

· 专论与综述 ·

α -氨基酸在农药合成中的应用

赵建, 曲文岩, 林德杰, 孔令娥, 黄啟良, 李凤敏, 折冬梅*

(农业部农药化学与应用重点开放实验室/中国农业科学院植物保护研究所,北京 100193)

摘要: α -氨基酸是具有重要生理功能和结构功能的生物小分子,同时也是重要的化工原料。综述了 α -氨基酸及其衍生物在农药合成中的研究及应用情况,特别是在手性农药的制备中, α -氨基酸不仅可作为天然手性合成子直接参与合成反应,而且在手性拆分、不对称合成等方面也起着重要的作用。

关键词: α -氨基酸; 手性农药; 手性拆分; 不对称合成

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7303.2010.04.01

中图分类号: Q517; TQ450.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2010)04-0371-12

Application of α -amino acids in agrochemicals synthesis

ZHAO Jian, QU Wen-yan, LIN De-jie, KONG Ling-e,

HUANG Qi-liang, LI Feng-min, SHE Dong-mei*

(Key Laboratory of Pesticide Chemistry and Application, MOA/Institute of Plant Protection CAAS, Beijing 100193, China)

Abstract: α -amino acids are not only biological molecules which has been widely used for their important physiological and structural functions, but also applied as important chemical raw materials. The usage of α -amino acids and their derivatives in reported agrochemicals was reviewed. As natural chiral compounds, they have played an important role in the synthesis of chiral agrochemicals, as well as in enantioseparation and asymmetric synthesis.

Key words: α -amino acid; chiral agrochemicals; enantioseparation; asymmetric synthesis

α -氨基酸是自然界五大天然物质之一,有着重要的生理功能^[1],其本身即具有杀虫、杀菌和促进植物生长的活性^[2]。黎植昌等^[3]研制出的增效双效灵(HDE)与混合氨基酸稀土配合物(MAR)就是对 α -氨基酸这一特性的直接应用。作为天然化合物,氨基酸不仅是组成蛋白质的单体,同时也参与生物体次级代谢物的合成,而其中一些次级代谢物本身也可以是新农药开发的先导化合物,或是具有特定生物活性可直接应用的新农药,例如:双丙胺膦

(bialaphos)就是从链霉菌 *Streptomyces hygroscopicus* 发酵液中分离、提纯而得的一种三肽类化合物,德国赫斯特公司据此研发出了除草剂草丁膦(glufosinate)^[4];从毒鹅膏菌 *Amanita phalloides* 中分离出的化合物鹅膏氨酸(ibotenic acid)是杀菌剂咪霉灵(hymexazol)的先导化合物^[5]。在杀虫剂研发领域,以色氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、精氨酸等前体物质代谢生成的植物碱已广泛应用于仿生杀虫剂的研究开发中^[6],例如新烟碱类杀虫剂就是

收稿日期:2010-08-01;修回日期:2010-10-09.

作者简介:赵建(1987-),男,山东邹城人,硕士研究生,E-mail: fdfdsos@163.com; * 通讯作者(Author for correspondence):折冬梅(1970-),女,陕西西脂人,副研究员,主要从事农药合成与同位素标记研究,电话:010-62890876;传真:010-62816909,E-mail: dmshe2000@yahoo.com.cn

基金项目:公益性行业(农业)科技专项资助项目(200903054).

以烟碱分子为模版开发成功的,同样以毒扁豆生物碱为模版开发出了氨基甲酸酯类杀虫剂^[7]。

α -氨基酸同时含有酸性基团 $-\text{COOH}$ 和碱性基团 $-\text{NH}_2$, 属于两性化合物, 具有氨基和羧基的典型性质, 也具有氨基和羧基相互影响而产生的固有特性。若将其氨基或羧基保护起来, 即可单独作为羧酸或胺参与反应。 α -氨基酸可以作为键桥连接两个有生物活性的基团; 此外 α -氨基酸及其衍生物具有天然手性碳骨架, 利用它们能很快合成手性化合物, 也能作为优良的手性辅剂和手性拆分剂。目前, α -氨基酸已在医药、食品、饲料、化妆品等精细化工行业得到广泛应用, 但由于价格偏高, 限制了其在农药研究领域的应用。虽然 α -氨基酸在农药研究领域的应用有限, 但氨基酸类农药在 20 世纪 70 年代初的出现还是引起了人们的关注。1984 年, 陶仲侃等^[2]对当时氨基酸类农药的研究状况进行了概括和总结, 并展望了其发展前景; 90 年代末, 孔岩等^[3]对近十年来国内外在氨基酸类农药方面的研究概况, 分酸、酯、酰胺及金属配合物 4 类进行了介绍, 并初步分析了其生物活性与结构的关系。但目前尚未见从农药合成的角度来概述 α -氨基酸在农药研究中应用的报道。本文重点概述了以 α -氨基酸为合成子的农药品种以及有 α -氨基酸参与合成的重

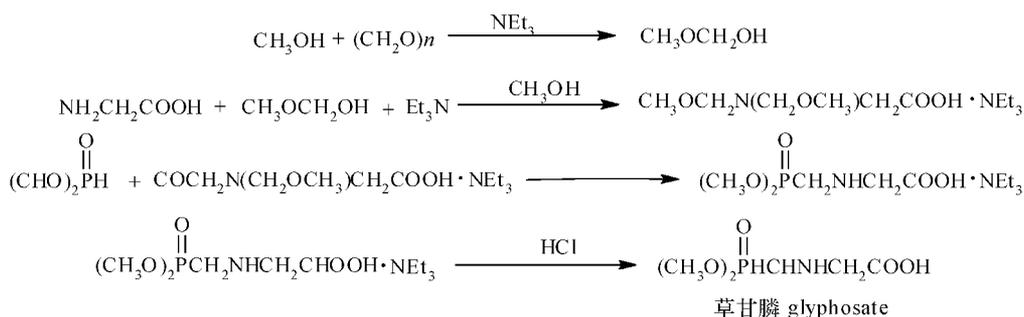
要路线, 并介绍了 α -氨基酸在手性农药拆分和不对称合成中的研究应用情况。

1 以 α -氨基酸为合成子的农药合成

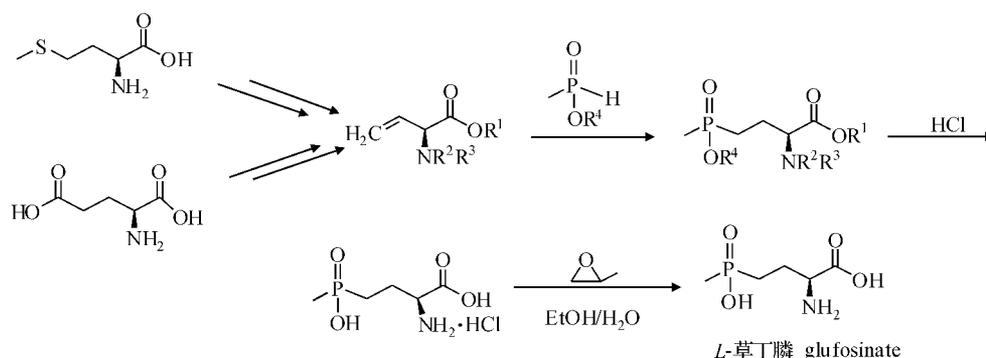
1.1 以 α -氨基酸为合成子的除草剂

草甘膦(*N*-膦羧甲基- α -甘氨酸, glyphosate) 是美国孟山都公司于 1971 年研发成功的一种氨基酸类除草剂^[8]。目前国内外合成草甘膦的方法众多, 其中以甘氨酸为原料的甘氨酸法在我国已成为草甘膦生产的主要方法, 收率一般在 75%~85% 左右, 产量约占全国草甘膦生产总量的 70% 以上^[9]。该合成工艺中涉及解聚、缩合、酯化和酸解 4 步主反应^[10](见 Scheme 1)。

草丁膦(glufosinate) 是德国赫斯特公司创制成功的有机磷类非传导型灭生性除草剂, 有 *L*-型和 *D*-型两种光学立体结构, 其中只有 *L*-型具有生物活性。草丁膦的合成可以从天然氨基酸如蛋氨酸^[11]或谷氨酸^[12]出发, 经多步反应得到乙烯基甘氨酸的衍生物, 在过氧化 2-乙基己酸叔丁酯的催化下, 再与磷酸酯发生区域选择性加成反应, 生成 *L*-草丁膦的衍生物, 进一步处理得到 *L*-草丁膦, 光学纯度为 99.4%^[13](如 Scheme 2 所示)。



Scheme 1



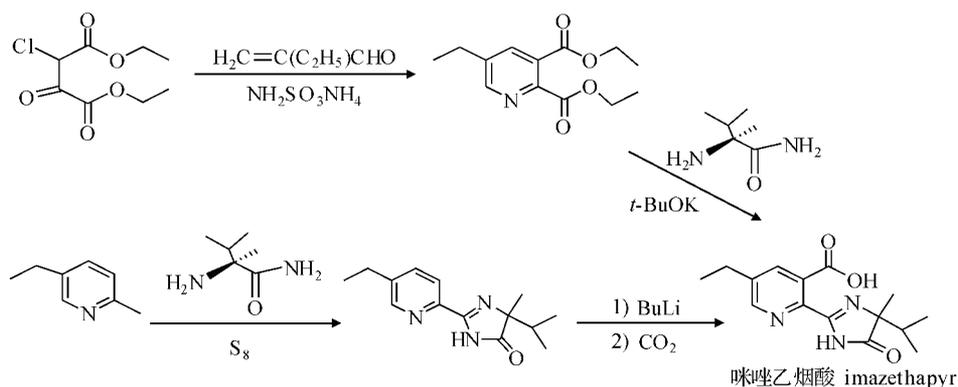
Scheme 2

咪唑乙烟酸(imazethapyr)是由美国氰胺公司于1984年开发成功的咪唑啉酮类除草剂,属于乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂^[14]。其合成路线有2条,都是以 α -甲基缬氨酸酰胺为原料,且均只需2步反应。路线1:首先,在氨基磺酸铵缓冲溶液中,2-氯-3-羰基琥珀酸二乙酯与2-乙基丙烯醛环化生成5-乙基-2,3-吡啶二羧酸二乙酯,之后在叔丁醇钾(*t*-BuOK)催化下,该羧酸二乙酯与 α -甲基缬氨酸酰胺环化得到咪唑乙烟酸;路线2:在过量硫磺作用下,2-甲基-5-乙基吡啶与 α -甲基缬氨酸酰胺直接发生Willgerodt-Kindler重排反应形成咪唑啉酮环,此五元环为邻位定位基团,在正丁基锂(BuLi)的催化下羧化得到目标物^[15](见Scheme 3)。

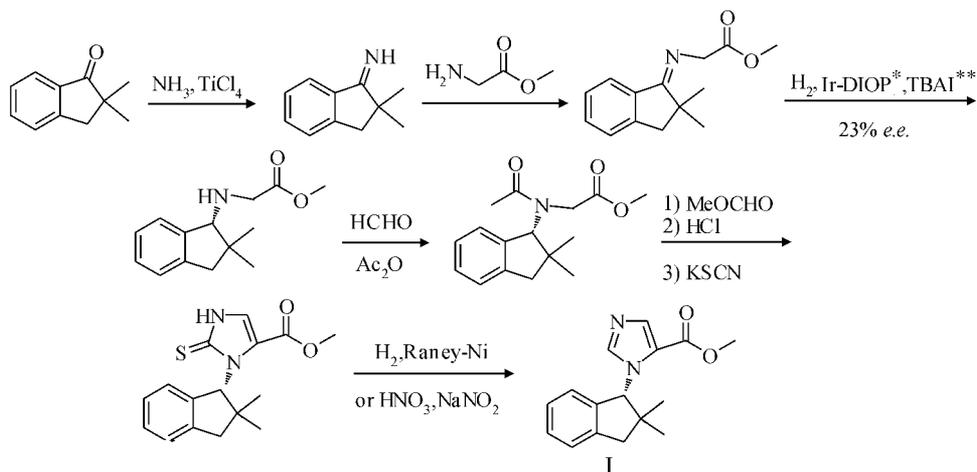
在Scheme 4中,化合物I属于二甲茛萘咪唑啉酮类除草剂,是钝叶醇- α -14-脱甲基酶^[16]抑制剂,对马唐*Digitaria sanguinalis*等多数杂草有特效。其合

成方法为:2,3-二氢-2,2-二甲茛萘-1-酮与氨气反应生成茛萘胺,再与甘氨酸甲酯作用生成具有顺反异构体的席夫碱,通过含铱手性催化剂选择性加氢催化获得*R*-对映体富集的甘氨酸酯化合物。将该中间体甲酰化,通过Jones-cyclisation环化生成咪唑-2-硫酮,最后在亚硝酸钠和硝酸作用下或经雷尼镍加氢去硫化得到目标物^[17](见Scheme 4)。

在Scheme 5中,化合物II是吡啶类除草剂草除灵(benzazolin-ethyl)的类似物,具有植物生长素活性,可用于油菜田芽后除草^[18]。其合成路线为:以甘氨酸甲酯为原料,在碱性条件下与二硫化碳反应生成不稳定的二硫代氨基甲酸酯类化合物,之后加入氯乙腈经烷基化、成环反应生成4-亚氨基-2-硫代-3-噻唑乙酸甲酯,在哌啶催化下再与乙氧基丁烯酮的卤代衍生物反应生成吡啶并硫代噻唑环,最后经三氟醋酸汞脱硫化得到目标物^[19](见Scheme 5)。

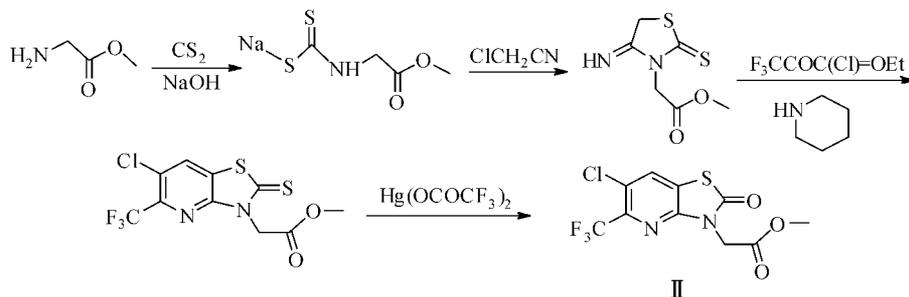


Scheme 3



* Ir-DIOP: 含铱双膦配体金属配合物,催化不对称氢化反应; ** TBAI: 四丁基碘化铵。

Scheme 4



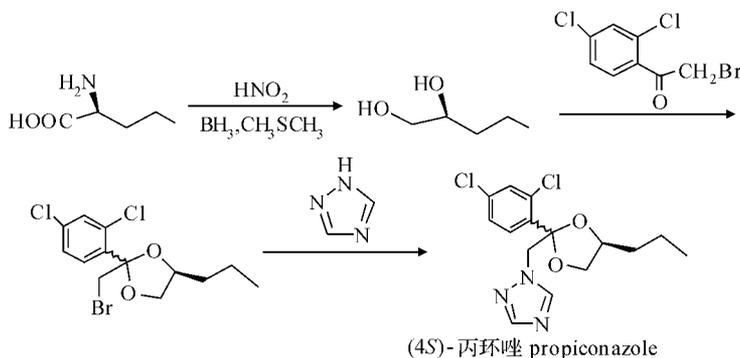
Scheme 5

1.2 以 α -氨基酸为合成子的杀菌剂

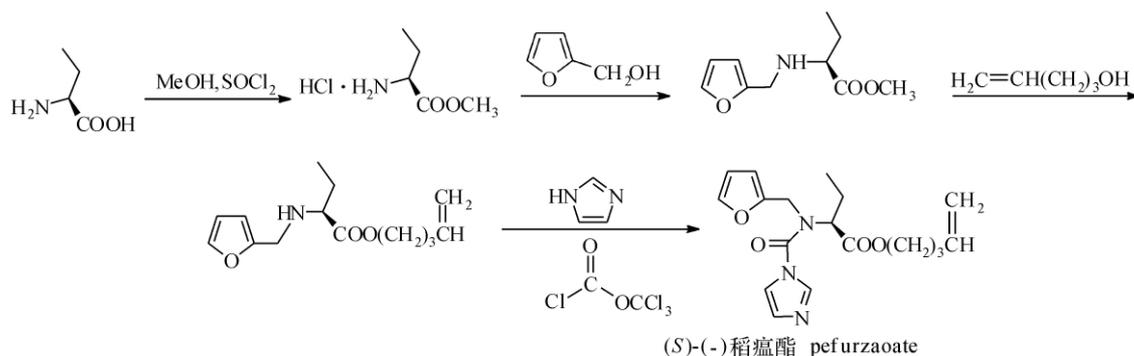
丙环唑 (propiconazole) 最早是由比利时 Janssen 药物公司于 20 世纪 70 年代末合成筛选出的,后来由瑞士 Ciba-Geigy 公司将其应用到农业中。该化合物具有 2 个手性中心,共有 4 个异构体,属于脱甲基化抑制剂 (DMIS)。Ebert 等^[20]用正缬氨酸即 (S)- α -氨基戊酸合成了 (4S)-丙环唑及其异构体,合成路线见 Scheme 6: 以正缬氨酸为原料,先将其还原成 1,2-二戊醇,该二戊醇再与溴代 2,4-二氯苯乙酮反应生成相应的环缩酮,最后与 1H-1,2,4-三唑

反应生成 (4S)-丙环唑。

稻瘟酯 (pefurzaote) 是由日本宇部兴产公司和北兴化学公司共同开发的咪唑类杀菌剂,属水稻田专用杀菌消毒剂。1992 年, Takenaka 等^[21]报道了稻瘟酯异构体的合成及抗菌活性,他们以 (S)- α -氨基丁酸为起始原料合成了 (S)-(-)-稻瘟酯: 将 (S)- α -氨基丁酸甲基化后,与糠醇作用引入呋喃环,再与 4-正戊烯-1-醇进行酯交换反应引入烯戊基,最后在氯甲酸三氯甲酯的参与下引入咪唑环生成稻瘟酯 (见 Scheme 7)。



Scheme 6



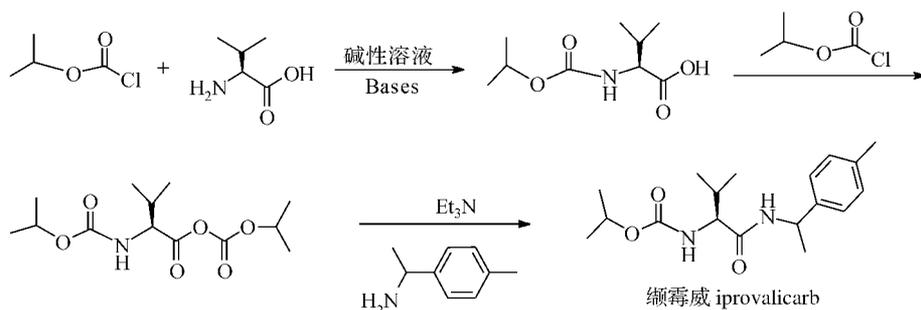
Scheme 7

缬霉威 (iprovalicarb) 是德国拜耳公司于 1999 年开发成功的羧酸酰胺类 (CAAs) 杀菌剂,对卵菌纲引起的病害有显著效果。缬霉威是氨基酸肽键衍生

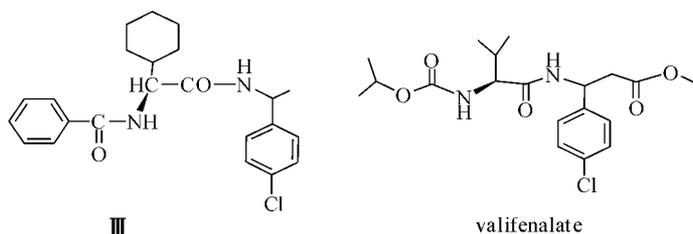
物,其降解产物为氨基酸,可起到氨基酸肥的作用。缬霉威的合成路线如 Scheme 8 所示: 将 L-缬氨酸与氯甲酸异丙酯在碱性水溶液中反应,生成 N-异丙

氧羰基缬氨酸盐,将其酸化后在叔胺催化下与氯甲酸异丙酯反应生成相应的混合酸酐,最后由混合酸酐与取代的 α -苯乙胺反应得到缬霉威,产率可达 95%^[22]。

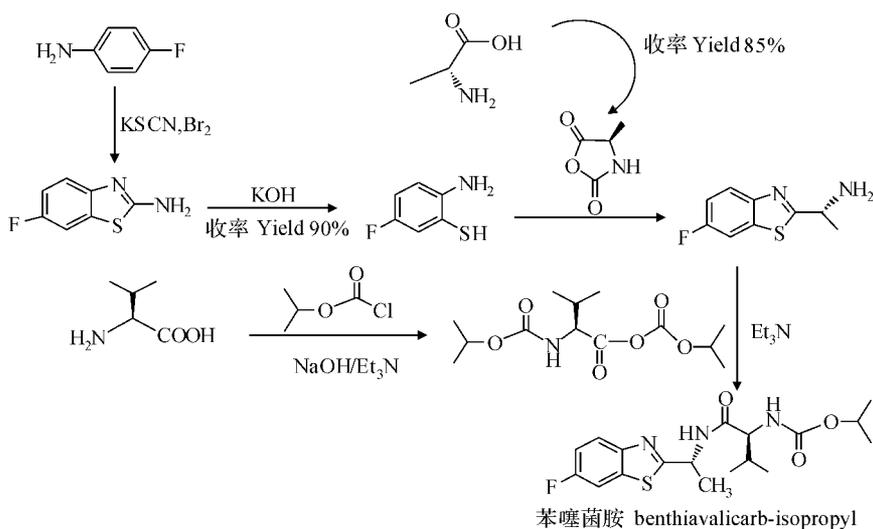
在 Scheme 9 中,化合物 III 是缬霉威的类似物,拜耳公司在 1992 年为该化合物申请了专利。Seitz^[23] 报道其对根肿菌纲、卵菌纲、壶菌纲、接合菌亚纲、子囊菌纲、担子菌类及半知菌引起的各种病害均有效。杀菌剂 valifenalate(曾用通用名为 valiphenal,开发代号 IR5885) 是意大利 Isagro 公司新推出的品种,亦属于缬霉威的类似物,主要用于防治霜霉病等病害。这两种化合物的合成路线均与缬霉威类似(如 Scheme 9 所示)。



Scheme 8



Scheme 9



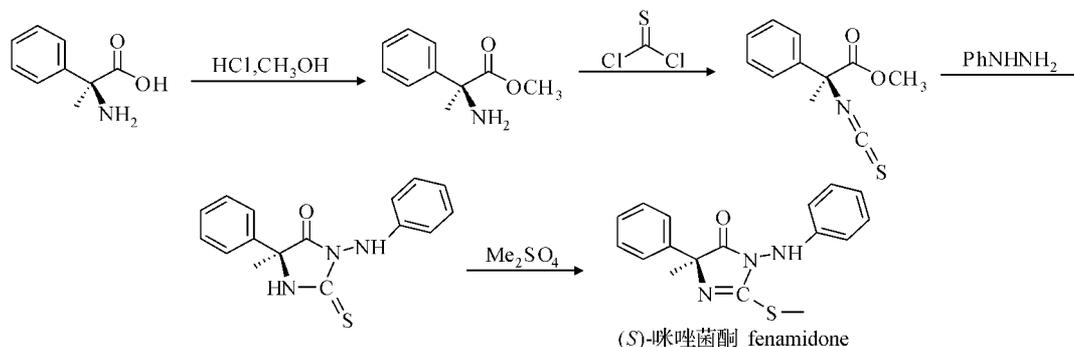
Scheme 10

苯噻菌胺(benthiavalicarb-isopropyl)是由日本组合化学工业公司和 Ihara Chemical 公司在 1992 年联合开发的氨基甲酸酯类杀菌剂,对卵菌纲引起的各种疫病、霜霉病有效。其合成路线见 Scheme 10: 将 *D*-丙氨酸环化制备成氨基酸的活泼形式——*N*-羰基氨基酸酐,该酸酐再与 2-氨基-5-氟硫酚反应,即可高收率地制得光学活性高达 99% 以上的 (*R*)-(6-氟-2-苯并噻唑)-1-乙胺;另将 *L*-缬氨酸与过量的氯甲酸异丙酯在三乙胺等叔胺的催化下生成活泼的混合酸酐,所得酸酐再与 (*R*)-(6-氟-2-苯并噻唑)-1-乙胺发生酰化制得苯噻菌胺^[24]。

咪唑菌酮(fenamidone)是拜耳公司在 2001 年投入市场的一种卵菌纲呼吸抑制剂类杀菌剂,含一

个手性碳原子,其 *S*-体的生物活性比 *R*-体高。咪唑菌酮的合成路线见 Scheme 11: (*S*)- α -苯基甘氨酸先与甲醇反应,形成羧基被保护的氨基酸甲酯,其氨

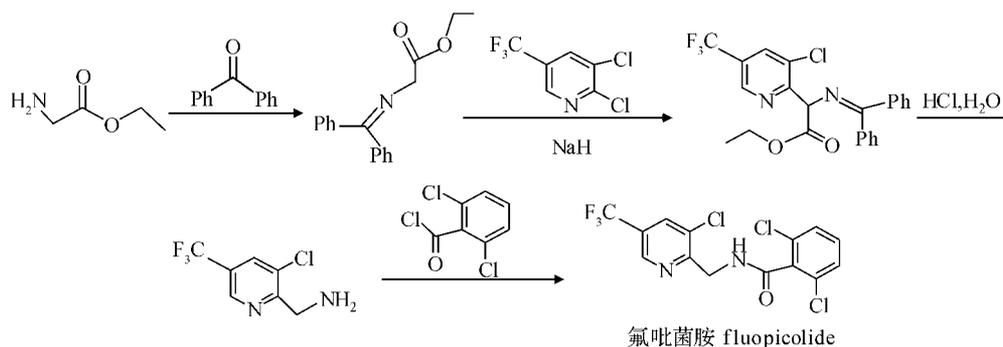
基部分再与硫光气反应生成异硫氰酸酯基团,而后与苯肼反应脱甲氧基形成乙内酰硫脲,最后加入硫酸二甲酯甲基化得到咪唑菌酮^[25]。



Scheme 11

氟吡菌胺 (fluopicolide) 同样是由拜耳公司开发成功的一种新型酰胺类内吸性杀菌剂^[26],主要用于防治卵菌纲引起的病害。其合成路线见 Scheme 12: 甘氨酸乙酯与二苯甲酮反应,生成甘氨酸乙酯席夫碱,在氢化钠作用下与 2,3-二氯-5-三氟甲基吡啶反

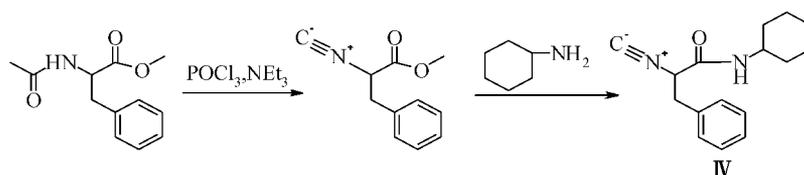
应生成 2-吡啶基氨基酸衍生物,在酸性条件下经亚胺、乙酯水解和脱羧反应得到 3-氯-5-三氟甲基-2-吡啶甲胺,最后与 2,6-二氯苯甲酰氯发生酰胺化反应得到目标物氟吡菌胺^[27]。



Scheme 12

α -异氰基- β -苯基丙酰胺 (化合物 IV) 对白粉病菌特别是黄瓜白粉病菌 *Sphaerotheca fuliginea* 有很强的抑制作用。其合成路线如 Scheme 13 所示: 以

N-甲酰苯丙氨酸甲酯为起始原料,在三乙胺和三氯氧磷的作用下生成 α -异氰基苯丙氨酸甲酯,然后再与环己胺反应得到目标物 IV^[28]。



Scheme 13

1.3 以 α -氨基酸为合成子的杀虫剂

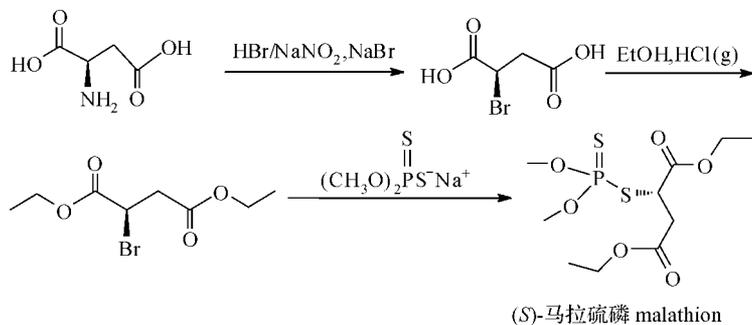
马拉硫磷 (malathion) 是由 American Cyanamid 公司在 1950 年推出的一种具有神经毒剂作用的有机磷类杀虫剂,于 2010 年 1 月重新获得欧盟农化

用品登记。马拉硫磷含有 1 个手性碳原子,有 1 对光学异构体,研究表明,其 *R*-体较 *S*-体对作用靶标乙酰胆碱酯酶的抑制常数大 2 ~ 3 倍^[29]。Iwona 等^[30]以 *L*-*D*-天冬氨酸为原料,合成了 (*R*)-、(*S*)-

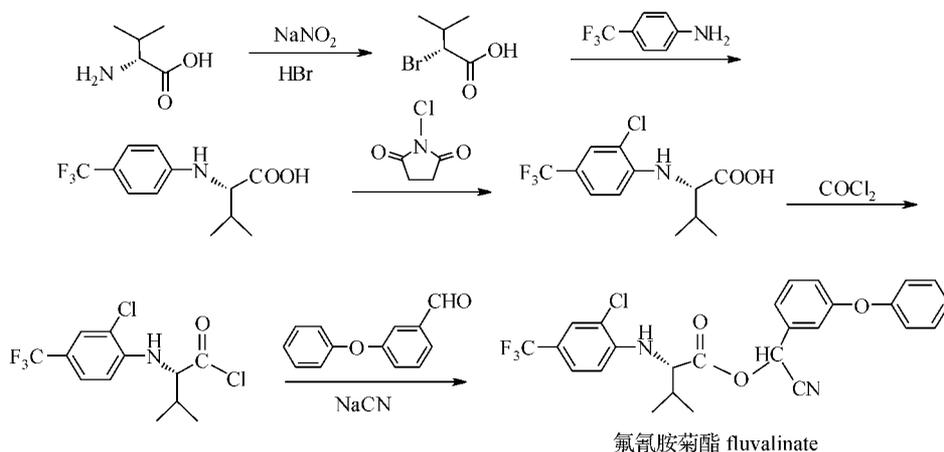
马拉硫磷。其合成路线见 Scheme 14: *L*-*D*-天冬氨酸经溴化及酯化后再与 *O*, *O*-二甲基二硫代磷酸钠反应生成相应的 (*R*)-(*S*)-马拉硫磷对映体。

氟氰胺菊酯 (fluvalinate) 是由美国 ZOECON 公司于 1977 年研制成功, 后由日本三菱化成公司生产

并推广应用的非环丙烷羧酸类似除虫菊酯杀虫剂, 其合成路线见 Scheme 15: 以 *D*-缬氨酸为原料, 经重氮化、溴化后与 4-三氟甲基苯胺缩合, 然后用 *N*-氯代丁二酰亚胺氯化得到氟氰胺菊酸, 再经酰氯化、酯化, 得到氟氰胺菊酯^[31]。



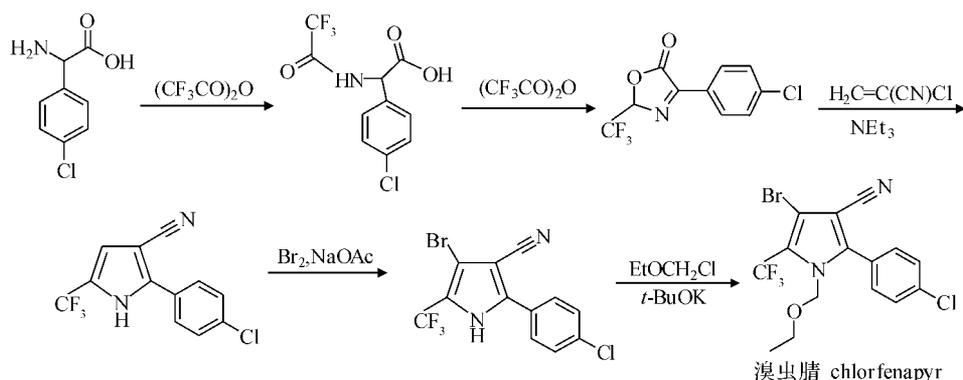
Scheme 14



Scheme 15

溴虫腈 (chlorfenapyr) 是由美国氰胺公司于 20 世纪 80 年代后期发现并开发的芳基吡咯类杀虫杀螨剂, 属于氧化磷酸化解偶联剂。其合成路线见 Scheme 16: 以 α -对氯苯基甘氨酸为起始原料, 与过量的三氟醋酸酐进行酰化和环合反应得到 4-(对氯苯基)-2-三氟甲基-3-噁唑啉-5-酮, 进一步与 2-氯

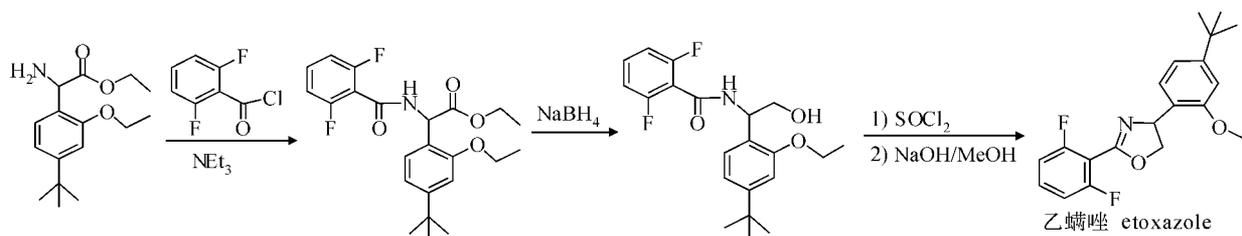
丙烯腈进行 1,3-偶极环化加成反应, 得到中间体 2-(对氯苯基)-5-(三氟甲基)吡咯-3-腈。该中间体在缚酸剂乙醇钠存在下进行芳基吡咯的环上溴化反应, 所得溴化物在叔丁醇钾催化下与氯甲基乙基醚进行 *N*-乙氧甲基化反应生成溴虫腈^[32]。



Scheme 16

乙螨唑 (etoxazole) 是由日本八洲化学公司于 1994 年开发的二苯基咪唑啉类杀螨剂, 主要抑制昆虫几丁质合成, 可防治多种叶螨和蚜虫。其合成路线如 Scheme 17 所示: 在缚酸剂三乙胺催化下, 对

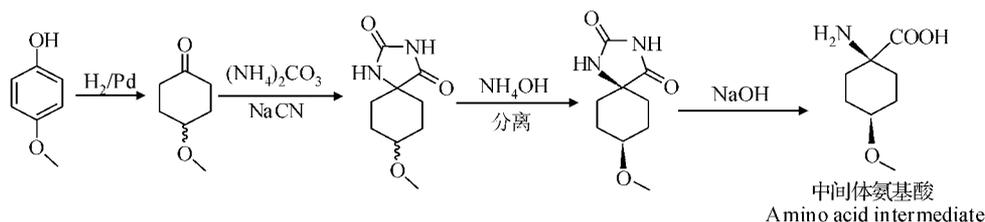
叔丁基苯基甘氨酸乙酯与 2,6-二氟苯甲酰氯发生酰胺化反应, 经硼氢化钠还原, 生成带有氨基醇的中间体, 然后在亚磺酰氯和氢氧化钠/甲醇存在下, 环化制得乙螨唑^[33]。



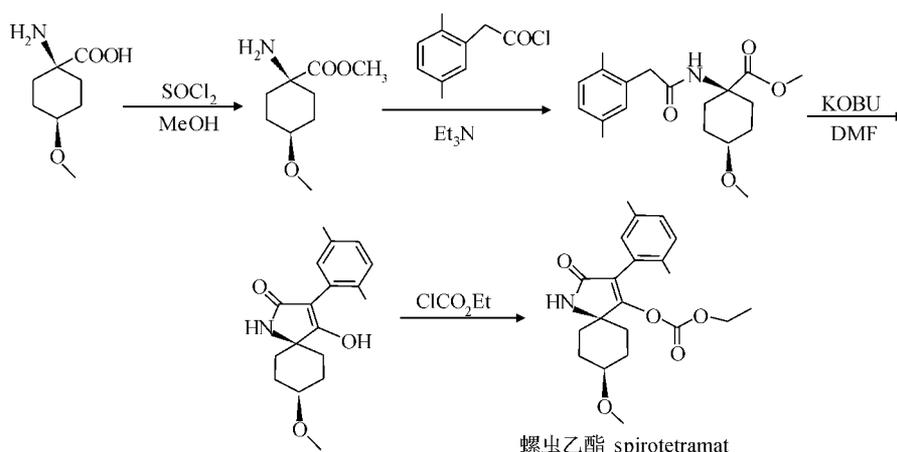
Scheme 17

螺虫乙酯 (spirotetramat) 是德国拜耳公司新开发的一种高效内吸性双向传导型杀虫剂——类脂合成抑制剂 (lipid biosynthesis inhibitor, LBI), 其合成中重要的中间体是 *cis*-4-甲氧基-1-氨基环己烷基羧酸。该中间体氨基酸制备过程见 Scheme 18: 通过还原 4-羟基苯甲醚得到 4-甲氧基环己酮, 然后经 Bucherer-Bergs 反应形成相应的乙内酰脲 *cis/trans*

混合物, 分离出乙内酰脲顺式异构体后经水解而得^[34]。螺虫乙酯的合成: 先将该氨基酸用亚磺酰氯/甲醇酯化保护羧基后, 再与 2,5-二甲基苯乙酰氯酰胺化得到苯基乙酰氨基酸甲酯, 在叔丁醇钾催化下经狄克曼酯缩合反应生成螺虫乙酯-烯醇, 最后由氯甲酸乙酯酰化生成螺虫乙酯 (见 Scheme 19)。



Scheme 18



Scheme 19

2 以 α -氨基酸为手性辅助剂的农药拆分与不对称合成

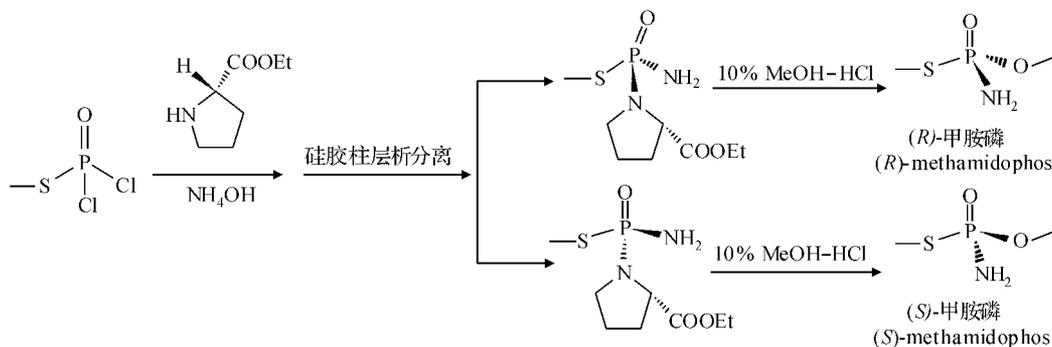
手性拆分是制备高光学纯度手性化合物的重要

方法之一。对于以磷为不对称中心的手性有机磷农药来说, 主要通过使用拆分剂进行拆分。甲胺磷 (methamidophos) 的一对对映异构体可用 *L*-脯氨酸乙酯进行拆分、制备^[35]: *L*-脯氨酸与 (*S*)-甲基二氯

代磷酸酯形成非对映异构体,通过硅胶柱层析使之分离,然后经酸催化醇解选择性断裂 P—N 键得到甲胺磷的一对对映异构体(如 Scheme 20 所示)。

二氯菊酸(permethrinic acid)是拟除虫菊酯的重要中间体,具有顺反异构并有 4 个光学异构体。Matsui 等^[36]报道了如何用碱性氨基酸 *L*-赖氨酸拆

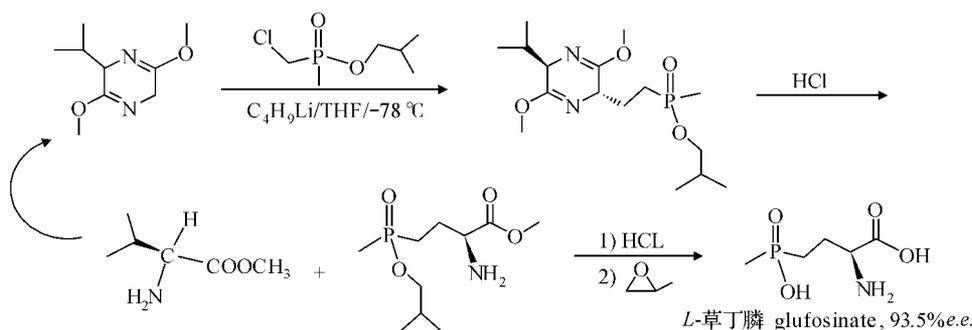
分顺式二氯菊酸:将 (+)-顺式菊酸与 *L*-赖氨酸溶解在热的甲醇中形成非对映的菊酸赖氨酸晶体,冷却后由于非对映体在甲醇中溶解度不同, (+)-顺式二氯菊酸与赖氨酸形成的晶体盐先析出。在酸性条件下溶解该晶体,从而得光学纯度较高的 (+)-顺式二氯菊酸。



Scheme 20

用手性辅助剂来控制不对称合成是目前制备手性化合物常用的方法之一:将一种光学纯的手性化合物连接在非手性底物上,以便对反应进行定位,达到目的后再将其除去。手性辅助剂通常可循环利用。由于氨基酸及其衍生物具有天然的手性,因此常被作为手性辅助剂使用。Schoellkopf^[37]于 1983 年报道了 *L*-草丁膦的手性辅助剂控制合成:以 *D*-缬氨

酸甲酯作为手性辅助剂,制得具有手性的内酰亚胺化合物,在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 正丁基作用下,在其 6 位发生立体选择性烷基化,用稀盐酸分解,得到 *L*-草丁膦的酯和手性辅基 *D*-缬氨酸甲酯。将 *L*-草丁膦的酯进一步用盐酸、1,2-环氧丙烷处理即得到 *L*-草丁膦,其光学纯度为 93.5% (如 Scheme 21 所示)。



Scheme 21

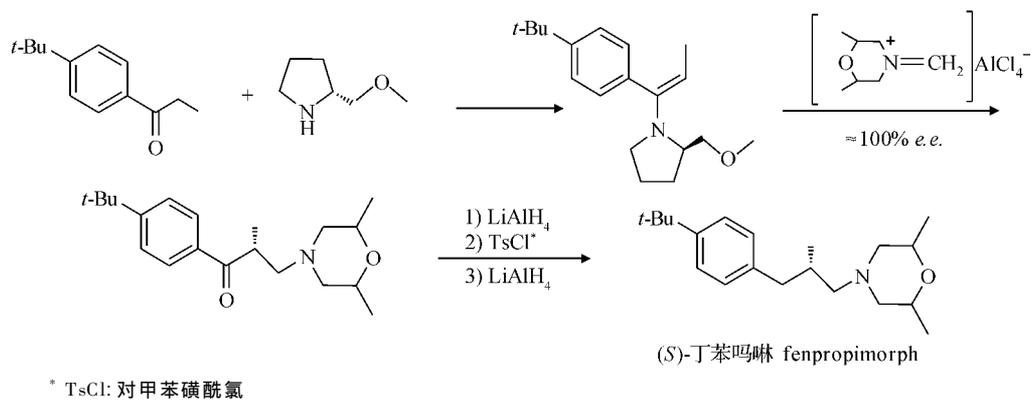
在所有天然 α -氨基酸中,具有刚性吡咯环结构的 (*S*)-脯氨酸是一个非常特别的氨基酸,被认为是最小的酶。长期以来,其在不对称反应中一直受到人们的青睐,有着非常成功的应用,在手性农药的合成中也已得到广泛应用。丁苯吗啉(fenpropimorph)含有一个手性碳原子,有一对光学异构体,Himmele 等^[38]研究发现其 *S*-体是高效低毒的。Vinkoviae 等^[39]通过曼尼希反应高立体选择性地合成了 (*S*)-丁苯吗啉,在合成过程中引入 *L*-脯氨酸的二级胺衍

生物 (*R*)-(-)-2-甲氧甲基吡咯作为手性辅助剂:首先将 4-叔丁基苯丙酮和 (*R*)-(-)-2-甲氧甲基吡咯辅助剂反应生成亚胺,该亚胺在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下与 2,6-二甲基吗啉亚甲基四氯化铝的铵盐发生不对称曼尼希反应,在手性辅助剂的诱导作用下,立体选择性提高,几乎得到 100% *e. e.* (对映体过量百分率) 值的丁苯吗啉前体。进一步还原得到 (*S*)-丁苯吗啉,光学纯度为 95.1% (见 Scheme 22)。

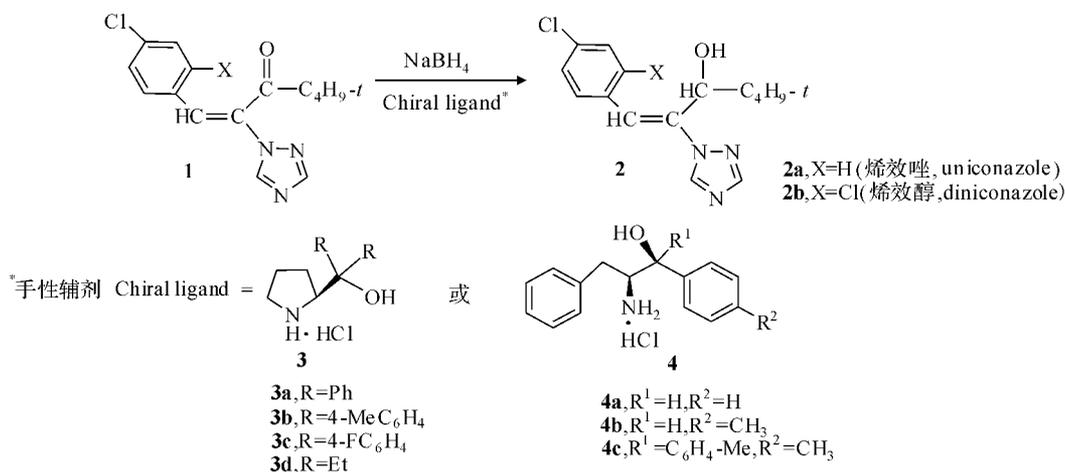
唐除痴等^[40]利用 *L*-脯氨酸合成了 4 种新的手

性氨基醇盐酸盐,将其作为手性辅助剂用于不对称还原 $\alpha\beta$ -不饱和三唑酮的实验,得到相应的光学活性的 $\alpha\beta$ -不饱和三唑醇即烯效唑(uniconazole)和烯唑醇(diniconazole),产物具有很高的产率和 $e.e.$

值(最高达93%)。此外,他们还发现由L-苯丙氨酸合成的3种手性氨基醇盐酸盐亦能催化此反应,但催化效果不及L-脯氨酸(产率88%, $e.e.$ 值65%)^[41](如Scheme 23所示)。



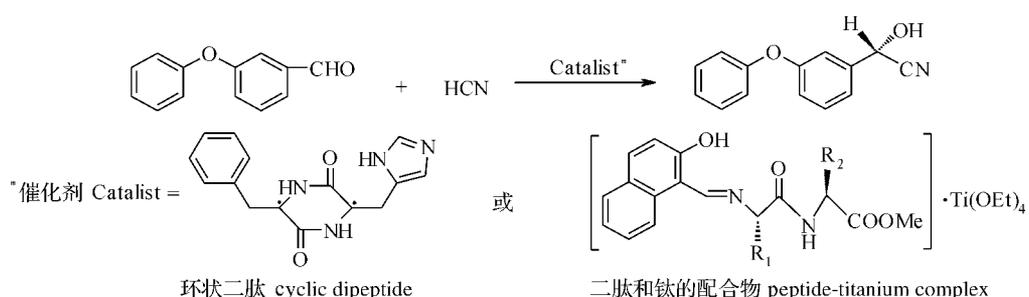
Scheme 22



Scheme 23

具有光学活性的氰醇(cyanohydrins)是合成手性拟除虫菊酯类农药的重要中间体。Danda等^[42]采用组氨酸的环状二肽作催化剂,催化氢氰酸对苯醚醛的不对称氢氰化反应,从而获得具有光学活性的氰醇。当环二肽的构型为(R,R)时可得到(S)-氰醇 $e.e.$ 值大于96%。Nitta等^[43]曾利用含二肽的

金属催化剂催化苯醚醛的氢氰化反应。该催化剂是由天然氨基酸的二肽(末端具有类似水杨醛的西佛碱结构)和四乙氧基钛构成的手性配合物,能够高转化率、高立体选择性地催化氢氰酸对醛的加成反应,产物光学纯度大于90%(如Scheme 24所示)。美国杜邦公司利用改良的二肽类催化剂催化不对



Scheme 24

称氢氰化反应,以苯醚醛为原料,一步法合成了(*S*)-间苯氧基- α -羟基苯乙腈,用于制备(*S,S*)-氰戊菊酯(fenvalerate)^[44]。

3 结语和展望

当前化学农药合成发展的总体方向是绿色农药,其主要特点是:1)超高效,剂量少而见效快;2)高选择性,仅对特定有害生物起作用;3)无公害,无毒或低毒且能迅速降解^[45]。在自然界中,生物体以氨基酸、糖类、脂类三大物质代谢为基础产生了人类化工厂无法比拟的绿色生产工艺和数以万计的天然产物。如果农药的化学结构选用了自然界本身存在的物质结构,由于自然界原有物质一般都有着相应的可分解它们的微生物群,因而这类农药就容易被分解而不易造成残留污染^[46]。氨基酸是自然界常见的化合物,具有两个活性官能团,能参与羧酸和伯胺的大部分反应,也能合成杂环基团例如噻唑环、吡咯环、咪唑环、苯并噻唑环等。而且大部分 α -氨基酸具有手性碳原子(甘氨酸除外),因此以 α -氨基酸作为农药合成子,几乎就是以手性合成子为原料,通过一系列的立体化学控制反应而最终得到手性农药^[47]。以氨基酸为合成子制备的手性农药完全符合绿色化学农药标准:含有一个或多个高效异构体,用量少、环境相容性好、高效低毒、选择性强、残留量低^[48],而且降解后的氨基酸还能作为植物生长营养剂得到利用,对农作物有较好的增产效果。

上述所列举的商品化农药品种中,目前只有少数的有氨基酸参与的合成路线被应用到了生产实践中,例如草甘膦、缬霉威、苯噻菌胺等品种。而由 α -氨基酸制备得到的良好的手性辅助剂虽然在农药手性拆分和不对称催化合成上有不俗的表现,但由于其制备方法较为复杂、价格昂贵、产率不高、立体选择性不强以及回收利用率差等原因,大部分尚停留在实验室阶段,只有少数用于工业化生产,其中美国杜邦公司的不对称氢氰化生产(*S*)-氰醇是较为成功的范例。

我国历史上由于氨基酸产量不足、价格偏高而限制了其在农药研究领域的应用,而传统的氨基酸产业强国如德国和日本开发的农药品种中有不少是以氨基酸为原料合成的。目前我国氨基酸产业化水平已达到80%以上,随着氨基酸生产及发酵工艺的不断改进,其来源广泛、原料易得、结构简单、易降解的优势正逐渐凸显,将进一步促进氨基酸在我国农药合成中的应用与发展。

谨以此文敬贺李正名院士八十华诞!

参考文献:

- [1] HUGHES A B. Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry [M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2009: 283 - 284.
- [2] TAO Zhong-kan(陶仲侃), LI Zhi-chang(黎植昌). 快速发展的氨基酸类农药[J]. *Chemistry Online* (化学通报), 1984, 47(3): 43 - 45.
- [3] KONG Yan(孔岩), LI Zhi-chang(黎植昌), LIU Zhi-zhong(刘治中). 氨基酸类农药的研究与进展[J]. *J Southwest Chin Norm Univ: Natural Sci* (西南师范大学学报:自然科学版) 1999, 24(3): 362 - 369.
- [4] LIU Chang-ling(刘长令), HAN Liang(韩亮), LI Zheng-ming(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]. *Agrochemicals* (农药), 2004, 43(1): 1 - 4.
- [5] LIU Chang-ling(刘长令), LI Zheng-ming(李正名). 以天然产物为先导化合物开发的农药品种(I)——杀菌剂[J]. *Agrochemicals* (农药), 2003, 42(11): 1 - 4.
- [6] MANN J. Secondary Metabolism [M]. London: Oxford University Press, 1987: 191 - 260.
- [7] LIU Chang-ling(刘长令). 源于天然产物的农药品种[J]. *Fine and Specialty Chem* (精细与专用化学品), 2004, 12(6): 1 - 5.
- [8] TANG Jia-fang(汤家芳). *N*-(膦羧甲基)-甘氨酸的合成与应用[J]. *Amino Acids & Biotic Resources* (氨基酸和生物资源), 1994, 16(4): 35 - 43.
- [9] XIA Ming(夏明), ZHU Hong-jun(朱红军), LIU Shan(刘山). 草甘膦合成工艺现状及展望[J]. *Zhejiang Chem Ind* (浙江化工), 2009, 40(9): 6 - 9.
- [10] HUANG Ming(黄明), YIN Ying-wu(尹应武), ZHA Zheng-jiong(查正炯). 甘氨酸法合成草甘膦中由甲醛引发的副反应研究[J]. *Chin J Pestic Sci* (农药学报), 2010, 12(1): 37 - 41.
- [11] AFZALI A A, RAPOPORT H. *L*-vinylglycine[J]. *J Org Chem*, 1981, 45: 4817 - 4820.
- [12] HANESSIAN S, SAHOO S P. A novel and efficient synthesis of *L*-vinylglycine[J]. *Tetrahedron Lett*, 1984, 25(14): 1425 - 1428.
- [13] 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.
- [14] JIANG Ling(姜玲), WANG Xiang-jing(王相晶), XIANG Wen-sheng(向文胜). 除草剂与乙酰乳酸合成酶相互作用的分子机理研究进展[J]. *Chin J Pestic Sci* (农药学报), 2007, 9(1): 6 - 13.
- [15] WEPPLLO P. Imidazolinone herbicides: synthesis and novel chemistry[J]. *J Pestic Sci*, 1990, 39: 293 - 315.
- [16] MASAYO K, TAKESHI N, KEN S, et al. Obtusifolioside 14 α -demethylase (CYP51) antisense arabidopsis shows slow growth and long life[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(1): 98 - 104.

- [17] FISCHER H P , BUSER H P , CHEMLA P , *et al.* Synthesis and chirality of novel heterocyclic compounds designed for crop protection [J]. *Bull Soc Chim Belg* , 1994 , 103: 565 – 581.
- [18] LAMBERTH C. Amino acid chemistry in crop protection [J]. *Tetrahedron* 2010 66(36) : 7239 – 7256.
- [19] HEGDE S G , MAHONEY M D , JONES C R. Thiazolo [4, 5-b] pyridine- β (2H) -acetic acid derivatives synthesis and herbicidal activity [C] // BAKER D R , FENYES J G , BASARAB G S. Synthesis and chemistry of agrochemicals IV , ACS symposium series 584 , Washington: American Chemical Society , 1995: 70 – 77.
- [20] ZHANG Sha(张莎) , YANG Xuan(杨璇) , SONG Bao-an(宋宝安) *et al.* 手性农药的合成与生物活性研究进展 [C] // 2008 年全国有机和精细化工中间体学术研讨会论文集 , Guiyang(贵阳) : Guizhou University Press(贵州大学出版社) 2008: 2 – 27.
- [21] TAKENAKA M , KIMURA S , TANAKA T , *et al.* Chiral synthesis of pefurazoate enantiomers and their antifungal activity to gibberella fujikuroi [J]. *J Pestic Sci* , 1992 , 17: 205 – 211.
- [22] RIVADENEIRA E. Process for preparing substituted valine amide derivatives: US 6077969 [P]. 2000-06-20.
- [23] SEITZ T. Substituted amino acid amide derivatives their preparation and use: US 5371267 [P]. 1994-12-06.
- [24] KEISUKE I. Process for preparing amino acid esters: WO 0174795 [P]. 2001-10-11.
- [25] GENIX P , GUESNET J L , LACROIX G. Fenamidone: chimie and stereochimie [J]. *Pflanzenschutz-Nachr Bayer* , 2003 , 56: 421 – 434.
- [26] LI Miao(李淼) , LI Yang(李洋) , YANG Hao(杨浩) *et al.* 防治卵菌纲病害的新型杀菌剂氟啶酰菌胺 [J]. *Agrochemicals* (农药) 2006 45(8) : 556 – 566.
- [27] BRIGGS G , MANSFIELD D , MOLONEY B *et al.* The discovery and chemistry of fluopicolide: a new standard for oomycetes control [J]. *Pflanzenschutz-Nachr Bayer* 2006 59: 141 – 152.
- [28] TAKIGUCHI K , YAMADA K , SUZUKI M , *et al.* Antifungal activities of α -isocyano- β -phenylpropionamides [J]. *Agric Biol Chem* , 1989 53: 77 – 82.
- [29] BERKMAN C E , QUINN D A , THOMPSON C M. Interaction of acetylcholinesterase with the enantiomers of malaoxon and isomalathion [J]. *Chem Res Toxicol* , 1993 6(5) : 724 – 730.
- [30] IWONA P , LUDWIKA C , BOHDAN S , *et al.* Simple syntheses of malathion and malaoxon enantiomers , and isomalathion diastereoisomers: toxicity-configuration relationship [J]. *J Pestic Sci* , 1998 53: 165 – 171.
- [31] YAN Chuan-ming(严传鸣) . 氟胺氰菊酯的合成 [J]. *Modern Agrochem* (现代农药) 2003 2(1) : 13 – 15.
- [32] KUHN D G , KAMHI V M , FURCH J A , *et al.* In Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III , ACS Symposium Series [M]. Washington: American Chemical Society , 1992: 298 – 305.
- [33] SUZUKI J , ISHIDA T , KIKUCHI Y *et al.* Synthesis and activity of novel acaricidal/insecticidal 2,4-diphenyl-1,3-oxazolines [J]. *Pestic Sci* 2002 27: 1 – 8.
- [34] ZHANG Qing-kuan(张庆宽) . 双向内吸性新杀虫剂螺虫乙酯的开发 [J]. *Agrochemicals* (农药) 2009 48(6) : 445 – 447.
- [35] MIYAZAKI A , NAKAMURA T , KAWARADANI M , *et al.* Resolution and biological activity of both enantiomers of methamidophos and acephate [J]. *J Agric Food Chem* , 1988 36(4) : 835 – 837.
- [36] MATSUI M , HORIUCHI F. Resolution of the chrysanthemic acids with L-lysine [J]. *Agric Biol Chem* , 1971 35(12) : 1984 – 1985.
- [37] SCHOELLKOPF U. Asymmetric syntheses of amino acids via metalated bis-lactim ethers of 2,5-diketopiperazines [J]. *Pure Appl Chem* , 1983 55: 1799 – 1806.
- [38] HIMMELE W , POMMER E H. 3-Phenylpropylamines , a new class of systemic fungicides [J]. *Angew Chem Int Ed* , 1980 , 19(3) : 184 – 189.
- [39] VINKOVIE V , ŠUNJIE V. A highly stereocontrolled synthesis of (S-(-) - β -(4-tert-butyl) phenyl-1-N-(cis-2,6-dimethyl) morpholinyl-2-methylpropane via asymmetric mannich reaction [J]. *Tetrahedron* , 1997 53(2) : 689 – 696.
- [40] ZHOU Z H , TANG Y L , WANG L X , *et al.* Synthesis of optically active α - β -unsaturated triazolyl alcohols via asymmetric NaBH_4 reduction of the corresponding ketones [J]. *Synth Commun* 2004 34(8) : 1359 – 1365.
- [41] TANG Chu-chi(唐除痴) , ZHOU Zheng-hong(周正洪) , TANG Yi-long(唐奕龙) . 旋光活性烯炔唑和烯炔醇的合成 [C] // 中国化工学会农药专业委员会第十二届年会论文集 , Xi'an(西安) : Chemical Industry and Engineering Society of China(中国化工学会) 2005: 78 – 80.
- [42] DANDA H , NISHIKAWA H , OTAKA K. Enantioselective autoinduction in the asymmetric hydrocyanation of 3-phenoxybenzaldehyde catalyzed by cyclo [(R) -phenylalanyl-(R) -histidyl] [J]. *J Org Chem* , 1991 56: 6740 – 6741.
- [43] NITTA H , YU D H , KUDO M *et al.* Peptide-titanium complex as catalyst for asymmetric addition of hydrogen cyanide to aldehydes [J]. *J Am Chem Soc* , 1992 , 114: 7969 – 7975.
- [44] ZHENG Zhuo(郑卓) . 手性农药与手性技术 (二) [J]. *Fine and Specialty Chem* (精细与专用化学品) 2001 9(24) : 7 – 10
- [45] LI Zheng-ming(李正名) . 新农药创制的现状和发展趋势 [J]. *World Pesticide* (世界农药) , 1999 21(6) : 1 – 3.
- [46] LIU Jian-chao(刘建超) , HE Hong-wu(贺红武) , FENG Xin-min(冯新民) . 化学农药的发展方向——绿色化学农药 [J]. *Agrochemicals* (农药) 2005 44(1) : 1 – 3.
- [47] CHEN Wei-qiang(陈卫强) , JIN Gui-yu(金桂玉) . 天然手性合成子起始合成手性农药 [J]. *Agrochemicals* (农药) , 2001 40(2) : 3 – 9.
- [48] SONG Bao-an(宋宝安) . New Heterocyclic Pesticide: Fungicide (新杂环农药: 杀菌剂 [M]. Beijing(北京) : Chemical Industry Press(化学工业出版社) 2009: 377 – 378.

(责任编辑: 唐 静)