率不断增加,在超过 1.1 后,趋于平缓,可以确定较佳的摩尔比为 1.1,此时收率 74%。

2.4 吡啶和 2-[乙氧基(甲基)膦酰基]乙醛摩尔比对产物收率的影响

在  $n(\text{单乙酯}):n(\text{膦醛}):n(\text{乙酸酐})$  摩尔比为 1.1:1:3.2 的条件下,研究了吡啶的用量对产物收率的影响,结果如图 3(b)所示。

由图 3(b)可知,吡啶提供所需的反应碱性环境<sup>[12]</sup>,随着吡啶用量的增大,收率有很大的提高,超过摩尔比值 10 后,吡啶已大大过量,收率变化不大,综合考虑,确定吡啶的用量为摩尔比值 10 为最佳。

2.5 乙酸酐和 2-[乙氧基(甲基)膦酰基]乙醛摩尔比对产物收率的影响

在  $n(\text{单乙酯}),n(\text{膦醛})$  和  $n(\text{吡啶})$  的摩尔比为 1.1:1:10 条件下,考察了脱水剂乙酸酐的用量对产物收率的影响,结果如图 3(c)所示。

由图 3(c)可知,随着脱水剂用量不断增加,产物收率也呈现不断增加,最终趋于稳定的趋势。脱水剂的加入会促进中间态脱水生成烯键,从而不断地生成产物,量少时反应慢,副产物多,收率偏低。确认乙酸酐的摩尔比值 3~4 为最佳反应条件。

2.6 反应温度对产物收率的影响

在  $n(\text{单乙酯}),n(\text{膦醛}),n(\text{吡啶})$  和  $n(\text{乙酸酐})$  的摩尔比=1.1:1:10:3.2 条件下,考查了反应温度对产物收率的影响,结果如图 3(d)所示。

由图 3(d)可知,随着温度的提高,产物收率出现先增高后降低的趋势,温度偏低,反应速率小,温度偏高,醛自身缩合副反应增多,综合考虑,确认温度 20 ℃~30 ℃为较佳的反应条件。

2.7 产物结构表征

2.7.1 产物 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的 <sup>1</sup>H-NMR 对产物 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸经 <sup>1</sup>H-NMR 进行了测定,其 <sup>1</sup>H-NMR 图谱见图 4(a),溶剂采用 *d*<sub>6</sub>-DMSO,分析如表 1 所示,各吸收峰的积分面积比值与 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸分子结构中相应位置上 H 的数目吻合,证明所得物质为 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸。

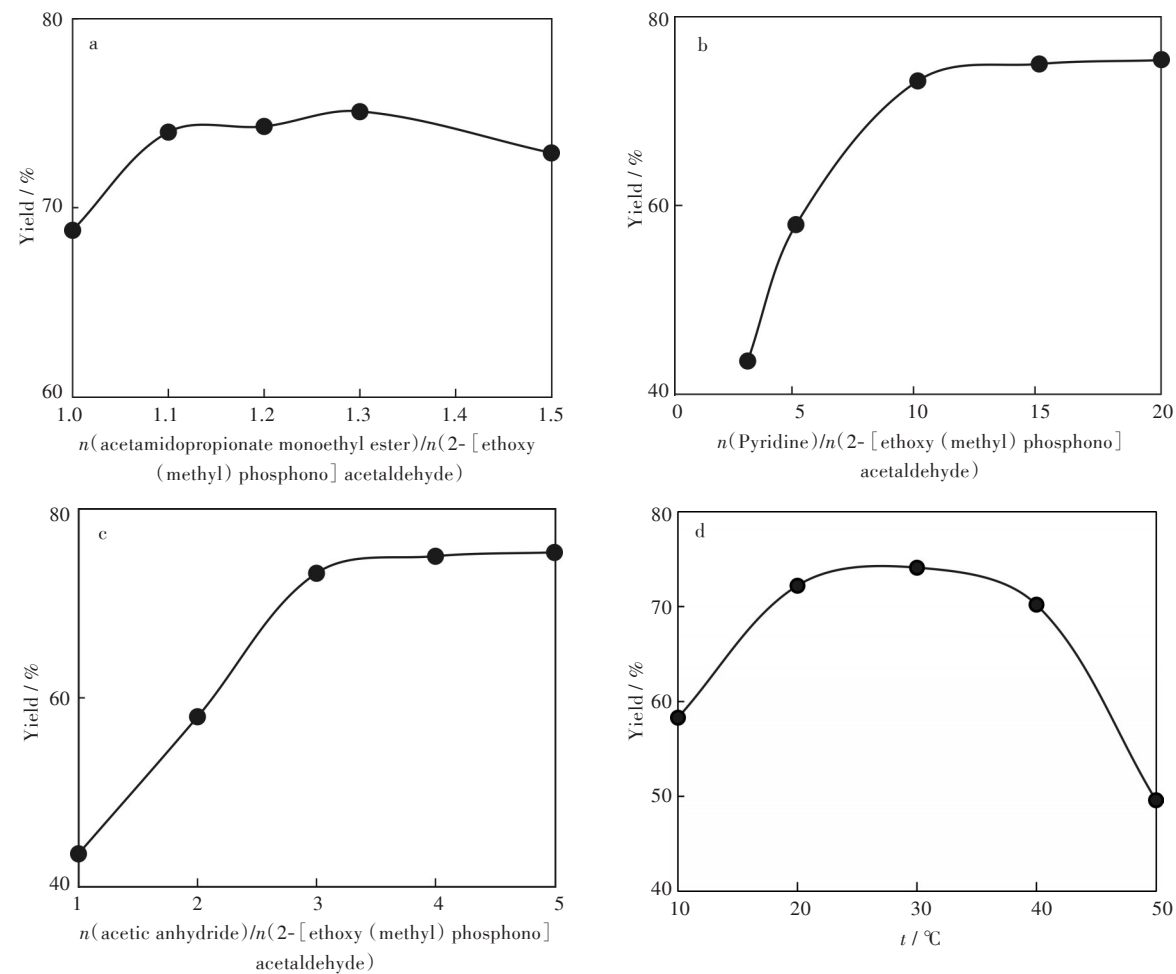


图3 (a)乙酰氨基丙二酸单乙酯,(b)吡啶,(c)乙酸酐与2-[乙氧基(甲基)膦酰基]乙醛的投料比及  
(d)反应温度对收率的影响

Fig. 3 Effect of mole ratio of (a)acetaminomethylester , (b)Pyridineand and (c) acetic anhydride to 2- [ethoxy (methyl) phosphono] acetaldehyde and (d) reaction time on yield of 2-acetamido-4-[hydroxy (methyl) phosphonyl] but-2-enoic acid

表 1 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的核磁氢谱特征参数

Tab. 1 Characteristic parameters of 2-acetamido-4-[hydroxy (methyl) phosphonyl] but-2-enoic acid in <sup>1</sup> HNMR			
序号	δ	H 的个数	峰面积
1	9.27	1	1.04
2	6.32	1	1.00
3	2.55	3	3.77
4	1.92	3	3.16
5	1.27	3	3.34

2.7.2 产物 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的 <sup>13</sup>CNMR 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的 <sup>13</sup>C-NMR 图见图 4(b), 且有 <sup>13</sup>CNMR (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ15.11, 22.96,

32.27, 40.1, 126.00, 131.05, 165.77, 168.95. 各吸收峰的位置与 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸分子结构中的相应位置吻合, 证明所得物质为 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸。  
2.7.3 产物 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的 <sup>31</sup>PNMR 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的 <sup>31</sup>P-NMR 图见图 4(c), 且有 <sup>31</sup>P-NMR(400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 43.34. 吸收峰的位置与 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸分子结构中的相应位置吻合, 证明所得物质为 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸。  
根据 <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>31</sup>P-NMR 确认制得的产物即为 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸。

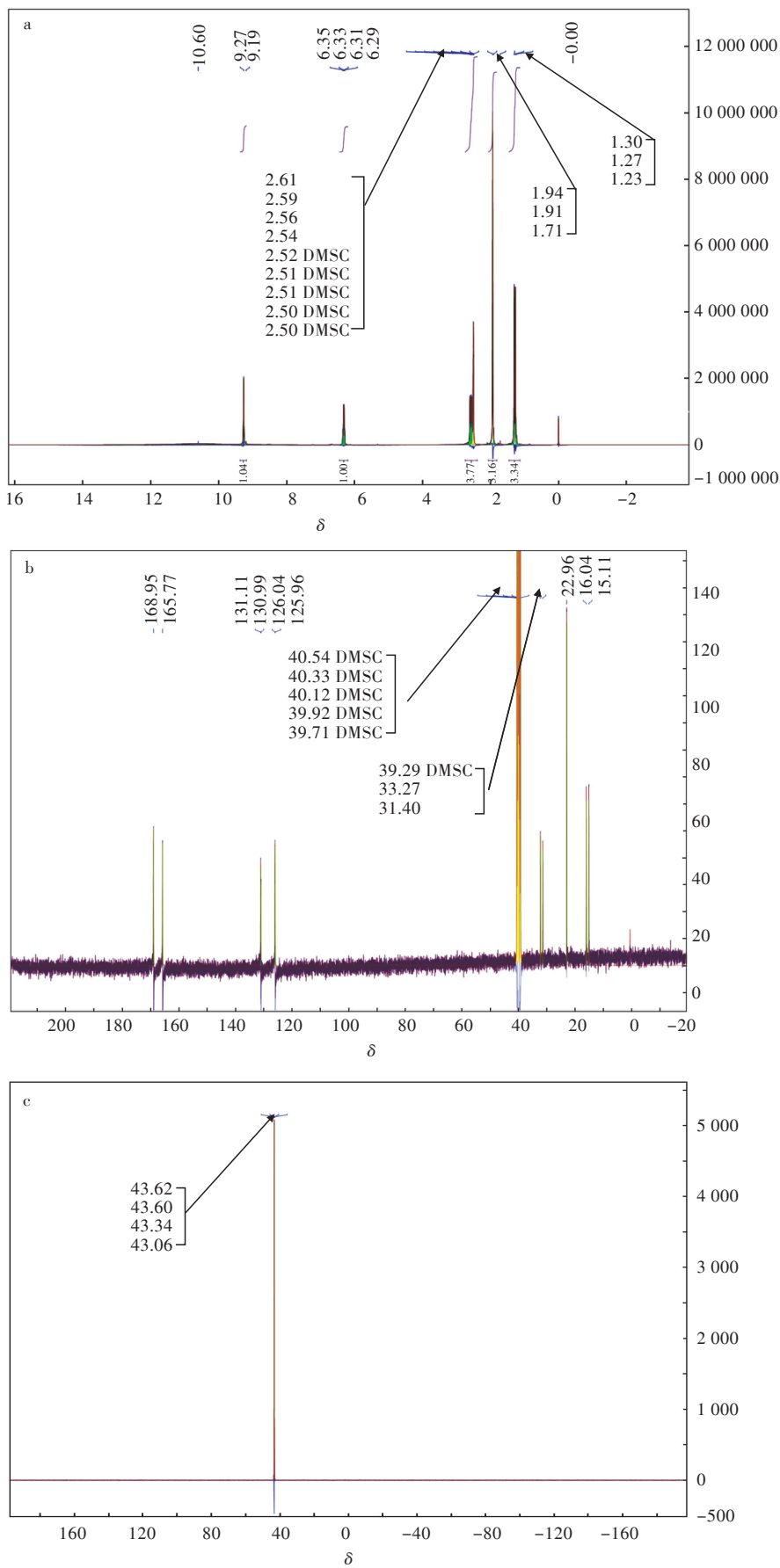


图 4 2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的(a)核磁氢谱,(b)核磁碳谱,(c)核磁磷谱  
Fig.4 (a)  $^1\text{H}$ -NMR, (b)  $^{13}\text{C}$ -NMR and (c)  $^{31}\text{P}$ -NMR of 2-acetamido-4-[hydroxy (methyl) phosphonyl] but-2-enoic acid



### 3 结 语

本文首次报道了一种合成草铵膦中间体2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸的方法:以乙酰氨基丙二酸二乙酯为原料,部分水解可得到中间物乙酰氨基丙二酸单乙酯。中间物单乙酯和2-[乙氧基(甲基)膦酰基]乙醛在弱碱性条件下缩合,最终得到草铵膦中间体2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸。根据投料比、温度、时间等条件对反应的影响可得,第一步水解反应中,当氢氧化钠和二乙酯摩尔比为1.02:1,温度25℃~30℃,反应16 h为最佳,单乙酯收率85.3%;第二步缩合反应中,投料摩尔比 $n(\text{单乙酯}):n(\text{膦醛}):n(\text{吡啶}):n(\text{乙酸酐})=1.1:1:10:(3\sim4)$ 为最佳,最终产物收率可达74%。该路线条件温和,得到的最终产物2-乙酰氨基-4-[羟基(甲基)膦酰基]丁-2-烯酸,可进一步氢化制得外消旋草铵膦或L-草铵膦。

#### 参考文献:

- [1] 庄建元,胡笑彤.草铵膦国外工业化路线的探讨和启迪[J].农药,2014,53(10):703-711.
- [2] 周岳明.草铵膦合成进展[J].科教导刊,2015(11):152-185.
- [3] 刘长令,韩亮,李正名.以天然产物为先导化合物开发的农药品种(3)-除草剂[J].农药,2004,43(1):1-4.
- [4] 苏少泉.生物除草剂的研究与开发[J].农药,2004,3(43):97-100.
- [5] 宋宏涛,楚士晋.草铵膦制备合成方法简述[J].现代农药,2006,5(3):1-3.
- [6] CHEN H J, mcdaniel K F, GREEN B E, et al. Macrocyclic hepatitis C serine protease inhibitors: US, 8 748 3742[P]. 2014-06-10.
- [7] RAZUMOV A I, LIORBER B G, PAVLOV V A, et al. Reactivity and structure of phosphorylated carbonyl compounds. XIII. Methylalkoxyphosphinylacetaldehydes [J]. Zhurnal Obshchei Khimii, 1977(47):243-246.
- [8] YANG H L, WANG E F, YANG P, et al. Pyridine-directed asymmetric hydrogenation of 1,1-diarylalkenes [J]. Organic Letters, 2017,19(19):5062-5065.
- [9] ALBERTSON B N F, TULLAR J F, KING A, et al. The preparation and some reactions of ethyl  $\alpha$ -acetamidoacetoacetate [J]. Albertso, 1948 (70): 1150-1153.
- [10] HEINRICH H, KARL T, FRANZ L.  $\alpha$ -Acylamino-acrylester aus acylaminomalonestern [J]. Chemische Berichte, 1958, 91(11):2427-2430.
- [11] ZEISS H J. Enantioselective synthesis of both enantiomers of phosphinothricin via asymmetric hydrogenation of  $\alpha$ -acylamido acrylates [J]. The Journal of Organic Chemistry, 1991, 56 (5): 1783-1788.
- [12] MICHEL G, MYRON M D W. 2-(Acetylamino) propanedioic acid [J]. e-EROS encyclopedia of reagents for organic synthesis, 2013(9):17-26.

本文编辑:张 瑞