

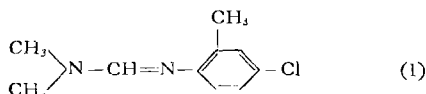
放射性标记新农药的合成

浙江农业大学生物物理教研室农药一组

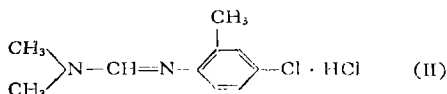
浙江化工研究所农药室

一、放射性碳-14 标记“杀虫脒”的合成

杀虫脒(Chlordimeform, Chlorphenamidine)也称氯苯脒、克死螨、杀螟螨或杀螨脒等,化学名称为 N'-(4-氯-邻甲苯基)N, N-二甲基甲脒、结构式为:



在农业上通常使用杀虫脒的盐酸盐,其结构式为:



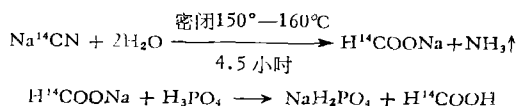
它是一种新型的有机氯农药,根据国外报导和国内药效试验结果,都说明它不仅是一种较好的广谱杀虫——杀螨剂,而且,对有机磷、有机氯和氨基甲酸酯农药具有抗性者亦同样有效,能有效的防治水稻、棉花、果树等多种作物上的害虫,特别对水稻螟虫有显著的防治效果^[1]。根据报导,杀虫脒对人畜和其它生物的毒性也是比较低的^[2],是一种具有高效、低毒、低残毒的新农药。但目前对杀虫脒在作物和土壤中的残留研究还很少。因此,我们进行放射性同位素碳-14 标记杀虫脒的合成试验,利用放射性标记杀虫脒对其在农作物和土壤中的残留动态进行系统研究,为在农业生产上合理、安全、经济、有效的使用杀虫脒提供科学依据。

目前,工业生产杀虫脒的工艺路线主要

有:光气法,氧氯化磷法,氯化亚砷法,异氰酸酯法,对苯磺酰氯法和二甲胺法等^{[3][4]}。由于要适合半微量的放射性合成的特点,要求合成步骤少,化学和放射化学纯度高以及放射产率高等,我们采用了前氯化法路线,以放射性碳-14 氰化钠为原料,分如下三步进行合成。

(一) ^{14}C -氰化钠合成 ^{14}C -甲酸

1. 反应方程式:



2. 操作步骤:

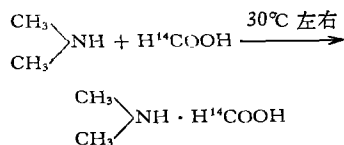
将 2 毫居里的 Na^{14}CN 及 1 克 NaCN (作载体) 放在一只 25 毫升的硬质玻璃试管中,用 4 毫升蒸馏水溶解,然后将此试管放入一只特制的不锈钢套管中,旋紧帽盖密闭(如果漏气 Na^{14}CN 将水解不完全)。将它放在 $150-160^\circ\text{C}$ 的烘箱中水解 4.5 小时。水解完毕冷却后,取出试管,小心蒸干(除去水分及氨)得到白色粉状固体 $\text{H}^{14}\text{COONa}$ (1.5 克)。

将 1.5 克 $\text{H}^{14}\text{COONa}$ 转入 25 毫升蒸馏烧瓶中,加入 0.5 毫升 HCOOH (作载体) 再慢慢加入 1.5 毫升的浓磷酸(分析纯),先用冰水冷却以防 H^{14}COOH 逸走。然后用油浴常压进行蒸馏,取沸点为 107°C 之馏分,最后减压使残余的 H^{14}COOH 亦蒸出,得到无色透明液体 1.25 克。模拟试验分析含量后,计算其产率在 90% 左右。

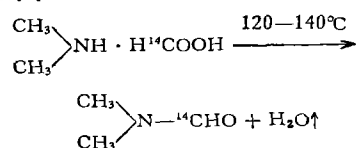
(二) 由 ^{14}C -甲酸合成 ^{14}C -二甲基甲酰胺 (DMF)^[5]

1. 反应方程式:

成盐:



脱水:



2. 操作步骤: 如图 1 装置.

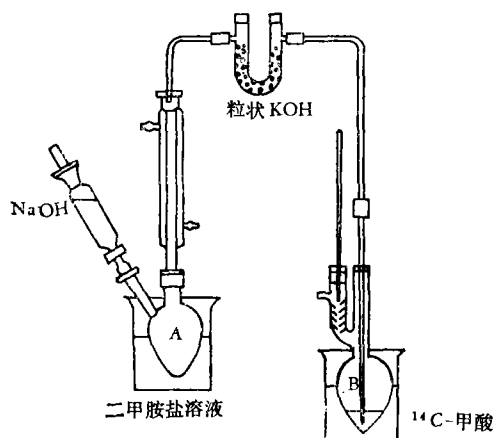


图 1 ^{14}C -二甲基甲酰胺合成装置

在 B 瓶中加入 5 毫居里 0.25 毫升的 H^{14}COOH 和 1.95 毫升 HCOOH (作载体) 及 2 滴溴麝香草酚蓝指示剂。在 A 瓶中加入 20 毫升 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 盐溶液, 然后将滴液漏斗中的 30% 的 NaOH 溶液慢慢滴下, 产生 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 气体, 并经冷凝管通过 KOH 干燥管为 B 瓶中 ^{14}C -甲酸所吸收, 生成 ^{14}C -二甲胺甲酸盐, 反应直到 B 瓶中的溶液由红 $\rightarrow$ 黄 $\rightarrow$ 蓝而终止。

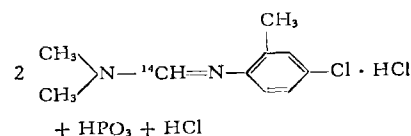
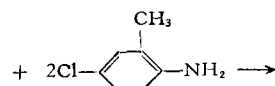
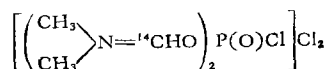
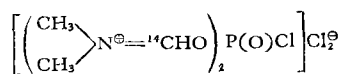
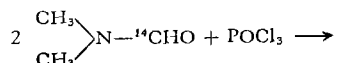
取下 B 瓶, 用油浴先在 127°C 左右进行脱水 4 小时, 然后升至 $130-140^\circ\text{C}$ (大约 135°C 左右) 约半小时, 然后慢慢冷却, 用无

水 Na_2SO_4 干燥过夜, 得 2.9 克 ^{14}C -二甲基甲酰胺 $n_D^{20} = 1.4229-1.4291$ (纯品 DMF $n_D^{20} = 1.4295$). 产率为 88%。

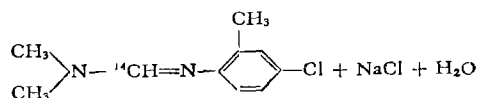
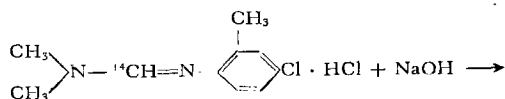
(三) 由 ^{14}C -二甲基甲酰胺

合成 ^{14}C -杀虫脒

1. 反应方程式:



(^{14}C -杀虫脒盐酸盐)



(^{14}C -杀虫脒游离碱)

2. 操作步骤:

在 50 毫升三颈瓶中, 放入 20 毫升苯和 2.755 克 ^{14}C -DMF 及 1.71 克 DMF (载体). 开动搅拌器并加热水浴. 当反应瓶内溶液温度达 30°C 时, 从分液漏斗中逐滴加入 5.6 克 POCl_3 , 因反应放热, 故滴加速度不宜太快, 以温度不超过 40°C 为宜. 待加完 POCl_3 后, 于 40°C 下反应半小时. 然后加 9.1 克 4-氯-邻甲苯胺 (按化学结构命名应为 5-氯-邻甲苯胺) 升温至 80°C , 保温回流 1 小时。

回流后, 冷至 60°C 左右, 用 30% NaOH 溶液中和至 $\text{pH} = 9$. 生成的 ^{14}C -杀虫脒便进入苯相, 分离两相, 用 10 毫升苯再将水相

提取一次,合并苯液。

在常压下蒸去苯,在减压下取 163℃/14 mmHg 馏分。得到 10.5 克微黄油状液体即为 ^{14}C -杀虫脍。产率为 8.7% (多次模拟合成试验产品分析含量为 95—98%)。

3. ^{14}C -杀虫脍盐酸盐的制备:

由于在农业上使用的杀虫脍乳剂是游离碱型,而水剂、粉剂、可湿性粉剂和粒剂均是杀虫脍的盐酸盐。因此,我们根据试验要求,将合成的一部分 ^{14}C -杀虫脍制成了盐酸盐,过程如下:

称取 ^{14}C -杀虫脍 2.0 克,将它溶于 2 毫升氯仿中,再加入 0.9 毫升浓盐酸 (36.5%),搅拌均匀,蒸去氯仿和过量氯化氢,得到浆状物,再小心蒸干,冷却、得到白色结晶即为 ^{14}C -杀虫脍盐酸盐,含量为 95%。

(四) 放射性纯度鉴定与放射性比强的测定

1. 纯度的鉴定:

将 ^{14}C -杀虫脍与杀虫脍的标准样品配制成甲醇溶液用硅胶 G 进行薄层层析 (溶剂系统为氯仿: 甲醇 = 10:1, V/V), 得到的层析谱用医用 X 光底片进行放射性自显影照相, 在放射性自显影底片上只有一个黑园点, 其 R_f 值与杀虫脍的标准样品相同, 等于 0.68, 可以证明: 合成的 ^{14}C -杀虫脍不含其它放射性杂质。

2. 比强的测定:

由于 ^{14}C -杀虫脍游离碱具有挥发性, 所以, 我们测定时将它转化成为盐酸盐, 配成甲醇溶液 (800 微克 ^{14}C -杀虫脍盐酸盐/毫升), 用北宗 FH-408 定标器测量, 多次重复测得每毫克 ^{14}C -杀虫脍盐酸盐放射性强度为 2.4×10^4 脉冲/分, 经计数效率校正, ^{14}C -杀虫脍的比强为 21.9 微居里/毫克分子。

小 结

以 Na^{14}CN 为原料, 经水解得 H^{14}COOH ,

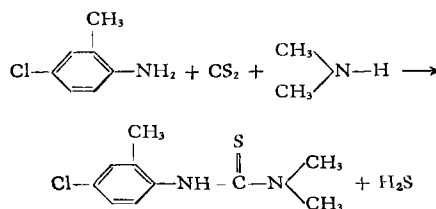
然后与二甲基胺反应得 ^{14}C 二甲基甲酰胺, 最后与 4-氯-邻-甲苯胺合得了放射性碳-14 标记杀虫脍产物。

二、放射性硫-35 标记

“螟铃畏”的合成

螟铃畏又名螟铃硫脲、杀螟硫脲, 是一种取代硫脲型的化合物。化学名称为 $\text{N}'-(4\text{-氯-邻-甲苯基})\text{N}, \text{N}$ -二甲基硫脲。纯品为白色结晶, 熔点 174—176℃, 溶于丙酮、氯仿, 稍溶于乙醇, 不易溶于水, 对酸较稳定, 遇强碱分解^[6,7]。

螟铃畏是一种高效低毒的杀虫剂, 对稻螟、棉铃虫、红铃虫等均有优异的防治效果, 对大白鼠的口服致死中量 (LD_{50}) 为 1440 毫克/公斤, 对鲤鱼 48 小时的致死中浓度 (TLm) $> 40\text{ppm}$ ^[6,7,8]。但目前它在动植物体内的残留和代谢情况尚无报导。为此, 我们试验合成放射性硫-35 标记“螟铃畏”, 作为示踪剂进行研究。根据放射性同位素原料的来源及标记化合物合成的特点, 采用了南开大学元素有机化学研究所直接缩合反应的路线^[6]。

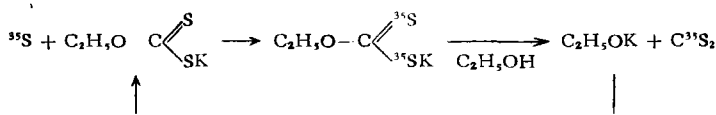


放射性元素硫-35 是中国科学院原子能研究所供给, 先经同位素交换反应制备放射性硫-35 标记二硫化碳, 然后进一步缩合反应制成硫-35 标记“螟铃畏”。

(一) 合成步骤和方法

1. 放射性硫-35 标记二硫化碳的制备:

我们参照中国科学院有机化学研究所^[10]的报导, 使用的二硫化碳, 在乙基黄原酸钾和乙醇存在下, 与放射性元素硫-35 进行交换, 以制取 ^{35}S -二硫化碳。



在小型管状的不锈钢高压管中(见图2)加入放射性元素硫-35 18 毫克(3 毫居里/毫克),非放射性硫磺粉 82 毫克(为载体),乙基黄原酸钾 60 毫克,二硫化碳 3.5 毫升及无水乙醇 1 毫升。将塞子旋紧(防止漏气),放入烘箱中以 100℃ 加热 3 小时,然后移出,缓慢冷至室温,再放在冰箱中冷却 2 小时,然后打开塞子换上玻璃蒸馏头,在水浴上蒸出 ^{35}S -二硫化碳,见图 3。

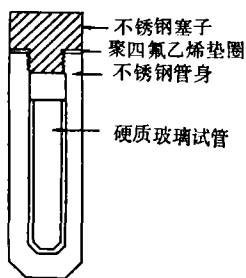


图2 小型高压管

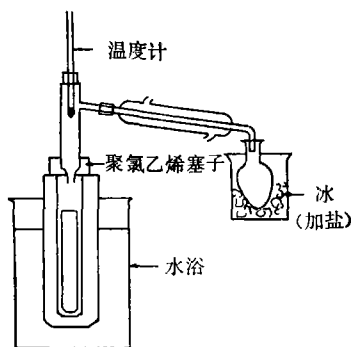


图3 C^{35}S_2 蒸馏装置

2. 放射性 ^{35}S -螟铃畏的合成:

将三口反应瓶(容量 50 毫升),在 A、B 口分别装上冷凝管及搅拌器,浸入浴中(见图4),然后从“C”口分别加入 ^{35}S -二硫化碳 3.5 克,对-氯邻甲苯胺 3.5 克,氯苯 14 毫升和二胺 4 毫升,塞紧“C”口,移去水浴,换上油浴,缓慢搅拌升温,加热到 95℃,反应过程中产生的 H_2^{35}S 由粒状氢氧化钠吸收,反应 8 小时,反应液中即有白色结晶析出,冷却反应液,析出结晶增多,然后用小型细孔漏斗吸

滤,结晶先用少量氯苯洗一次,再用蒸馏水洗。烘干即得白色结晶 ^{35}S -螟铃畏 2.5 克,化学纯度大于 96%。

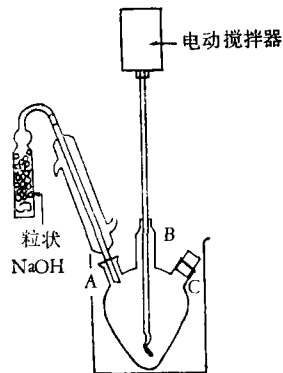


图4 缩合反应装置

(二) 放射化学纯度鉴定和放射性比强的测定

1. 纯度鉴定:

将合成的 ^{35}S -螟铃畏和螟铃畏标准样品配制成丙酮溶液,用硅胶 G 进行薄层层析(溶剂系统为氯仿: 甲醇 = 9:1 V/V, 显色剂为硝酸银、苯氧乙醇的丙酮溶液),得到的层析谱用医用 X 光底片作自显影照相,在放射性自显影底片上只显示一个斑点,其 R_f 值与标准螟铃畏样品的相同,均为 0.66。这说明所合成的 ^{35}S -螟铃畏不含其它放射性杂质。

2. 比强的测定:

将配制的标准 ^{35}S -螟铃畏丙酮溶液用 FH408 定标器进行测定(多次重复),经计数效率校正,其比强为 1.5 毫居里/克。

参 考 资 料

- [1] 谢习文,《农药工业》, 4, 42(1974).
- [2] 朱国栋,《农药工业》, 3, 65(1974).
- [3] 《农药》, 4, 13(1972).
- [4] 《农药》, 1, 32(1973).
- [5] 上海第二制药厂,关于常压合成 DMF 的试制报告,内部资料,1971.
- [6] 南开大学元素所,《农药工业》, 2, 1(1974).
- [7] 南开大学元素所及广东农林学院,《昆虫学报》, 18 (13)251(1975).
- [8] V. Dittrich and A. Lončarevic. J. Econ. Entomol., 64, 1225 (1971).
- [9] H. Pouwels, C. A. 66, 55249f (1967).
- [10] 姚介兴等,《原子能》, 3, 258 (1965).