



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109369432 B

(45) 授权公告日 2021.06.25

(21) 申请号 201811302666.7
 (22) 申请日 2018.11.02
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 109369432 A
 (43) 申请公布日 2019.02.22
 (73) 专利权人 永农生物科学有限公司
 地址 312300 浙江省绍兴市杭州湾上虞经
 济技术开发区
 (72) 发明人 吴承骏 黄耀师 滕忠华 谭壬海
 秦欣
 (74) 专利代理机构 北京维正专利代理有限公司
 11508
 代理人 杨文科
 (51) Int. Cl.
 C07C 229/20 (2006.01)
 C07C 229/22 (2006.01)
 C07C 227/18 (2006.01)
 C07C 227/16 (2006.01)
 (56) 对比文件
 US 2006135602 A1, 2006.06.22
 WO 2018192462 A1, 2018.10.25
 CN 107635989 A, 2018.01.26
 CN 106631777 A, 2017.05.10
 WO 2017027967 A1, 2017.02.23
 CN 104356099 A, 2015.02.18

WO 2013173583 A1, 2013.11.21
 CN 101889011 A, 2010.11.17
 WO 2008030217 A2, 2008.03.13
 WO 2006022935 A1, 2006.03.02
 US 2005192248 A1, 2005.09.01
 WO 2002050021 A1, 2002.06.27
 CN 1172798 A, 1998.02.11
 US 5710129 A, 1998.01.20
 WO 9604000 A1, 1996.02.15
 Kourim, P.etal.Labeled organic
 compounds. IV. Preparation of serinel-C14
 and cycloserine-3-C14.《Collection of
 Czechoslovak Chemical Communications》
 .1961,全文。
 Chauvel, Eric N.etal.Differential
 Inhibition of Aminopeptidase A and
 Aminopeptidase N by New β-Amino Thiols.
 《Journal of Medicinal Chemistry 》.1994,全
 文。
 Yoshinori Kawazoe.Design, synthesis,
 and evaluation, derivatives of the fat-
 accumulation inhibitor ternatin: toward
 ternatin molecular probes.《Tetrahedron
 Letters》.2014,4445-4447.
 肖伟等.草铵膦合成工艺的改进研究.《现代
 农药》.2016,第15卷第2.5节.

审查员 韩玉英

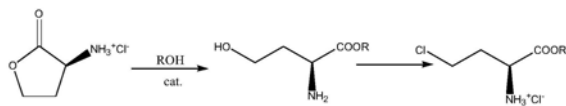
权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法

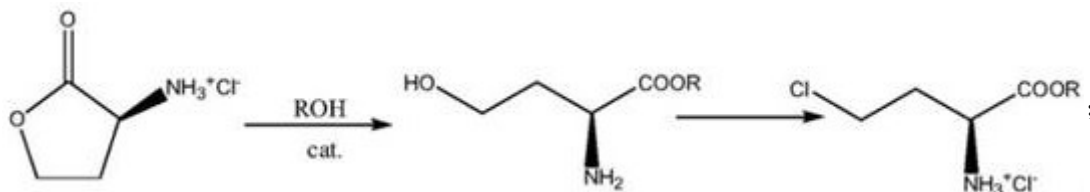
(57) 摘要

本发明涉及农用除草剂领域,针对收率较低
 的问题,提供了一种(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的
 制备方法,该技术方案如下:在酸催化下(S)-2-
 氨基丁内酯经过开环醇解得到对应的S-高丝氨
 酸酯,然后经过氯化剂的氯化得到目标产物,反
 应式如下:



丁内酯结构可以在强酸催化下,在醇的体系内实
 现同步开环同步酯化,并因此不断促使化学平衡
 正向移动,高收率的得到(S)-4-羟基-2-氨基丁
 酸酯。

1. 一种(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,其特征是:在酸催化下(S)-2-氨基丁内酯经过开环醇解得到对应的S-高丝氨酸酯,然后经过氯化剂的氯化得到目标产物,反应式如下:



所述反应式中R为C1-C4的烷基中的一种。

2. 根据权利要求1所述的(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,其特征是:所述反应式中R为甲基或乙基。

3. 根据权利要求2所述的(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,其特征是:所述反应式中R为乙基。

4. 根据权利要求1所述的(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,其特征是:所述催化剂为无机磺酸或有机磺酸。

5. 根据权利要求4所述的(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,其特征是:所述催化剂为浓硫酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲基磺酸、乙基磺酸。

6. 根据权利要求5所述的(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,其特征是:所述催化剂为硫酸。

7. 根据权利要求1所述的(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,其特征是:所述氯化剂包括氯化氢醇溶液、氯化亚砷、磺酰氯、三氯化磷。

8. 根据权利要求7所述的(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,其特征是:所述氯化反应在甲醇溶液中低价氯化剂同步生成氯化氢醇溶液中进行。

(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及农用除草剂领域,尤其是涉及一种(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法。

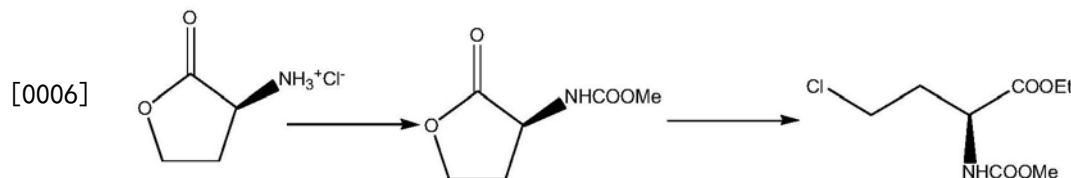
背景技术

[0002] 通常而言,在农用除草剂领域,氨基酸的不同异构体具有不同的生物活性,较多的情况是只有一种手性异构体的氨基酸具有生物活性为有效体,而另一种手性异构体则没有生物活性或者活性非常弱。

[0003] 草铵膦是德国赫斯特公司开发的氨基酸类灭生性除草剂,已经在全球范围内广泛应用。日本明治制菓公司据此开发的L-草铵膦为单一的L-手性异构体,并且经实验验证,草铵膦的D体是没有生物活性的,而L体生物活性为消旋体的2倍。

[0004] 长期以来对于L-草铵膦的生产工艺制备,领域内多家企业一直在进行技术开发,包括生物酶催化合成、生物酶催化拆分及异构体转化、手性催化合成、化学拆分及异构体转化等,并有多篇专利报道,但是生物酶的方法至今未有任何产业化的报道或实践。明治制菓公司开发的手性化学催化剂催化合成L-GAP 已经在中国实现工业化,但是其制造成本仍不够理想。

[0005] 1994年德国赫斯特公司公开的专利US5442088中报道了一种以S-2-氨基丁内酯为原料合成L-草铵膦的方法,氨基保护的(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯是其核心中间体之一,其关键中间体工艺路线如下:



[0007] 其中对于手性的2-氨基丁内酯通过氨基保护。

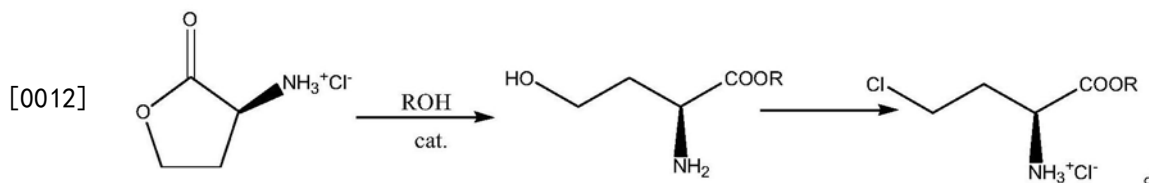
[0008] 这种合成路线虽然能制备出(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯,但在氯化化的反应过程中需要保持使用过量的氯化氢气体否则无法反应完全、要严格限制反应体系的水分否则开环但未酯化的副产物会增加甚至变为主产品,使得HCl配比降低时原料无法反应完全,但HCl过多又有氨基脱保护的副反应产生,进而使得(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的收率较低,因此还有改善空间。

发明内容

[0009] 针对现有技术存在的不足,本发明的目的在于提供一种(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,具有收率较高的优点。

[0010] 为实现上述目的,本发明提供了如下技术方案:

[0011] 一种(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的制备方法,在酸催化下(S)-2-氨基丁内酯经过开环醇解得到对应的S-高丝氨酸酯,然后经过氯化剂的氯化得到目标产物,反应式如下:



[0013] 通过采用上述技术方案,使得丁内酯结构可以在强酸催化下,在醇的体系内实现同步开环同步酯化,并因此不断促使化学平衡正向移动,高收率的得到(S)-4-羟基-2-氨基丁酸酯;对于取代的丁内酯直接催化开环酯化,开环酯化之后的中间体所含有的羟基基团更容易被氯化并高收率得到(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯;并且(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯可非常容易的通过氨基保护得到(S)-4-氯-2-(甲氧羰基氨基)丁酸甲酯以用于L-草铵膦的合成。

[0014] 本发明进一步设置为:所述反应式中R为C1-C4的烷基中的一种。

[0015] 通过采用上述技术方案,由于醇的碳链越短,进行开环醇解反应的活性越高,更易于促使化学平衡正向移动,使得(S)-4-羟基-2-氨基丁酸酯收率较高。

[0016] 本发明进一步设置为:所述反应式中R为甲基或乙基。

[0017] 通过采用上述技术方案,利用甲醇或乙醇的碳链较短,使得进行开环醇解反应的活性较高,易于促使化学平衡正向移动,使得(S)-4-羟基-2-氨基丁酸酯收率较高。

[0018] 本发明进一步设置为:所述反应式中R为乙基。

[0019] 通过采用上述技术方案,采用乙醇可使得反应活性较高,降低副产物,促进化学平衡正向移动,使得(S)-4-羟基-2-氨基丁酸酯收率较高。

[0020] 本发明进一步设置为:所述催化剂为无机磺酸或有机磺酸。

[0021] 通过采用上述技术方案,使得催化剂的酸性较强,使得催化开环的效果更佳,提高反应速率以及反应活性。

[0022] 本发明进一步设置为:所述催化剂为浓硫酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲基磺酸、乙基磺酸。

[0023] 通过采用上述技术方案,使得催化剂的酸性更强,使得催化开环的效果更佳,提高反应速率以及反应活性。

[0024] 本发明进一步设置为:所述催化剂为硫酸。

[0025] 通过采用上述技术方案,使得催化剂的酸性极强,使得催化开环的效果更佳,提高反应速率以及反应活性。

[0026] 本发明进一步设置为:所述氯化剂包括氯化氢醇溶液、氯化亚砷、磺酰氯、三氯化磷。

[0027] 通过采用上述技术方案,利用上述氯化剂易溶于醇中的特性,使得生成游离的氯离子的速率较快,进而使得氯离子浓度较高,提高氯化反应的活性,使得(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯收率较高。

[0028] 本发明进一步设置为:所述氯化反应可在甲醇溶液中滴加氯化剂同步生成氯化氢醇溶液中进行。

[0029] 通过采用上述技术方案,使得生成游离的氯离子的速率较快,进而使得氯离子浓度较高,提高氯化反应的活性,使得(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯收率较高。

[0030] 综上所述,本发明具有以下有益效果:

- [0031] 1. 丁内酯结构可以在强酸催化下,在醇的体系内实现同步开环同步酯化,并因此不断促使化学平衡正向移动,高收率的得到(S)-4-羟基-2-氨基丁酸酯;
- [0032] 2. 对于取代的丁内酯直接催化开环酯化,开环酯化之后的中间体所含有的羟基基团更容易被氯化并高收率得到(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯;
- [0033] 3. (S)-4-氯-2-氨基丁酸酯可非常容易的通过氨基保护得到(S)-4-氯-2-(甲氧羰基氨基)丁酸甲酯以用于L-草铵膦的合成。

具体实施方式

[0034] 以下结合实施例,对本发明作进一步详细说明。

[0035] 实施例1

[0036] (S)-4-羟基-2-氨基丁酸甲酯的制备方法,将30克(S)-2-氨基丁内酯盐酸盐(0.218mol)加入250ml甲醇中,缓慢滴加加入硫酸2ml,滴加完毕,搅拌升温至回流,并在约5分钟后物料固体全部溶解。继续回流反应8小时,HPLC跟踪至原料低于1%,停止反应。

[0037] 控制浓缩温度不高于60℃,将反应液旋转蒸发浓缩,得到粗品78克无色油状液体,测定含有(S)-4-羟基-2-氨基丁酸甲酯37.6克,收率95.2%。该粗品不需要纯化处理即可直接用于下一步反应。

[0038] 实施例2

[0039] (S)-4-氯-2-氨基丁酸甲酯的制备方法,将实施例1得到的溶液,加入溶剂稀释,控制温度为15-25℃,搅拌并滴加氯化亚砷(53.6g,0.45mol),滴加完毕继续搅拌反应15小时,至中间体羟基物含量低于2%,停止反应。测定反应液,目标物得量为29.2g,收率75%。

[0040] 实施例3

[0041] (S)-4-羟基-2-氨基丁酸乙酯的制备方法,如实施例1的方法,但是将甲醇替换为乙醇,回流反应时间为24小时,脱溶得到的无色粗品中含有93.5%收率的(S)-4-羟基-2-氨基丁酸乙酯。

[0042] 实施例4

[0043] (S)-4-羟基-2-氨基丁酸甲酯的制备方法,如实施例1的方法,但是将催化剂替换为4克对甲苯磺酸,回流反应时间为16小时,脱溶得到粗品,(S)-4-羟基-2-氨基丁酸乙酯的收率为91.6%。

[0044] 实施例5

[0045] (S)-4-氯-2-氨基丁酸乙酯的制备方法,如实施例2的方法,将实施例3得到的(S)-4-羟基-2-氨基丁酸乙酯乙酯在乙醇中氯化,得到85%收率的目标产物。

[0046] 实施例6

[0047] 将120克(S)-2-氨基丁内酯盐酸盐(0.87mol)加入1200ml无水乙醇中,滴加加入硫酸20ml,滴加完毕,搅拌升温至回流,并在约20分钟后物料固体全部溶解。继续回流反应20小时,HPLC跟踪至原料低于1%,停止反应。

[0048] 将反应液冰水降温至10℃,控制温度在10-20℃,约1小时内滴加氯化亚砷200g(1.65mol),滴加完毕保温搅拌2小时,缓慢升温到50℃,继续搅拌4小时,HPLC监测原料小于1.5%,停止反应。

[0049] 将所得物料减压脱溶,得到淡黄色糊状物。加入400ml甲苯,搅拌结晶过滤得到

(S)-4-氯-2-氨基丁酸乙酯盐酸盐142g,总收率80.6%。

[0050] 根据实施例1-实施例6可得,(S)-4-羟基-2-氨基丁酸酯以及(S)-4-氯-2-氨基丁酸酯的收率均较高。

[0051] 本具体实施方式的实施例均为本发明的较佳实施例,并非依此限制本发明的保护范围,故:凡依本发明的结构、形状、原理所做的等效变化,均应涵盖于本发明的保护范围之内。