

高比活度碳-14 标记毒氟磷的合成与分析

许亚军¹, 张贵华¹, 杨征敏^{*1}, 周兵¹, 徐鹏飞¹, 陈沪飞¹, 叶庆富^{*2}

(1. 上海启甄环境科技有限公司 同位素标记合成研究中心, 上海 201403; 2. 浙江大学 原子核农业科学研究所, 杭州 310029)

摘要: 以 [¹⁴C]碳酸钡为放射性同位素原料, 通过格氏反应、Curtius 重排、亲核加成、硫代及关环等 7 步反应, 制备了同位素碳-14 标记的毒氟磷粗品, 经反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 纯化获得标记物纯品 ¹⁴C-毒氟磷 (N-[2-(4-甲基苯并[2-¹⁴C]噻唑基)]-2-氨基-2-氟代苯基-O,O-二乙基甲基膦酸酯, 38.3 mCi)。7 步反应的化学收率/放化收率为 10%。其结构经核磁共振氢谱、质谱和放射性高效液相色谱 (HPLC-FSA) 分析确认。放射性薄层成像分析 (TLC-IIA)、高效液相色谱-液体闪烁测量联用分析 (HPLC-LSC)、高效液相色谱-流动液体闪烁测量/二极管阵列检测器/质谱联用分析 (HPLC-FSA/PDA/MS) 和 LSC 分析表明, ¹⁴C-毒氟磷的放化纯度和化学纯度均大于 98%, 比活度为 58.0 mCi/mmol, 可作为放射性示踪剂, 用于毒氟磷的代谢和环境行为等研究。

关键词: 同位素标记合成; 毒氟磷; 碳-14; 放射性示踪剂; 植物抗病毒剂

中图分类号: O628.21; S482.23

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2017)06-0672-07

Synthesis and analysis of carbon-14 labelled Dufulin with high specific activity

XU Yajun¹, ZHANG Guihua¹, YANG Zhengmin^{*1}, ZHOU Bing¹,
XU Pengfei¹, CHEN Hufei¹, YE Qingfu^{*2}

(1. Radiosynthesis Research Center, Shanghai Qizhen Isotech Co., Ltd., Shanghai 201403, China;

2. Institute of Nuclear Agricultural Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

Abstract: Carbon-14 labelled Dufulin, diethyl ((2-fluorophenyl)((4-methylbenzo[2-¹⁴C]thiazol-2-yl)amino)methyl)phosphonate was synthesized from barium [¹⁴C]carbonate via Grignard reaction, Curtius arrangement, nucleophilic addition, thionation reaction, cyclization reaction, etc. The labelled product (38.3 mCi) was obtained after RP-HPLC purification in the overall radiochemical/chemical yield of 10%. The product was characterized by ESI-MS, ¹H NMR and HPLC-FSA. Its technical data (radiochemical purity > 98%, chemical purity > 98%, specific activity 58.0 mCi/mmol) was determined by TLC-IIA, HPLC-LSC, HPLC-FSA/PDA/MS and LSC. This carbon-14 labelled Dufulin can be used as radiotracer in the study on its metabolism and environmental behavior by employing radioisotope tracing techniques.

Keywords: isotopically labelled synthesis; Dufulin; carbon-14; radiotracer; plant antiviral agent

收稿日期: 2017-10-17; 录用日期: 2017-11-21.

基金项目: 上海张江国家自主创新示范区专项发展资金重点项目 (201609-FX-A2008-002).

作者简介: 许亚军, 男, 硕士, 主要从事有机合成工作, **E-mail:** chem@qzisotech.com; *杨征敏, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 博士, 技术总监, 主要从事有机放射性同位素标记合成与示踪研究, **E-mail:** zmyang@qzisotech.com; *叶庆富, 通信作者 (Author for correspondence), 男, 博士, 教授, 主要从事农药代谢、作用机理与环境行为研究, **E-mail:** qfy@zju.edu.cn

PDA 制备液相色谱系统; Waters fraction collector III; PerkinElmer Tri-Carb 4910TR 液体闪烁测量仪; Typhoon FLA9500 IP 多功能激光成像仪; Milli-Q Reference S. Kit (18.2 MΩ/cm, 25 °C) 超纯水制备系统; Sartorius BSA22 4S-CW (1 mg) 和 BT25S (0.01 mg) 电子天平。以上仪器均通过 3Q 认证和上海市计量测试技术研究院校准。

1.2 放射性同位素标记化合物的合成

1.2.1 邻甲基苯[¹⁴C]甲酸 (**2**) 在氩气保护下, 将干燥的集成式微型放射性二氧化碳反应系统 (包含二氧化碳发生器、气体压力缓冲器、微型干燥器、二氧化碳反应器、微型气体循环泵、玻璃旋塞和连接管线等功能单元) 固定在铁架上。向二氧化碳发生器中加入[¹⁴C]碳酸钡 (434 mg, 126.3 mCi, 58.0 mCi/mmol); 最后将系统所有管口密封严实。

将反应系统中各功能单元加热 (250 °C), 反复抽真空-充氩气操作 5 次。排除空气完毕, 在加热条件下用油泵抽真空至反应系统内压力 (0.07 Pa) 不再下降, 关闭系统的所有旋塞, 使系统处于高真空状态, 自然冷却至室温。

向二氧化碳反应器中加入含邻甲基苯基溴化镁的四氢呋喃 (THF) 溶液 (**1**, 1 mol/L, 4.4 mL) 和无水 THF (14 mL)。将二氧化碳发生器和二氧化碳反应器分别冷却至 -10 °C, 启动电磁搅拌, 向二氧化碳发生器中缓慢滴加脱除 CO₂ 的浓硫酸 (8 mL), 产生的[¹⁴C]CO₂ 经微型干燥器 (P₂O₅) 干燥后进入二氧化碳反应器与格氏试剂 (**1**) 反应。待二氧化碳反应器液面无明显气泡溢出时, 接通二氧化碳反应器和二氧化碳发生器之间气体回路上的旋塞, 启动微型气体循环泵, 将二氧化碳发生器升温至 50 °C; 向系统补充适量的干燥氩气, 以运载系统中残余的[¹⁴C]CO₂ 与格氏试剂反应。经气相色谱-质谱 (GC-MS) 和气体放射性检测, 氩气循环 2 h 后[¹⁴C]CO₂ 彻底消耗。以氢氧化钠溶液淬灭反应, 调节溶液 pH 至 13, 在 45 °C 下减压脱除反应混合液中的 THF, 余液加水至 80 mL, 用甲基叔丁基醚 (60 mL) 萃取除去杂质。以盐酸调节水相 pH 至 2~3, 乙酸乙酯萃取 (80 mL × 6), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得白色固体 (**2**, 288 mg, 121.1 mCi, 两步反应收率为 96%)。重复该反应 2 次; 共累积 865 mg/360.0 mCi 邻甲基苯[¹⁴C]甲酸 (**2**)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 12.80 (s, 1H), 7.82 (d, *J* =

7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H)。ESI-MS, *m/z*: 139[M+H]⁺, 161[M+Na]⁺。

1.2.2 [异氰基-¹⁴C]异氰酸邻甲苯酯 (**3**) 在氩气保护下, 将含邻甲基苯[¹⁴C]甲酸 (**2**, 281 mg, 118.1 mCi) 的无水 THF 溶液 (10 mL) 冷却至 0~5 °C, 搅拌, 加入无水三乙胺 (253 mg, 2.5 mmol) 和氯甲酸异丁酯 (342 mg, 2.5 mmol), 搅拌 2 h, 体系变为白色浑浊^[16]。用高效液相色谱-流动液体闪烁测量/二极管阵列探测器/质谱联用分析 (HPLC-FSA/PDA/MS, 缩写为 HFPM) 监测显示化合物 **2** 已完全转化; 化合物 **2** 在 HPLC-FSA 色谱图、HPLC-UV 色谱图中的保留时间 (因两者一致, 故下文不再区分) 均为 12.898 min。色谱条件: Diamonsil C₁₈ 柱 (5 μm, 4.6 mm × 150 mm, 美国迪马公司), 流速 0.80 mL/min, 波长 254 nm, 进样量 10 μL; 梯度洗脱 (min/%A) 控制: 0/10, 5/10, 18/100, 20/100。A 为甲醇, B 为 0.1% 甲酸水溶液。

在避光和 0~5 °C 下, 向白色浑浊液中加入饱和 KN₃ (260 mg, 3.2 mmol) 水溶液 (1 mL), 搅拌 1 h。向反应体系加入碎冰-水 (50 mL), 以甲基叔丁基醚 (MTBE) 萃取 (60 mL × 5), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠充分干燥, 抽滤。滤液减压浓缩至 2~3 mL, 向其中加入无水甲苯 (15 mL), 在 35 °C 水浴中继续减压浓缩直至体积不再减少。HFPM 监测表明, 无水甲苯溶液中放射性物质仅有酰基叠氮化合物。

在避光、氩气保护和搅拌下, 将浓缩液升温至 120 °C, 逸出 N₂, 搅拌 2 h。HFPM 监测显示酰基叠氮化合物完全转化。将产物[异氰基-¹⁴C]异氰酸邻甲苯酯 (**3**) 无水甲苯溶液冷却后直接用于下一步反应。

1.2.3 邻甲基苯[¹⁴C]脲 (**4**) 在室温下, 用干燥氩气充分置换 1.2.2 节中得到[异氰基-¹⁴C]异氰酸邻甲苯酯 (**3**) 无水甲苯溶液装置中的气体, 化合物 **3** 与氩气在搅拌下迅速反应而析出白色固体, 再搅拌 1 h^[17]。HFPM 监测显示, 反应体系仅有 1 个放射性组分 (**4**), 其保留时间为 6.477 min。色谱条件: 梯度洗脱 (min/%A) 控制: 0/20, 5/20, 10/100, 20/100; 其余条件同 1.2.2 节。过滤反应液, 以正戊烷 (10 mL × 3) 洗除滤饼中残留的甲苯, 滤饼用甲醇 (0 °C) 溶解后抽滤, 减压浓缩得白色固体 (**4**, 254 mg, 96.9 mCi, 两步反应收率为 80%)。

重复由 (2) 制备 (4) 2 次; 共累积 722 mg/275.5 mCi 邻甲苯基^[14C]脲 (4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。ESI-MS, m/z : 153[M+H]⁺。

1.2.4 邻甲苯基^[14C]硫脲 (5) 在氩气保护和搅拌下, 将邻甲苯基^[14C]脲 (4, 240 mg, 91.6 mCi)、DMAP(98 mg, 0.8 mmol)、P₂S₅(860 mg, 3.84 mmol) 和无水甲苯 (10 mL) 的混合物升温至 80 °C, 搅拌 5 h^[18]。HFPM 监测显示化合物 4 彻底消耗, 目标物 5 的保留时间为 7.316 min, 色谱条件同 1.2.3 节。将体系温度降低至室温, 加入碎冰-水 (70 mL), 用乙酸乙酯萃取 (80 mL × 4), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗产品, 经硅胶柱层析 [V (二氯甲烷) : V (甲醇) = 40 : 1] 得淡黄色固体 (5, 132 mg, 45.6 mCi, 50%)。重复该反应 2 次; 共累积 353 mg/121.9 mCi 邻甲苯基^[14C]硫脲 (5)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 9.21 (s, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。ESI-MS, m/z : 169[M+H]⁺。

1.2.5 2-氨基-4-甲基苯并[2-¹⁴C]噻唑 (6) 在氩气保护下, 将邻甲苯基^[14C]硫脲 (5, 351 mg, 121.2 mCi) 和重蒸二氯亚砷 (4 mL) 混合物升温至 55 °C, 搅拌 2 h。HFPM 监测显示化合物 5 彻底消耗, 目标物 6 的保留时间为 4.401 min, 色谱条件同 1.2.3 节。反应降至室温, 加入碎冰-水 (70 mL), 再缓慢加入碳酸氢钠粉末至水相呈碱性, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 4); 所得有机相依次用稀盐酸 (0.05 mol/L, 50 mL)、水 (40 mL × 3) 反萃取; 以碳酸氢钠粉末调节所得水相 pH 至 9~10, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 4), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得白色固体 (6, 195 mg, 68.1 mCi, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。ESI-MS, m/z : 167[M+H]⁺。

1.2.6 *N*-[2-(4-甲基苯并[2-¹⁴C]噻唑基)]-2-氨基-2-氟代苯基-*O*, *O*-二乙基甲基磷酸酯 (8, ¹⁴C-毒氟磷)

在氩气保护下, 将 2-氨基-4-甲基苯并[2-¹⁴C]噻唑 (6, 194 mg, 67.8 mCi) 无水甲苯 (8 mL) 溶液、邻氟苯甲醛 (220 mg, 1.77 mmol) 和亚磷酸二乙酯 (278 mg, 2.01 mmol) 依次加入无水硫酸钠 (1 344 mg, 9.46 mmol, 在 350 °C 预干燥 2 h)、无水对甲苯

磺酸 (12 mg, 0.06 mmol) 和无水甲苯 (8 mL) 的混合物中, 搅拌, 升温至 120 °C, 回流 16 h^[3]。HFPM 监测显示化合物 6 彻底消耗, 目标物 8 的保留时间为 16.448 min, 色谱条件同 1.2.2 节。将反应冷却至室温, 过滤, 滤饼用无水甲醇洗涤至无明显放射性。滤液减压浓缩得粗品, 采用高效液相色谱纯化得白色固体 (8, 271 mg, 38.3 mCi, 56%)。色谱条件: xBridge Prep C₁₈ 柱 (10 μ m, 150 mm × 19 mm; Waters Co., MA, USA), 流速 9.00 mL/min, 波长 254 nm, 进样量 600 μ L; 梯度洗脱 (min/%A) 控制: 0/60, 5/60, 10/100, 15/100, 20/60, 25/60; A 为乙腈, B 为水。收集保留时间为 11.48~13.72 min 组分 (8)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ : 7.65-7.54 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 3H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 22.7$ Hz, 1H), 4.31-4.16 (m, 2H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。ESI-MS, m/z : 411[M+H]⁺, 433[M+Na]⁺。

1.3 同位素标记化合物的质量指标分析

1.3.1 放化纯度的测定 准确称取 5.10 mg 标记物 8, 用甲醇溶解并在 50.00 mL 容量瓶中配成质量浓度为 102 μ g/mL 的溶液, 然后分别稀释至 10 和 0.01 μ g/mL 保存备用。另配制毒氟磷标样 20 μ g/mL 丙酮溶液。

1.3.1.1 TLC-IIA 法 将标记物 8 的甲醇溶液 (2.00 mL, 10 μ g/mL) 转至浓缩管, 转入氮吹仪浓缩至干, 再以 1 mL 丙酮溶解作为试样。将试样和毒氟磷标样在硅胶薄板 (5 cm × 20 cm) 底端约 1 cm 高度处在 4 个位置依次均匀点样 (试样、标样、试样、标样), 保持斑点直径不超过 3 mm。将此硅胶板在层析缸中展开 [V (乙酸乙酯) : V (石油醚) = 1 : 2] 后, 挥干溶剂, 将硅胶板在多功能激光成像仪中进行同位素成像分析 (IIA, Isotope Imaging Analysis)^[19]。据此计算化合物 8 的放化纯度。

1.3.1.2 HPLC-LSC 法 取标记物 8 溶液 (10 μ L, 0.01 μ g/mL) 进行 HPLC-PDA 分析, 洗脱液用自动收集器收集于闪烁瓶; 收集 16.650~17.330 min 洗脱组分。向收集洗脱液中加入 10 mL 闪烁液 (按照文献方法配置, 避光保存 24 h 后使用), 混匀, 避光 12 h 后以液体闪烁测量仪 (LSC, Liquid Scintillation Counter) 测量其放射性活度 (A_e)^[19]。

重复 6 次。取标记物 **8** 溶液 (10 μL , 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 加入闪烁瓶, 同法加 10 mL 闪烁液后测定其放射性活度 (A_0)。重复 6 次。色谱条件: 波长 270 nm, 流速 1.00 mL/min, 梯度洗脱 (min/%A) 控制: 0/35, 18/100, 20/100, 23/35, 25/35。A 为甲醇, B 为 0.1% 甲酸水溶液; 其余条件同 1.2.2 节。标记物 **8** 的保留时间为 16.860 min。

1.3.1.3 HPLC-FSA 法 将标记物 **8** 溶液进行 HFPM 分析。HPLC 柱后洗脱液分别进入流动液体闪烁测量仪 (FSA, Flow Scintillation Analyzer) 和 PDA 检测器, 分流比为 1:1; 进入 FSA 检测器中洗脱液与 Optiphase HiSafe 3 闪烁液的流速比为 1:8。分析结果见图 1 和 2。根据 HPLC-FSA 色谱图以面积归一法计算 **8** 的放化纯度。色谱条件同 1.3.1.2 节。

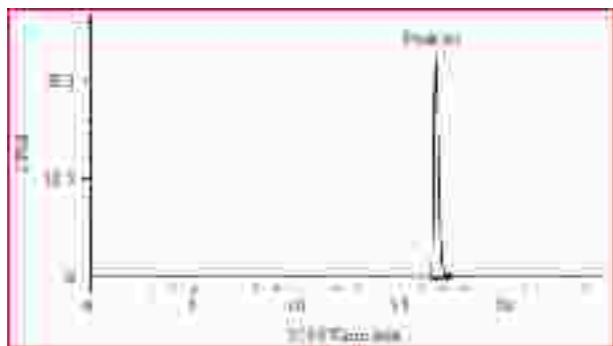


图 1 目标物碳-14 标记毒氟磷 (**8**) 的 HPLC-FSA 色谱图
Fig. 1 HPLC-FSA chromatogram of the carbon-14 labelled Dufulin (**8**)

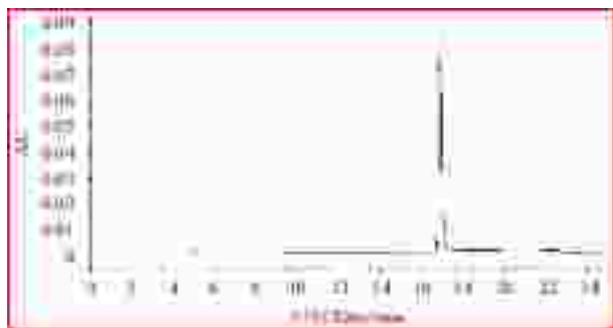


图 2 目标物碳-14 标记毒氟磷 (**8**) 的 HPLC-UV 图 (270 nm)
Fig. 2 HPLC-UV chromatogram of the carbon-14 labelled Dufulin (**8**, 270 nm)

1.3.2 化学纯度的测定 根据 1.3.1.3 节中所得 HPLC-UV 色谱图 (图 2), 以面积归一法计算标记物 **8** 的化学纯度。

1.3.3 比活度的测定 用微量注射器精确移取标记物 **8** 溶液 (10 μL , 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 加入闪烁瓶中, 再加入 10 mL 闪烁液, 混匀; 重复 6 次。将闪烁瓶

避光保存 24 h 后用 LSC 测量其放射性活度, 据此计算 (**8**) 的比活度^[19]。

2 结果与讨论

在前期冷反应条件下优化反应工艺和摸索放射性毒氟磷合成试验的基础上, 以 [^{14}C]碳酸钡为放射性原料, 通过格氏反应、Curtius 重排、亲核加成、硫代、关环等 7 步反应, 制备了高比活度标记物 **8** 纯品, 7 步反应的放化收率/化学收率为 10%。标记物 **8** 的 ^1H NMR 分析数据与毒氟磷的结构相符; 其 ESI-MS 分析数据显示, **8** 的相对分子质量为 410, 比毒氟磷的相对分子质量大 2, 这也与 **8** 的结构相符。表明标记物 **8** 就是 ^{14}C -毒氟磷 (*N*-[2-(4-甲基苯并[2- ^{14}C]噻唑基)]-2-氨基-2-氟代苯基-*O*, *O*-二乙基甲基磷酸酯)。HPLC-FSA 色谱图中放射性色谱峰 (保留时间 16.79 min, 图 1) 与 HPLC-UV 色谱图中 **8** 对应的色谱峰 (保留时间 16.847 min, ESI-MS, m/z : 411 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 图 2) 一致, 这进一步验证了标记物 **8** 即 ^{14}C -毒氟磷。

为了确保标记物 **8** 质量指标的可靠性, 本研究分别采用 TLC-IIA、HPLC-LSC 和 HPLC-FSA 3 种方法对其放化纯度进行了测定, 所得结果分别为 100%、98.4% 和 99.2%。HPLC-PDA 分析表明, **8** 的化学纯度为 98.7%; LSC 分析表明, **8** 的比活度为 58.0 mCi/mmol。因而, 所得标记物 **8** 的质量指标满足下游同位素示踪的要求, 可作为放射性示踪剂, 用于毒氟磷的代谢和环境行为等研究。

在农药放射性同位素标记合成时, 首先要考虑标记位置和标记原子的选择。用于农药代谢和环境行为等研究的同位素示踪剂通常标记在标记原子不易脱落的位置, 且优先考虑以碳-14 标记^[19-22]。毒氟磷分子含 2 个芳环片段, 从化学稳定性、代谢稳定性和毒理学重要性的角度考虑, 最理想的标记位置是对毒氟磷分子中 2 个苯环分别以碳-14 标记; 但这两种标记物对应的合成路线较长, 费用极高, 合成周期很长, 风险高。毒氟磷分子中噻唑环属于芳香环, 具有一定稳定性, 故本研究选择噻唑环中 2 位碳原子标记。该方案以便宜易得的 [^{14}C]碳酸钡为放射性同位素原料, 合成路线相对较短, 因而具有一定的可行性。

本研究以 [^{14}C]碳酸钡为起始原料, 实验过程中放射性物质用量较大, 受国家辐射安全与防护标准的限制, 部分高活度放射性物质参与的反应

须分批进行。在本研究中, 将 $[^{14}\text{C}]$ 碳酸钡高效地转化为邻甲基苯 $[^{14}\text{C}]$ 甲酸 (**2**) 是制备 ^{14}C -毒氟磷 (**8**) 的关键。在此反应中, 必须将 $[^{14}\text{C}]$ 碳酸钡完全转化为 $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$, 并确保剧毒 $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ 与格氏试剂 (**1**) 在足够小的反应器中被彻底转化。为确保安全和减少放射性物质损失, 笔者在前期设计制作的微型放射性二氧化碳反应系统基础上, 改进并制作了集成式微型放射性二氧化碳反应系统, 新系统容积更小 (48 mL), 有效减少了放射性物质挂壁损失。利用新系统以 96% 产率获得了邻甲基苯 $[^{14}\text{C}]$ 甲酸 (**2**)。

在制备异氰酸酯时, 通常将羧酸转化为酰氯或者混酐, 以叠氮化试剂将其转化为酰基叠氮化合物, 或者将羧酸用叠氮磷酸二苯酯直接转化为酰基叠氮化合物; 酰基叠氮化合物在避光、加热条件下脱氮气转化为异氰酸酯。结合放射合成的特点和要求, 通过在冷反应条件下对上述反应方法的筛选及反应条件优化, 利用氯甲酸异丁酯将化合物 **2** 转化为混酐, 再与叠氮化钾反应转化为较稳定的酰基叠氮化合物, 经加热转化为活泼的[异氰基- ^{14}C]异氰酸邻甲苯酯 (**3**), 与氨气迅速反应转化为邻甲苯基 $[^{14}\text{C}]$ 脲 (**4**)^[16]。

中间体 **4** 的硫化是影响 ^{14}C -毒氟磷合成总收率的主要反应。在冷反应条件下, P_2S_5 能高效地将邻甲苯基脲硫化, 而 Lawesson 试剂、三氯硫磷等反应效果较差, 不适合用于标记合成^[18]。在放射合成中, P_2S_5 将化合物 **4** 成功转化为邻甲苯基 $[^{14}\text{C}]$ 硫脲 (**5**)。

3 结论

以 $[^{14}\text{C}]$ 碳酸钡为放射性同位素原料, 通过 7 步反应制备了放射性同位素碳-14 标记的毒氟磷 (*N*-[2-(4-甲基苯并[2- ^{14}C]噻唑基)]-2-氨基-2-氟代苯基-*O*, *O*-二乙基甲基磷酸酯, 38.3 mCi), 反应的总放化收率/化学收率为 10%。标记物的化学纯度、放化纯度均超过 98%, 其比活度为 58.0 mCi/mmol。该标记物可作为放射性示踪剂, 用于毒氟磷的代谢和环境行为等研究。

参考文献 (Reference):

[1] 第八届全国农药登记评审委员会第十八次全体会议纪要[J]. 今日农药, 2016(2): 11-13.

The summary of the 18th plenary meeting of the 8th national pesticide

registration review committee[J]. Agrochem Today, 2016(2): 11-13.

[2] 陈卓, 杨松. 自主创制抗植物病毒新农药: 毒氟磷[J]. 世界农药, 2009, 31(2): 52-53.

CHEN Z, YANG S. Dufulin: a novel plant antiviral agent developed independently[J]. World Pestic, 2009, 31(2): 52-53.

[3] SONG B A, JIN L, YANG S, et al. Environment-friendly antiviral agents for plants[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2010: 207.

[4] CHEN Z, ZENG M J, SONG B A, et al. Dufulin activates HrBP1 to produce antiviral responses in tobacco[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37944.

[5] 范会涛, 李向阳, 陈卓, 等. 30%毒氟磷可湿性粉剂对环境生物的毒性与安全性评价[J]. 农药, 2011, 50(1): 48-50, 52.

FAN H T, LI X Y, CHEN Z, et al. Toxicity and safety evaluation of Dufulin 30% WP to the environmental biology[J]. Agrochemicals, 2011, 50(1): 48-50, 52.

[6] 向章敏. 毒氟磷消旋体及*R*(*S*)对映体在烟草上的吸收、分布和转移[D]. 贵阳: 贵州大学, 2008.

XIANG Z M. The uptake, distribution and translation of Dufulin racemate and *R*(*S*)-enantiomer in *Nicotiana tabacum*[D]. Guiyang: Guizhou University, 2008.

[7] 丁立平, 方祥, 吴文凡. 固相萃取-气相色谱-质谱联用法测定黄瓜和番茄中毒氟磷的残留及其裂解机理[J]. 农药学报, 2013, 15(5): 523-527.

DING L P, FANG X, WU W F. Determination of Dufulin residues in cucumber and tomato by gas chromatography-mass spectrometry with solid phase extraction and its fragmentation mechanism[J]. Chin J Pestic Sci, 2013, 15(5): 523-527.

[8] 卢平, 李艳娇, 丁晓燕. 新型抗植物病毒剂毒氟磷的酶联免疫分析方法[J]. 农药, 2014, 53(11): 802-805.

LU P, LI Y J, DING X Y. The Immunoassay method for the detection of Dufulin[J]. Agrochemicals, 2014, 53(11): 802-805.

[9] 樊玲娥. 新农毒氟磷的水环境化学行为研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2008.

FANG L E. Study on the chemical behavior of Dufulin in water[D]. Guiyang: Guizhou University, 2008.

[10] WANG H Z, ZUO H G, DING Y J, et al. Biotic and abiotic degradation of pesticide Dufulin in soils[J]. Environ Sci Pollut Res, 2014, 21(6): 4331-4342.

[11] VOGEL H G, MAAS J, GEBAUER A. Drug discovery and evaluation: methods in clinical pharmacology[M]. Berlin: Springer, 2011.

[12] 经济合作与发展组织化学品测试准则编译委员会. 经济合作与发展组织化学品测试准则[M]. 北京: 中国农业出版社, 2013: 1367.

Compilation and translation committee of OECD guidelines for the testing of chemicals. OECD guidelines for the testing of chemicals[M]. Beijing: China Agriculture Press, 2013: 1367.

[13] 贾明宏, 李本昌. 农药学研究的重要手段——放射性同位素示踪技术[J]. 农药科学与管理, 1996(4): 14-19.

JIA M H, LI B C. Important method for research pesticide science-

- radioisotope tracer techniques[J]. Pestic Sci Admin, 1996(4): 14-19.
- [14] IAEA. Quantification nature and bioavailability of bound ^{14}C -pesticide residue in soil, plants and food[M]. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1986: 155-182.
- [15] ARMAREGO W L F, CHAI C L L. Purification of laboratory chemicals[M]. 7th ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2012.
- [16] TROUCHE N, WIECKOWSKI S, SUN W M, et al. Small multivalent architectures mimicking homotrimers of the tnf superfamily member CD40L: delineating the relationship between structure and effector function[J]. J Am Chem Soc, 2007, 129(44): 13480-13492.
- [17] SANABRIA C M, DO CASAL M T, DE SOUZA R B A, et al. Highly regioselective iodination of *N*-phenylureas with iodine/trichloroisocyanuric acid[J]. Synthesis, 2016, 49(7): 1648-1654.
- [18] ALAWODE O E, ROBINSON C, RAYAT S. Clean photodecomposition of 1-methyl-4-phenyl-1*H*-tetrazole-5(4*H*)-thiones to carbodiimides proceeds via a biradical[J]. J Org Chem, 2011, 76(1): 216-222.
- [19] 杨征敏, 叶庆富, 唐庆红, 等. 新型除草剂丙酯草醚A环 ^{14}C 均标记合成和鉴定[J]. 化学学报, 2005, 63(21): 1999-2003.
- YANG Z M, YE Q F, TANG Q H, et al. Radiolabeled synthesis and identification of a novel herbicide, propyl 4-[2-(4, 6-dimethoxy-2-pyrimidinylloxy)benzylamino]benzoate with all six benzoic ring carbons labeled by ^{14}C [J]. Acta Chimica Sinica, 2005, 63(21): 1999-2003.
- [20] YANG Z M, YE Q F, LU L. Synthesis of herbicidal ZJ0273 labeled with tritium and carbon-14[J]. J Label Compd Radiopharm, 2008, 51(4): 182-186.
- [21] YANG Z M, WANG W, HAN A L, et al. Determination of herbicide ZJ0273 residue in rapeseed by radioisotopic tracing method[J]. Food Chem, 2009, 114(1): 300-305.
- [22] YANG Z M, JI Z Q, YE Q F, et al. Synthesis of 6β -([1- ^{14}C]propoxy)celangulin V[J]. J Label Compd Radiopharm, 2008, 51(2): 109-112.

(责任编辑: 金淑惠)

欢迎订阅 2018 年《农药学学报》

《农药学学报》是由中国农业大学主办、国内外公开发行的农药学综合性学术期刊, 已入选“百种中国杰出学术期刊”“中国精品科技期刊”“中文精品学术期刊外文版数字出版工程”“中国国际影响力优秀学术期刊”“中国科技核心期刊”“中国高校精品科技期刊”“中文核心期刊要目总览入编期刊”“中国科技引文数据库”源刊及“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”。主要面向农药和植保专业科研工作者及大专院校师生, 旨在及时、全面报道农药学各分支学科有创造性的最新研究成果与综合评述, 促进农药的原始创新绿色生产及合理使用, 是了解我国农药学研究动态的理想园地。

本刊现设 3 个栏目: 专论与综述、研究论文和研究简报。所发表的论文几乎涵盖了农药学所有分支领域, 主要包括合成与构效关系、分析与残留、环境与毒理、作用机制研究、制剂加工及应用等。

本刊现已被美国《化学文摘, CA》、英国《动物学记录, ZR》和日本“科学技术振兴集团(中国)数据库”(JSTChina)等国际重要检索机构收录; 同时是《中国科学引文数据库》等多家国内重要数据库的来源期刊。

《农药学学报》现为 A4 开本, 双月刊。全国统一邮政发行(邮发代号 2-949), 国内定价为 30 元/期, 全年 6 期共 180 元。订户可通过当地邮局订阅, 也可直接汇款到本刊编辑部订阅(1999~2017 年已出版期刊, 本编辑部还有少量库存, 欢迎联系购买)。

汇款地址: 北京海淀区圆明园西路 2 号中国农业大学西校区理学楼 340 室《农药学学报》编辑部

邮 编: 100193 电 话: 010-62733003 E-mail: nyxuebao@263.net

欢迎投稿! 欢迎订阅! 欢迎刊登广告!