

氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物溶剂热法合成和表征

陈连清¹, 黄裕峰¹, 周泉¹, 吴铨¹, 牛雄雷²

(1 中南民族大学 化学与材料科学学院 催化材料科学国家民委-教育部共建重点实验室 武汉 430074;

2 辽宁省蚕业科学研究所 凤城 118100)

摘要 为制备疏水程度和光物理性能良好的杀虫剂,经氢氧化钠处理,采用溶剂热法进行了一系列的链状烷烃酰氯反应,合成了10种氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物,其结构经红外、质谱、核磁和元素分析确证,并测试了其光物理性能和高效液相色谱保留时间.结果表明:该类化合物均具有稳定的荧光性能;且随着链长及氯原子数目的增多,其保留时间、疏水性和脂溶性增加,为进一步测试氟虫腈衍生物的生物活性奠定了基础.

关键词 氟虫腈;酰胺化;溶剂热法;合成;疏水性

中图分类号 TQ031.2 文献标识码 A 文章编号 1672-4321(2017)02-0006-05

Solvothermal Synthesis and Characterization of Fipronil Chain Alkane's Amide Derivatives

Chen Lianqing¹, Huan Yufeng¹, Zhou Quan¹, Wu Chuan¹, Niu Xionglei²

(1 Key Laboratory of Catalysis and Materials Science of the State Ethnic Affairs Commission & Ministry of Education,

College of Chemistry and Materials Science, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074;

2 Sericultural Research Institute of Liaoning Province, Fengcheng 118100)

Abstract To develop pesticides with good hydrophobic and physical properties, 10 kinds of amide derivatives of fipronil were synthesized by treating with NaH followed by amidation with a series of amide chlorides via solvothermal method. The structures of the derivatives were confirmed by IR, mass spectrometry, NMR and elemental analysis. The photophysical properties and HPLC retention time were also examined. The results showed that these compounds had stable fluorescence properties, and the retention time, hydrophobicity and lipid solubility increased with the increase of chain length and the number of chlorine atoms. This work may serve as the foundation for further testing of the biological activity of fipronil derivatives.

Keywords fipronil; amidation; solvothermal methods; synthesis; hydrophobic property

氟虫腈是由法国罗纳-普朗克公司研发的新一代杀虫剂^[1].由于氟虫腈能有效干扰害虫的神经中枢,对直翅目、缨翅目、同翅目、异翅目、鳞翅目、鞘翅目和双翅目等一系列害虫具有高效的杀虫活性,且与现有杀虫剂无交互抗性,其结构改造与生物活性研究受到众多研究者的青睐.大连瑞泽公司研发出了烯氟虫腈,通过引入链状双键基团,使分子能更好地与植物代谢物相互作用,大大降低了氟虫腈的毒性,对鱼类低毒,对水稻和蔬菜上的害虫杀灭活性

高^[2];徐汉虹等^[3]通过糖基修饰氟虫腈的氨基,合成了具有导向功能的氟虫腈-糖基偶合物,通过导向基团糖基的转移蛋白作用将偶合物运送至植物体内,经过植物韧皮部运输至害虫为害部位;牛雄雷等^[4]在氟虫腈的氨基上引入不同类型的酰胺基团,通过酰胺基团的导向作用,降低了氟虫腈对柞蚕的毒性,并对柞蚕饰腹寄蝇有良好的防治效果.

近年来,具有导向功能的绿色农药研究方兴未艾,如何检测农药分子的导向功能是一个的难题.徐

收稿日期 2016-04-01

作者简介 陈连清(1979-),男,副教授,博士,研究方向:有机合成, E-mail: lqchen@mail.scuec.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(20702064, 21177161, 31402137);人事部留学人员科技活动择优资助项目(BZY13007);湖北省杰出青年基金资助项目(2013CFA034);湖北省青年英才开发计划(RCJH15001);武汉市青年科技晨光计划资助项目(201271031422)

汉虹等^[5]通过测定植物韧皮部农药分子的浓度估测其运输途径, 误差较大; 通过农药分子本身具有的荧光发射光谱, 能有效地检测分子在生物体内的运输路径和积累部位, 跟踪农药分子以便检测农药的导向功能. 农药的疏水性越大, 脂溶性也越高, 更有利于进入到害虫体内高效地杀死害虫, 使用高效液相色谱法测定农药的保留时间能间接地判断其疏水性的大小^[6].

基于此, 本文引入使氟虫腈具有导向功能的酰胺基团, 利用酰氯与氟虫腈分子上的氨基反应生成酰胺化衍生物; 通过调节链状烷烃酰氯上碳链的长度, 增加氟虫腈衍生物的疏水性, 把导向功能与疏水性结合起来, 制备了一系列新型农药, 使用荧光发射光谱和紫外吸收光谱测定了氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物的光物理性能, 并利用 HPLC 测定其保留时间比较疏水性大小. 使用溶剂热法合成氟虫腈衍生物至今未见报道, 与传统加热回流相比, 溶剂热法能形成高温高压条件, 反应物分散在溶液中且变得比较活泼, 有利于反应进行; 在密闭的体系中能防止酰氯与空气过多地接触, 避免有毒气体溢出; 实验过程中溶剂不挥发, 溶剂可以回收再利用^[7].

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

氟虫腈(寿光研新化工技术有限公司, 纯度 $\geq 97\%$), 乙酰氯、丙酰氯、丁酰氯、异丁酰氯、己酰氯、庚酰氯、辛酰氯、氯乙酰氯、二氯乙酰氯、三氯乙酰氯、NaH、THF、乙酸乙酯和石油醚, 均为市售分析纯, 使用前未进一步纯化.

恒温加热磁力搅拌器(DF401S, 上海东玺制冷仪器), 三用紫外线分析仪(ZF-1 型, 上海嘉鹏科技), 傅立叶红外光谱仪(NEXUS470 型, 美国), 全数字化核磁共振谱仪(AVANCE III 400MHz, 瑞士布鲁克), 紫外-可见分光光度计(Lambda-Bio35, 日本岛津), 荧光光谱仪(PE LS-55 型, 美国), GC-Mass (Agilent 6890N-5973N 型, 美国), 元素分析仪(Vario-EL III CHNS 型, 美国).

1.2 氟虫腈衍生物的合成

氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物(见图 1), 其合成步骤如下: 在 100 mL 三口烧瓶中加入 0.02 mol 氟虫腈、40 mL THF 溶液, 室温下缓慢加入 0.02 mol NaH 固体颗粒, 磁力搅拌 20 min, 然后将三口烧瓶里的 THF 溶剂倒入 100 mL 的聚四氟乙烯内衬中, 快速加入 0.02 mol 酰氯至聚四氟乙烯内衬中, 装入

高压反应釜中, 放入烘箱后, 在 90℃ 下反应 720 min. 停止反应后, 使用旋转蒸发器除去溶剂 THF, 加入饱和 Na_2CO_3 溶液调节 pH 值为 7~8 去除酸性杂质. 使用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 用无水 MgSO_4 干燥后抽滤. 使用硅胶吸附并干法制样, 洗脱剂为体积比 1:4 的乙酸乙酯与石油醚, 经柱层析法提纯产物, 得到化合物 1~10.

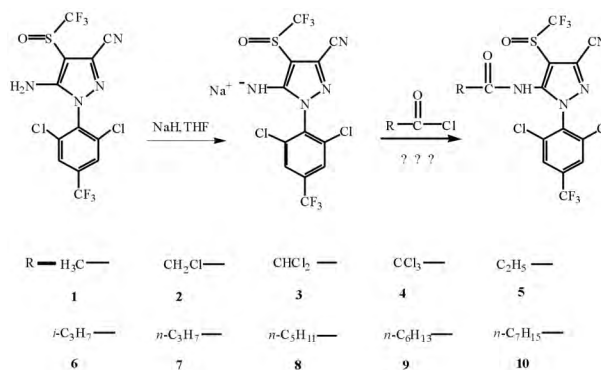


图 1 氟虫腈酰胺化合成路线

Fig. 1 Synthetic route of fipronilamidation

2 结果与讨论

2.1 产物的合成及表征

在合成过程中, 先利用 NaH 与氟虫腈上的氨基反应生成 NaNH_2 和 H_2 , NaNH_2 对酰氯的反应活性比氨基强, 有利于提高产率. 以制备化合物 1 为例, 分别使用加热回流法与溶剂热法结果见表 1. 由表 1 可见, 产物的产率受温度与反应时间影响: 温度越高, 反应时间越长, 产率提高; 组分 1 使用溶剂热法比加热回流的产率高 21.9%. 加热回流时, 溶剂易挥发, 反应 720 min 损失约一半的溶剂, 其高压高温环境能提高反应效率; 溶剂在反应过程中难以挥发, 反应后可回收; 操作简便, 后处理方便, 产率提高.

表 1 不同合成方法产率对比

Tab. 1 Yield comparison by different synthesis methods

分组	$\theta / ^\circ\text{C}$	t / min	加热方式	产率 / %
1	60℃	720	油浴	19.7
			溶剂热	41.6
2	90℃	360	油浴	21.5
			溶剂热	49.3
3	90℃	720	油浴	30.4
			溶剂热	51.5

元素分析结果(见表 2)表明: 目标化合物的 C、H 测定值与理论组成一致; 在 IR 结果(见表 3)中, 目标化合物各个特征吸收振动峰均得到证实; 在 MS 谱图中目标化合物的分子碎片峰符合分子理论组成. 在目标化合物的¹H NMR 谱(见表 4)结果中, 低

场均可见苯环上的2个H的峰,氨基上的N只连接1个H;在高场各种质子的化学位移均得到了相应的归属.以上表征结果确认了目标化合物结构,说明成功合成了10种氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物.

表2 化合物1~10的物性常数和元素分析组成

Tab.2 Physical properties and elemental analysis of compounds 1-10

化合物	熔点/°C	收率/%	外观	元素分析组成/%							
				C ^a	H ^a	N ^a	S ^a	C ^b	H ^b	N ^b	S ^b
1	205.5~207.0	51.5	白色粉末	35.09	1.26	11.69	6.69	35.01	1.23	11.65	6.54
2	141.3~143.2	48.4	白色粉末	32.74	0.98	10.91	6.24	32.70	0.95	10.82	6.21
3	129.9~131.0	46.7	白色粉末	30.68	0.74	10.22	5.58	30.64	0.72	10.18	5.54
4	133.0~135.1	47.8	白色粉末	28.87	0.52	9.62	5.50	28.82	0.49	9.55	5.45
5	148.3~150.2	42.3	白色粉末	36.53	1.63	11.36	6.50	36.49	1.58	11.29	6.47
6	182.7~184.6	39.6	白色粉末	37.89	1.99	11.05	6.32	37.84	1.93	11.02	6.24
7	130.6~133.1	36.3	白色粉末	37.89	1.99	11.05	6.32	37.83	1.96	11.01	6.29
8	111.8~113.6	32.4	白色粉末	40.39	2.64	10.47	5.99	40.37	2.61	10.45	5.89
9	144.3~145.3	31.6	淡黄色粉末	41.54	2.94	10.20	5.84	41.51	2.87	10.17	5.80
10	95.8~97.4	30.4	淡黄色粉末	42.64	3.22	9.95	5.69	42.63	3.18	9.92	5.63

注: ^a 理论值; ^b 实验值

氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物的产率随着碳链的增长降低,因为随着碳链的增长,取代基位阻增大,酰基活性降低.由表3可知:碳链长度在3以下的位阻较小,酰基活性较高,产率较高;碳链长度在4以上的位阻较大,酰基活性降低,产率较低.随着碳链的增长,产物极性变小.从薄层色谱法中可知:碳链长度在3以下,产物点与原料点的 R_f 值相差较大,柱层析能有效分离产物与原料;碳链长度在4以上时,产物点与原料点的 R_f 值相隔很近,柱层析分

离效果较差,这也是碳链增长产率降低的另一个重要原因之一.

2.2 氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物的光物理性能

表5为相同条件下化合物1~10的荧光发射光谱和紫外吸收光谱分析.由紫外光谱数据可见,这类化合物的紫外吸收光谱主要集中在苯环的B带,由于苯环与吡啶环不在同一平面上,无法更好共轭,吡啶环的紫外吸收并不明显.结合荧光数据与图2可知:化合物1~10具有很好的荧光性能.

表3 化合物1~10红外和质谱数据

Tab.3 IR and MS data of compounds 1-10

化合物	IR (KBr, ν / cm^{-1})	MS (m/e)
1	3428 (N—H), 3080 (C—H), 2249 (—CN), 1723 (—C=O), 1606 (吡啶环骨架振动), 1534 和 1486 (苯环骨架振动), 1312 (C—F), 882 (芳环 C—H)	479
2	3443 (N—H), 3078 (C—H), 2253 (—CN), 1726 (—C=O), 1632 (吡啶环骨架振动), 1543 和 1484 (苯环骨架振动), 1314 (C—F), 884 (芳环 C—H)	511
3	3449 (N—H), 2925 (C—H), 2255 (—CN), 1732 (—C=O), 1580 和 1488 (苯环骨架振动), 1314 (C—F), 883 (芳环 C—H)	545
4	3416 (N—H), 2253 (—CN), 1720 (—C=O), 吡啶环骨架振动 (—C=O), 1500 和 1402 (苯环骨架振动), 1313 (C—F), 884 (芳环 C—H)	583
5	3418 (N—H), 3082 (C—H), 2253 (—CN), 1729 (—C=O), 1530 和 1400 (苯环骨架振动), 1313 (C—F), 882 (芳环 C—H)	493
6	3451 (N—H), 3091 (C—H), 2253 (—CN), 1722 (—C=O), 1649 (吡啶环骨架振动), 1530 和 1396 (苯环骨架振动), 1313 (C—F), 887 (芳环 C—H)	507
7	3418 (N—H), 3080 (C—H), 2252 (—CN), 1724 (—C=O), 1606 (吡啶环骨架振动), 1530 和 1399 (苯环骨架振动), 1314 (C—F), 884 (芳环 C—H)	507
8	3416 (N—H), 3081 (C—H), 2251 (—CN), 1726 (—C=O), 1638 (吡啶环骨架振动), 1531 和 1398 (苯环骨架振动), 1313 (C—F), 886 (芳环 C—H)	535
9	3425 (N—H), 3081 (C—H), 2251 (—CN), 1725 (—C=O), 1636 (吡啶环骨架振动), 1530 和 1397 (苯环骨架振动), 1313 (C—F), 885 (芳环 C—H)	550
10	3426 (N—H), 3082 (C—H), 2253 (—CN), 1723 (—C=O), 1641 (吡啶环骨架振动), 1530 和 1401 (苯环骨架振动), 1312 (C—F), 883 (芳环 C—H)	563

增加氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物链状烷烃的长度,其荧光发射峰无明显位移,说明这类化合物的荧光发射主要集中在苯环与吡唑环上,增加链状烷烃碳链的长度和支链个数,未明显地改变苯环与吡唑环的共轭结构;Cl原子作为吸电子基团,增加其个数,也未明显改变氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物的荧光发射峰,说明它的诱导效应无法有效地传递给

吡唑环;酰胺键的存在,增大了整个体系的电子云密度,分子极性增大,但由于氨基采用 sp^3 杂化,酰胺键与吡唑环无法有效地共轭,荧光发射峰位移并不明显.在氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物上引入链状烷烃酰胺键并增加Cl个数,其光物理性能稳定,荧光性能良好,为后续检测农药分子导向性和农药残留奠定了一定基础.

表4 化合物1~10核磁氢谱数据

Tab.4 ^1H NMR data of compounds 1-10

化合物	^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz)			
1	8.53(s ,1H ,N H)	7.79(s ,1H ,Ar H)	7.72(s ,1H ,Ar H)	2.25(s ,3H ,CH ₂ H)
2	9.43(s ,1H ,N H)	7.81(s ,1H ,Ar H)	7.74(s ,1H ,Ar H)	4.04(s ,2H ,CH H)
3	9.53(s ,1H ,N H)	7.74(s ,1H ,Ar H)	7.72(s ,1H ,Ar H)	5.86(s ,H ,C H)
4	9.57(s ,1H ,N H)	7.824(s ,1H ,Ar H)	7.74(s ,1H ,Ar H)	
5	8.53(s ,1H ,N H)	7.80(s ,1H ,Ar H)	7.72(s ,1H ,Ar H)	2.33(t ,2H ,CH H) ,1.10(q ,3H ,CH ₂ H)
6	8.52(s ,1H ,N H)	7.80(s ,1H ,Ar H)	7.73(s ,1H ,Ar H)	2.53(s ,1H ,CH H) ,1.11(q ,3H ,CH ₂ H) ,1.01(q ,3H ,CH ₂ H)
7	8.52(s ,1H ,N H)	7.80(s ,1H ,Ar H)	7.72(s ,1H ,Ar H)	2.32(t ,2H ,CH H) ,1.51(t ,2H ,CH H) ,0.82(q ,3H ,CH ₂ H)
8	8.51(s ,1H ,N H)	7.83(s ,1H ,Ar H)	7.74(s ,1H ,Ar H)	2.33(t ,2H ,CH H) ,1.52(t ,2H ,CH H) ,1.31(t ,2H ,CH H) ,1.22(t ,2H ,CH H) ,0.83(q ,3H ,CH ₂ H)
9	8.63(s ,1H ,N H)	7.82(s ,1H ,Ar H)	7.72(s ,1H ,Ar H)	2.33(t ,2H ,CH H) ,1.3~1.2(m ,8H ,CH H) ,0.87(t ,3H ,CH ₂ H)
10	8.55(s ,1H ,N H)	7.82(s ,1H ,Ar H)	7.73(s ,1H ,Ar H)	2.29(t ,2H ,CH H) ,1.25~1.21(m ,10H ,CH H) ,0.87(t ,3H ,CH ₂ H)

表5 化合物1~10的光物理性能

Tab.5 Photophysical properties of compounds 1-10

化合物	λ (abs) / nm ^a	E_m (slit) / nm	λ (E_m) / nm ^b	E_x (slit) / nm	λ (E_x) / nm	I^c
1	210.0	10	392.0	2.5	241.0	369.0
2	210.0	10	392.0	2.5	242.0	364.0
3	210.5	10	393.0	2.5	242.0	325.5
4	210.5	10	390.0	2.5	242.0	253.8
5	210.5	10	392.0	2.5	242.0	276.8
6	209.5	10	394.0	2.5	242.0	347.1
7	210.0	10	393.0	2.5	241.0	319.6
8	210.5	10	390.0	2.5	243.0	260.1
9	210.5	10	392.0	2.5	242.0	311.5
10	210.0	10	390.0	2.5	242.0	364.9

注: ^a溶剂: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$; ^b solid; ^c fluorescence intensity

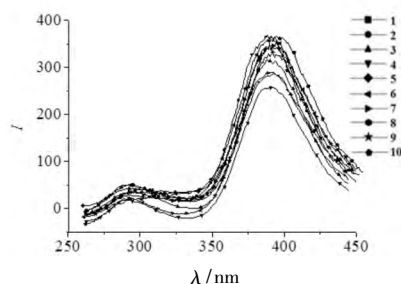


图2 化合物1~10的荧光光谱

Fig.2 PL spectra of compounds 1-10

2.3 氟虫腈链状烷烃酰胺化衍生物的疏水性能

使用反相高效液相色谱法测量化合物1~10的保留时间.用HPLC的色谱容量因子 $\lg K$ 作为化合物的疏水参数, $\lg K$ 能较好地反映疏水效应,化合物的疏水参数越大其疏水性越强.据公式 $\lg K = (t_r - t_0) / t_0$, $\lg K$ 与保留时间 t_r 存在线性关系^[8].根据保留时间 t_r 判断化合物1~10的疏水程度^[9].

配制质量浓度为0.015 g / 100 mL的化合物1~10溶液.柱温:25℃.流动相: φ (水:乙腈)=3:7.流速:1 mL/min.检测波长:210 nm.进样体积:

20 μL , 初始时间 $t_0 = 1.600$ 。由图3和表6可见:随着碳链的增长,化合物1~10的保留时间增长,其疏水性也增强。比较化合物3与化合物4的保留时间,在碳原子个数相同的情况下,有支链结构的疏水性较直链结构的疏水性大。

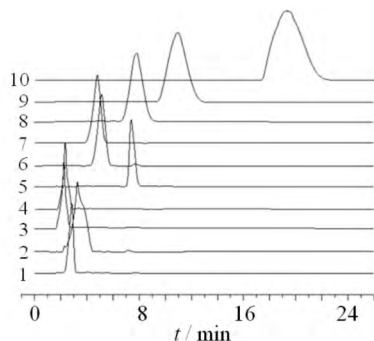


图3 化合物1~10的HPLC谱图

Fig. 3 HPLC spectra of compound 1-10

表6 化合物1~10的HPLC保留时间

Tab. 6 HPLC retention time of compounds 1-10

化合物	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t_0 / min	2.853	3.287	2.260	2.293	7.404	5.120	4.793	7.887	10.953	19.267
$\lg K$	0.783	1.054	0.412	0.433	3.627	2.200	1.996	3.929	5.846	11.042

3 结语

本文以氟虫腓为初始原料,使用溶剂热法对10种链状烷烃酰氯与氟虫腓进行了酰化反应,成功合成了10种氟虫腓链状烷烃酰胺化衍生物,利用IR、 $^1\text{H NMR}$ 、MS和元素分析等表征手段确认了其结构。通过紫外与荧光分析,此类氟虫腓链状烷烃酰胺化衍生物具有稳定的光物理性能,能通过荧光检测农药分子导向性和农药残留。随着碳链的增长,其疏水性也增大,在碳原子个数相同的情况下,有支链结构的疏水性较直链结构的疏水性大,为后续检测其生物杀虫活性奠定了基础。

参 考 文 献

- [1] Buntain I G, Hatton L R, Hawkins D W et al. Derivative of a N-phenylpyrazole: EP, EP0295117B1 [P]. 2000-05-04.
- [2] 大连瑞泽农药股份有限公司. 新颖杀虫剂——丁烯氟虫腓[J]. 世界农药, 2005, 27(5): 49-51.

在化合物1~10的分离提纯阶段,柱层析分离效果随着碳链的增长变差。薄层色谱法跟踪柱层析分离情况,氟虫腓先从层析柱洗脱出来,化合物1~7后洗脱出来,化合物1与氟虫腓有大量的空白点,化合物2~7与氟虫腓有少量的空白点;从化合物8开始,氟虫腓与化合物8~10有一定的混合点,随着碳链的增长,化合物在乙酸乙酯中的溶解性增强。这与反相高效液相色谱判断出来的疏水性相一致。随着碳链的增长,化合物的 $\lg K$ 与保留时间 t_r 越大;增加Cl原子个数不能有效改变化合物的疏水性,说明氟虫腓链状烷烃酰胺化衍生物疏水性主要受链状烷烃碳链长度的影响。这类衍生物疏水性越大,脂溶性越好,更易通过细胞壁进入到细胞内,在水中的浓度减小。通过比较化合物1~10的疏水性大小,为后续检测其杀虫活性提供帮助。

- [3] 李德亮,宋高鹏,徐汉虹,等. 氟虫腓衍生物-糖基偶合物的合成及其在蓖麻韧皮部的输导性研究[J]. 农药学报, 2011, 13(5): 453-458.
- [4] 牛雄雷,杨金琛,张惠淳,等. 氟虫腓酰胺化衍生物的合成及其对柞蚕饰腹寄蝇病防治效果[J]. 农药, 2014, 53(4): 245-247.
- [5] 陈青青,彭彦昆,李永玉,等. 基于高光谱荧光技术的菜叶农药残留快速检测[J]. 农业工程学报, 2010, 26(S2): 1-5.
- [6] 杨学谨,李延东,王善伟,等. 二茂铁衍生物疏水参数的测定及其保留值与结构定量关系的研究[J]. 色谱, 1996, 2(14): 86-90.
- [7] 冯守华. 水热与溶剂热合成化学[J]. 吉林师范大学学报(自然科学版), 2008, 29(3): 7-11.
- [8] 杨光富,丁宇,杨华铮,等. 新型黄烷酮类衍生物的合成、杀菌活性及定量构效关系研究[J]. 高等化学学报, 2004, 25(1): 71-75.
- [9] Dorsey J G, Khaledi M G. Hydrophobicity estimations by reversed-phase liquid-chromatography: Implications for biological partitioning processes [J]. J Chromatogr, 1993, 656(1/2): 485-499.