

# 甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯 纳米粒子的研究

尚青<sup>1</sup>, 史磊<sup>1</sup>, 史永利<sup>1</sup>, 时凤霞<sup>2</sup>, 尹继丰<sup>1</sup>

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北 石家庄 050018;

2. 河北东华化工总公司, 河北 石家庄 050000)

**摘要:** 首先甲胺基阿维菌素进行一个酰化反应生成甲胺基阿维菌素衍生物, 然后把甲胺基阿维菌素衍生物溶解于丙烯酸酯单体中, 在以壬基酚聚氧乙烯醚、烷基酚醚磺基琥珀酸钠盐为表面活性剂, 过硫酸钾为自由基引发剂的条件下进行引发聚合, 制备了甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子。粒度图显示纳米粒子的尺寸大约 40 nm。这种纳米粒子可以显著提高甲胺基阿维菌素对光的稳定性。

**关键词:** 甲胺基阿维菌素; 纳米粒子; 乳液聚合; 聚丙烯酸酯

中图分类号: TQ314.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2009)01-0059-03

## Study on emamectin-conjugated polyacrylate nanoparticles

SHANG Qing<sup>1</sup>, SHI Lei<sup>1</sup>, SHI Yong-li<sup>1</sup>, SHI Feng-xia<sup>2</sup>, YIN Ji-feng<sup>1</sup>

(1. College of Chemistry and Pharmaceutic Engineering, Hebei University of Science and Technology,

Shijiazhuang 050018, China; 2. Hebei Dong Hua Chemical General Company, Shijiazhuang 050000, China)

**Abstract:** The nanoparticles are formed in water by the emulsion polymerization of an acrylated emamectin benzoate re-dissolved in a liquid acrylate monomer (or mixture of co-monomers) in the presence of sodium dodecyl sulfate as a surfactant and potassium persulfate as a radical initiator. Electron microscopy images show that the nanoparticles are approximately 40 nm in diameter. The structure can improve the photostability of emamectin benzoate evidently.

**Key words:** emamectin; nanoparticles; emulsion polymerization; polyacrylates

甲胺基阿维菌素原药是一种超高效生物农药, 是由初级生物农药阿维菌素 B1 合成的一种新型、广谱和无公害的环保型生物杀虫剂, 具有低毒、高效、高选择性及与环境相容性好等特点, 但其结构中很多部位是光解活性部位, 对光的稳定性很差, 使用容易分解, 很大程度上影响了其开发和利用。目前国内外对提高甲胺基阿维菌素光稳定性的技术措施的研究还鲜有报道<sup>[1]</sup>。目前增加或改善农药稳定性的方法归纳起来有 2 种, 一种是化学法<sup>[2]</sup>, 在分子内部用对光稳定的一部分来代替对光不稳定部分或是对光不稳定的部分进行保护; 第二种方法是物理法, 即加入稳定剂包括抗氧化剂和紫外光屏蔽物质, 研究相对较多<sup>[3]</sup>。

笔者以甲胺基阿维菌素作为原料, 加入丙烯酰氯后在氨基氮上进行酰化反应, 在甲胺基阿维菌素的分子结构上接上一个含有双键的物质, 作为乳液聚合的单体, 然后将反应生成物分散于单体中, 在表

面活性剂和水溶性自由基引发剂存在下乳液聚合, 合成一种光稳定性较好的甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子, 并测试了产品的药效。

## 1 实验部分

### 1.1 合成路线

基本化学反应方程式如图 1 所示。

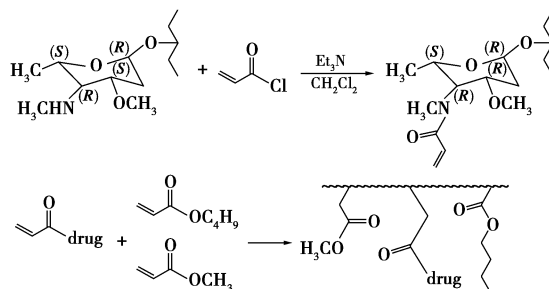


图 1 甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯  
纳米粒子的合成

## 1.2 原料

甲胺基阿维菌素,河北威远生化有限公司;丙烯酰氯、辛基酚聚氧乙烯醚(OP-10)、烷基酚醚磺基琥珀酸酯钠盐(MS-1)、二氯甲烷,均为市售工业纯;甲基丙烯酸甲酯(MMA)、丙烯酸丁酯(BA)、三乙胺、过硫酸钾、磷酸氢二钠,均为化学纯;去离子水,自制。

## 1.3 甲胺基阿维菌素衍生物的制备

原料甲胺基阿维菌素溶于适量的溶剂二氯甲烷置于三口烧瓶中,冰水浴冷却至 0℃,然后在磁力搅拌下,用恒压滴液漏斗定时滴加丙烯酰氯,用三乙胺调节反应液 pH 保持在中性。

先将反应液中加入 10 mL 蒸馏水精制,并用二氯甲烷萃取水层(10 mL × 3),最后收集到的液体用蒸馏水洗 2 次(50 mL × 2),再用硫酸镁干燥。旋转蒸发仪减压蒸发收集到的液体,得到淡黄色的固体结晶,柱层析纯化。

## 1.4 甲胺基阿维菌素衍生物纳米粒子的制备

首先将第一步反应生成物中加入表面活性剂 OP-10 和 MS-1,由此产生的胶束团在自由基引发剂过硫酸钾引发下乳液聚合。甲胺基阿维菌素纳米粒子的制备是采用滴加法完成的。将表面活性剂 MS-1、OP-10、去离子水按一定比例混合,待用玻璃棒搅拌至透明后加入到装有搅拌的滴加瓶中,并加入一定比例的单体(甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸丁酯)进行预乳化。将过硫酸钾按一定配比溶解后加入到另一个滴加瓶中,同时对加有底水的四口瓶进行加热,控制反应温度。预乳化 40 min 后开始向四口瓶均匀滴加引发剂,5 min 后开始均匀滴加乳化剂,控制滴加时间为 2 h,保温 40 min,然后降温,出料。

## 1.5 表征与药效实验

用 FTS-135 型傅里叶红外光谱仪测定合成的酰化产物的红外吸收光谱图;用 Bruker 500 型核磁共振分析表征酰化产物和纳米粒子的结构;采用马尔文 Mastersizer 2000 激光粒径仪测定纳米粒子的粒径;对合成的甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子作紫外光照实验;通过高效液相色谱法进行含量的测定。

室内毒力实验以传统 1% 甲维盐乳油作对照。采用浸虫浸叶处理方法,在甘蓝叶片上对 3 龄末生长健壮的小菜蛾进行实验。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应物的摩尔比对酰化反应的影响

反应过程中用薄层色谱监测反应,并通过高效

液相色谱对产品进行含量的分析,经过计算汇总初步确定了甲胺基阿维菌素和丙烯酰氯的反应配比为 1:3,其数据见表 1。当反应摩尔比为 1:3 时得到的产物收率最高,丙烯酰氯的挥发性很强,易分解,当反应加入量不足时反应进行得不彻底,收率较低。但如果丙烯酰氯加得过多又会破坏甲胺基阿维菌素的结构,收率也会降低。

表 1 甲胺基阿维菌素和丙烯酰氯反应数据汇总表

序号	甲胺基阿维菌素 (66.5%)/g	丙烯酰氯/ g	甲胺基阿维菌素和 丙烯酰氯 摩尔比	实际 产量/ g	理论 产量/ g	酰化 产物 含量/ %	收率/ %
1	1.985	0.181	1:1.5	1.275	2.091	58.1	53.3
2	2.001	0.248	1:2	1.291	2.108	59.6	54.9
3	2.089	0.315	1:2.5	1.161	2.201	64.5	55.1
4	2.007	0.364	1:3	1.373	2.114	69.7	68.4
5	2.012	0.487	1:4	1.358	2.106	67.1	64.9
6	2.031	0.543	1:4.5	1.329	2.139	60.1	58.1
7	2.005	0.595	1:5	1.069	2.112	56.9	40.8
8	2.018	0.366	1:3	1.481	2.126	68.5	70.7
9	2.003	0.364	1:3	1.396	2.109	69.3	68.1
10	2.009	0.362	1:3	1.423	2.116	70.6	67.5

注:丙烯酰氯和三乙胺反应摩尔比为 1:1,反应时间 10 h,二氯甲烷 25 mL。

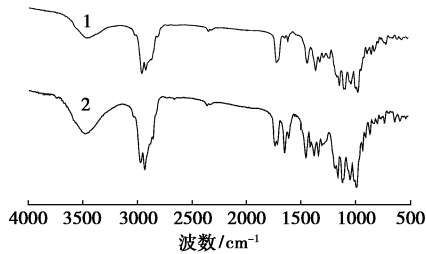
### 2.2 缚酸剂的选择

碱能够中和反应生成的氯化氢,所以反应中加入一定量的碱作缚酸剂。常用的无机碱有  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{KOH}$  等,常用的有机碱有三乙胺、吡啶、喹啉等。实验必须在无水条件下进行,排除了选用无机碱的可能性,最后确定选用有机碱(三乙胺、氯化钠、吡啶)作缚酸剂,实验现象分别为澄清液体、出现黑色固体、澄清液体,对于 pH 的调节效果,则氯化钠和吡啶不易控制,最终确定选用三乙胺作缚酸剂。

### 2.3 酰化产物结构分析

甲胺基阿维菌素和化学接枝后酰化产物的红外图谱对比显示(图 2),酰化产物中  $1\ 649.92\ \text{cm}^{-1}$  增加了由于三级酰胺影响的强而尖锐的  $\text{C}=\text{O}$  振动,甲胺基阿维菌素与丙烯酰氯在氨基氮上进行了酰化反应,并且在  $1\ 620\ \text{cm}^{-1}$  附近出现  $\text{C}=\text{C}$  的特征吸收峰。在 2 条谱线的  $3\ 470\ \text{cm}^{-1}$  处都出现了  $\text{O}-\text{H}$

的伸缩振动,说明羟基没有和丙烯酰氯发生反应,这与预想的一致,丙烯酰氯发生了在氨基氮上的选择性酰化反应。



1—阿维菌素;2—化学接枝后的酰化产物

图2 甲胺基阿维菌素和化学接枝后酰化产物的红外图谱对比

甲胺基阿维菌素属于大环内酯类,在大环内酯的<sup>1</sup>H-NMR谱图中烯氢裂分峰在 $\delta = 6$ 以下出现,产物丙烯酰基上端烯氢的裂分出现在 $\delta = 6 \sim 7$ 。甲胺基阿维菌素在 $\delta = 6 \sim 7$ 之间没有峰的裂分,说明没有丙烯酰基,而在产物<sup>1</sup>H-NMR中 $\delta = 6 \sim 7$ 之间出现了氢的裂分。

#### 2.4 甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子结构及粒径分析

甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子的红外光谱图显示,环的振动吸收峰都存在,在反应过程中通过控制反应条件使得大环内酯中的环内双键没有参与反应, $3438.88\text{ cm}^{-1}$ 处为羟基的吸收峰,而甲胺基阿维菌素中的羟基也没有被破坏掉, $1620\text{ cm}^{-1}$ 附近 $\text{C}=\text{C}$ 的特征吸收峰消失,得到了预期的化合物结构。其红外谱图如图3所示。

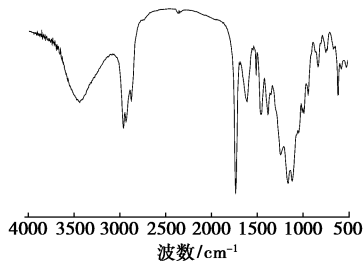
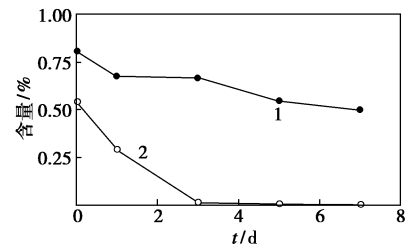


图3 甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子红外谱图

用马尔文3000HSA型粒径分布测定仪测出粒子的数均粒径和半峰宽,数均粒径为 $37.2\text{ nm}$ ,半峰宽为 $11.4\text{ nm}$ 。

#### 2.5 甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子光稳定性实验

对合成的甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子作紫外光照实验,通过高效液相色谱法进行含量的测定,结果如图4。甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子,其光稳定性明显增强。



1—试样;2—商品

图4 甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子紫外光照实验分解率图

#### 2.6 药效实验

室内毒力实验以传统1%甲维盐乳油作对照。采用浸虫浸叶处理方法,在甘蓝叶片上对3龄末生长健壮的小菜蛾进行实验,稀释1000倍及3000倍,72 h防效,实验结果见表2。结果显示与传统1%甲维盐乳油相比较,笔者制得的1%甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子对光的稳定性较好,在72 h后对小菜蛾仍具有一定的防效作用。

表2 1%甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子等药剂对小菜蛾胃毒毒力测定结果

药剂	稀释倍数	校正死亡率/%		
		24 h	48 h	72 h
1%甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子	1000	71.1	86.7	100
1%甲胺基阿维菌素键合聚丙烯酸酯纳米粒子	3000	68.9	84.4	100
1%甲维盐乳油	1000	62.2	77.8	88.9
1%甲维盐乳油	3000	60.0	73.3	82.2

注:虫教基数为45只。

#### 参考文献

- [1] Merck & Co Inc. (Rahway, NJ). 4'-Keto- and 4"-amino-4"-deoxy avermectin compounds and substituted amino derivatives thereof: US, 4427663[P]. 1984-01-24.
- [2] 台立民,刘冬雪,沈永嘉.化学型农药缓释剂[J].农药,2000,39(6):4-13.
- [3] Mushtaq M, Chukwudebe A C, Wrzesinski C, et al. Photodegradation of emamectin benzoate in aqueous solutions[J]. J Agric Food Chem, 1998, 46:1181-1191. ■