

稳定同位素标记 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的合成及表征

汪榕, 郭会, 陈武炼

(上海安谱实验科技股份有限公司, 上海 201600)

摘要: 为建立一种合成稳定同位素标记的 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的新方法用于同位素内标, 本研究以氘代邻二氯苯为原料, 经催化硼化、碘化、Suzuki 偶联共三步反应得到稳定同位素氘标记的 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆(PCB 77-D₆)。结果表明, 以氘代邻二氯苯计, 本合成路线总收率为 72.85%。通过核磁共振氢谱 (¹H-NMR)、气相-质谱 (GC-MS) 和气相色谱 (GC) 等表征确认其结构, 所得产品化学纯度为 99.54%, 同位素丰度为 98.38 atom%D, 可作为同位素内标用于多氯联苯的定性、定量检测。

关键词: 多氯联苯; 稳定同位素标记; 同位素内标

中图分类号: TL99;O628.1

文献标志码: A

文章编号: 1000-7512(2025)02-0185-06

doi: 10.7538/tws.2024.youxian.057

Synthesis and Characterization of Stable Isotope Labeled 3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl-D₆

WANG Rong, GUO Hui, CHEN Wulian

(Anpel Laboratory Technologies (Shanghai) Inc., Shanghai 201600, China)

Abstract: A new synthetic method of the stable isotope labeled 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆ was investigated. The synthesis of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆ is based on 1,2-dichlorobenzene-D₄ as the labeling precursor through three steps of catalyzed borylation, iodination, Suzuki coupling reaction. According to the amount of 1,2-dichlorobenzene-D₄, the yield of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆ was 72.85%. The structure of the target product was characterized by ¹H-NMR, gas-mass spectrometry and gas chromatography. The chemical purity of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆ was 99.54%, and the abundance of deuterium isotope was 98.38 atom%D. It can be used as the isotope internal standard for the determination of polychlorinated biphenyls.

Key words: polychlorinated biphenyls; stable isotope labeling; isotope internal standard

多氯联苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs) 是一类有毒的环境污染物, 属于持续性有机污染物。广泛应用于增塑剂、变压器、填缝建筑

材料等, 其工业生产在二十世纪七十年代被大多数国家禁止。联合国环境规划署于 2001 年 5 月制定了《关于持久性有机污染物的斯德哥尔

收稿日期: 2024-04-30; 修回日期: 2024-07-05

基金项目: 基础科研条件与重大科学仪器设备研发重点专项 (2021YFF0701902); 上海市 2021 年度“科技创新行动计划”启明星项目 (21QB1400800)

通信作者: 陈武炼

摩公约》, 尽管大多数国家已经禁止生产多氯联苯, 但因其高稳定性所以导致其极难降解, 在环境中生物链中不断积累, 对人类健康和生态系统造成威胁^[1-3]。长期接触多氯联苯类化合物会导致糖尿病^[4]、心血管疾病、神经系统疾病、癌症以及生殖系统疾病、内分泌紊乱等^[5-8]。

因此, 建立快速高效的检测方法具有重要意义, 其检测方法主要有气相色谱法, 气相色谱质谱联用法、同位素稀释-高分辨质谱法^[9-12]。同位素内标法是以相应的同位素标记化合物为内标物, 常用的有¹⁵N、¹³C、D等标记, 可消除仪器信号及前处理工艺导致干扰影响, 准确度高, 精密度高^[13]。

目前我国大量缺乏多氯联苯的同位素标准样品, 在其检测方面相对落后, 且现阶段少有文献报道稳定同位素标记多氯联苯的合成, 尽管有一些报道涉及氯苯的氘化, 但通常选择性低且氘代率低。Bergman^[14]利用改进的Ullmann反应合成了五种¹⁴C标记的多氯联苯。Somoano等^[15]合成³⁷Cl标记的12种多氯联苯并将其应用于同位素稀释质谱以测定固体样品中的多氯联苯。Xiang等^[16]报道了碱催化多氯联苯的直接氢/氘交换法, 氘化主要发生在氯取代基的邻位, 氘同位素丰度从12%~99%不等, 难以作为

同位素内标使用。

本研究以邻二氯苯-D₄为原料, 铱催化硼化得3,4-二氯苯硼酸频哪醇酯-D₃, 碘化得3,4-二氯碘苯-D₃, 两者通过Suzuki偶联反应得到稳定同位素氘标记的3,3',4,4'-四氯联苯-D₆(PCB 77-D₆), 作为同位素内标用于多氯联苯的定性、定量检测。

1 仪器与试剂

S10-3型恒温磁力搅拌器: 上海司乐仪器; 400 MHz型核磁共振仪: 德国Bruker; Trace 1300型气相色谱仪: 美国Thermo Fisher; ISQ7000型气质联用仪: 美国Thermo Fisher。

氘代邻二氯苯: 同位素丰度>99 atom%D, 安耐吉化学; 甲氧基(环辛二烯)合铱二聚体([Ir(cod)OMe]₂)、4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶: 毕得医药; 双(频哪醇合)二硼、碘化亚铜、碘化钾、1,10-菲罗啉、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、碳酸钠、无水硫酸钠、1,4-二氧六环、无水四氢呋喃、硅胶(柱层析用, 60 Å, 60~200 μm, 500 m²/g): 上海安谱实验科技股份有限公司提供。

2 实验方法

3,3',4,4'-四氯联苯-D₆的具体合成路线示于图1。

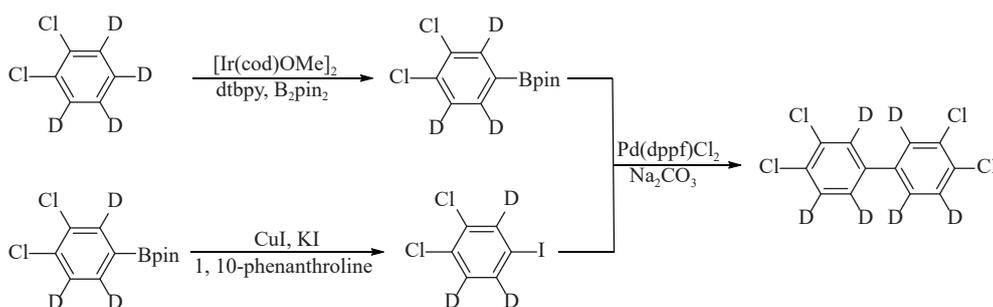


图1 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆的合成路线

Fig.1 Synthetic route of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆

2.1 3,4-二氯苯硼酸频哪醇酯-D₃的合成

在100 mL封管中, 依次加入氘代邻二氯苯(5 g, 33.11 mmol), [Ir(cod)OMe]₂(10.97 mg, 16.55 μmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶(8.89 mg, 33.11 μmol), 双(频哪醇合)二硼(4.20 g, 16.55 mmol), 15 mL干燥四氢呋喃作溶剂, 氮气气氛下, 加热至80 °C反应48 h。TLC监测反应(展开剂: 正己烷)。降至室温, 乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液浓缩,

加硅胶旋干, 柱层析提纯(*V*_{正己烷}:*V*_{乙酸乙酯}=50:1), 减压浓缩可得纯产物, 7.49 g, 无色油状, 产率81.97%。

2.2 3,4-二氯碘苯-D₃的合成

取100 mL封管, 3,4-二氯苯硼酸频那醇酯-D₃(3.00 g, 10.87 mmol)用40 mL甲醇溶解, 加入碘化亚铜(414.06 mg, 2.17 mmol), 1,10-菲罗啉(783.58 mg, 4.35 mmol), 碘化钾(5.41 g, 32.61 mmol),

室温搅拌下加 7 mL 水, 密封在空气中, 80 °C 加热反应 6 h, TLC 监测反应(展开剂: 正己烷)。降至室温, 抽滤, 乙酸乙酯冲洗滤饼, 旋去有机溶剂, 乙酸乙酯萃取三次(20 mL×3), 无水硫酸钠干燥有机相, 减压过滤, 浓缩, 直接投入下一步。

2.3 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆的合成

取 250 mL 三颈烧瓶, 依次加入 3,4-二氯碘苯-D₃ 粗品和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯(397.79 mg, 0.54 mmol), 100 mL 1,4-二氧六环溶剂溶解, 然后加入碳酸钠水溶液(2 mol/L, 21.75 mmol)。氮气保护, 将反应混合物置于 105 °C 油浴中, 缓慢滴加 3,4-二氯苯硼酸频哪醇酯-D₃(3.60 g, 13.05 mmol)的乙醇(20 mL)溶液。回流 4 h, TLC 监测原料 3,4-二氯碘苯-D₃ 反应完全(展开剂: 正己烷)。降至室温, 用少量乙酸乙酯稀释反应液, 减压过滤, 滤液水洗三次, 乙酸乙酯萃取水层(50 mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压过滤, 浓缩, 柱层析(洗脱剂: 正己烷)提纯, 白色固体, 2.88 g, 产率 88.88%, 气相色谱纯度为

99.54%, 测试条件: 色谱柱: CD-5 气相毛细管色谱柱(30 m×0.32 mm×0.25 μm, 固定相: 聚(5% 二苯基/95% 二甲基)硅氧烷); 检测器: FID, 温度 280 °C; 进样口温度: 250 °C; 柱流速: 5 mL/min; 柱温: 初始温度 60 °C 保持 1 min, 以 20 °C/min 的速率从 60 °C 升高至 220 °C 并保持 1 min, 随后以 5 °C/min 的速率升至 280 °C 并保持 10 min。同位素丰度为 98.38 atom%D。

3 结果与讨论

3.1 逆合成

本研究通过逆合成分析设计了 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的逆合成路线(图 2)。3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 由 3,4-二氯苯硼酸频哪醇酯-D₃ 和 3,4-二氯碘苯-D₃ 经 Suzuki 偶联反应得到, 3,4-二氯碘苯-D₃ 由 3,4-二氯苯硼酸频哪醇酯-D₃ 碘代反应得到, 3,4-二氯苯硼酸频哪醇酯-D₃ 由邻二氯苯-D₄ 通过硼化反应得到。因此, 通过逆合成分析可知, 以邻二氯苯-D₄ 为起始原料, 可以合成得到 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆。

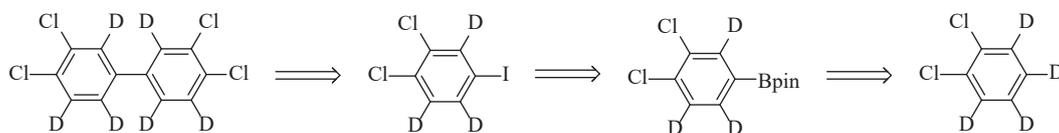


图 2 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的逆合成路线

Fig.2 Retrosynthetic analysis of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆

3.2 产物合成

以氘代邻二氯苯为原料, 可进行卤代反应, 但易生成一卤代物和二卤代物的混合物, 目标产物 3,4-二氯碘/溴苯收率中等且难以提纯^[17-18]。本研究以 [Ir(cod)OMe]₂ 和 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶催化 C-H 硼化, 其区域选择性是基于空间效应, 邻二氯苯的硼化发生在 4 位, 生成 3,4-二氯苯硼酸频哪醇酯-D₃^[19-20]。将芳基硼化物转化为碘化物, 以碘化钾作碘源, 在碘化亚铜催化下, 以 1,10-菲罗啉作配体, 合成 3,4-二氯碘苯-D₃, 萃取处理后得到产物和微量原料的混合物, 直接用于下一步反应。3,4-二氯苯硼酸频哪醇酯-D₃ 和 3,4-二氯碘苯-D₃ 在 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯催化下, 碳酸钠作碱, 发生 Suzuki 偶联反应得到 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆, 以氘代邻二氯苯计算, 收率为 72.85%。

3.3 结构表征

3.3.1 核磁氢谱表征 3,3',4,4'-四氯联苯和 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ ¹H-NMR 对比谱图示于图 3。

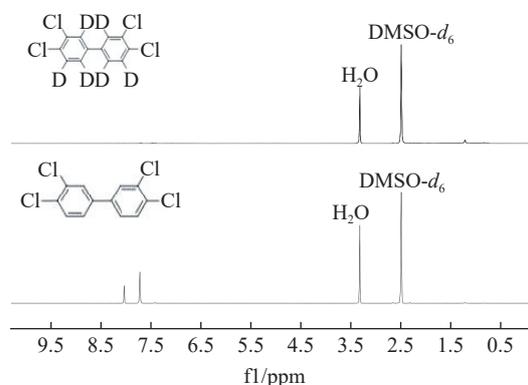


图 3 3,3',4,4'-四氯联苯和 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的 ¹H-NMR 谱图

Fig.3 ¹H-NMR spectra of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl and 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆

从图3中可以看出,化学位移 8.05 (s, 2H), 7.74 (d, $J=1.2$ Hz, 4H) 处的吸收峰均消失,证明 3,3',4,4'-四氯联苯苯环上的 6 个氢全部被氘取代,目标产物的结构为 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆。

3.3.2 气相纯度测试 对 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 进行气相色谱纯度测试,测试结果示于图4,可知 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的气相色谱纯度为 99.54%。与标准品 3,3',4,4'-四氯联苯的气相色谱图5对比,可知气相出峰时间一致,目标产物确为 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆。

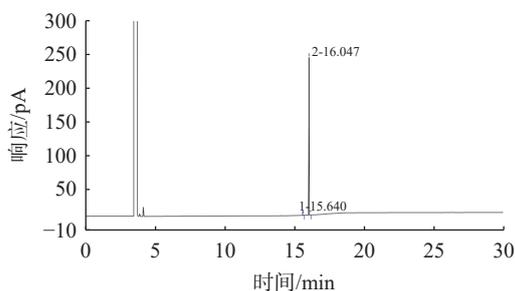


图4 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的气相色谱谱图

Fig.4 GC spectrum of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆

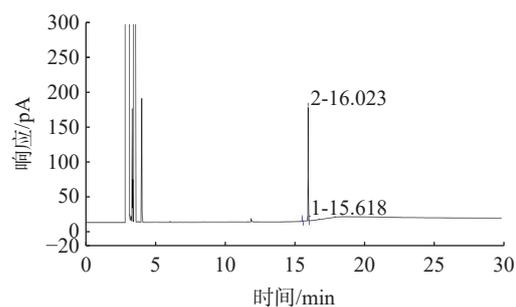


图5 3,3',4,4'-四氯联苯的气相色谱谱图

Fig.5 GC spectrum of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl

3.3.3 GC-MS 表征及氘同位素丰度 对 3,3',4,4'-四氯联苯和 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 进行 GC-MS 表征,结果示于图6和图7,可以看到质谱图中出现了 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的分子离子峰 $m/z=298.0$ ($C_{12}D_6Cl_4, [M]^+$), 与 3,3',4,4'-四氯联苯相比,分子量增加 6,从以上结果可以进一步确认所得到的目标产物为 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆。用“质量簇分类”^[21-22] 计算得 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的氘同位素丰度为 98.38 atom%D, 未出现同位素丰度明显稀释现象。

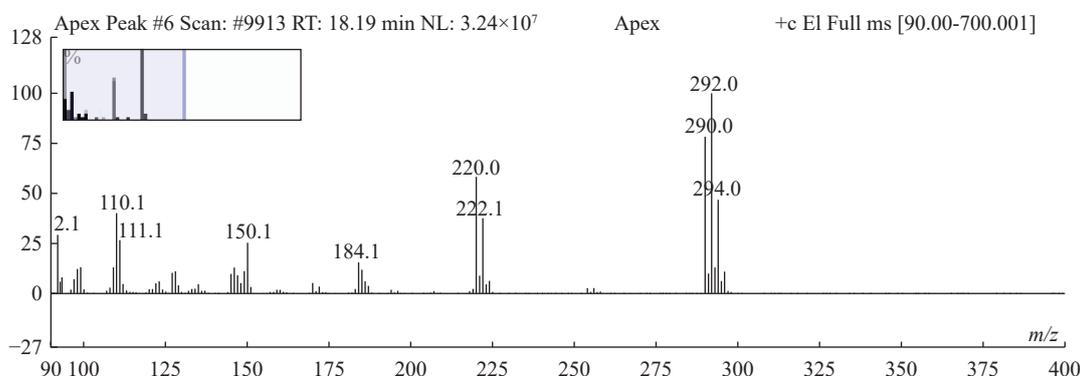


图6 3,3',4,4'-四氯联苯的 GC-MS 谱图

Fig.6 GC-MS spectrum of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl

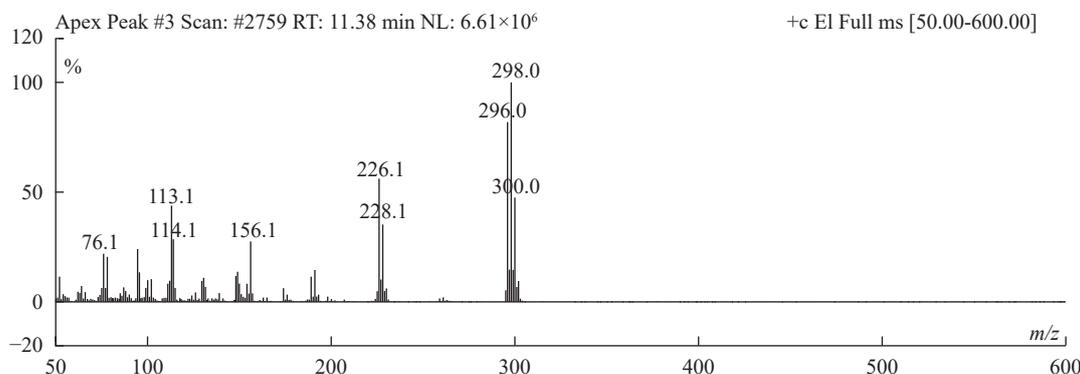


图7 3,3',4,4'-四氯联苯-D₆ 的 GC-MS 谱图

Fig.7 GC-MS spectrum of 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl-D₆

4 结论

以氘代邻二氯苯为原料,经三步反应合成3,3',4,4'-四氯联苯-D₆,通过NMR,GC-MS,GC确认其结构。以氘代邻二氯苯计,本合成路线总收率为72.85%,收率优良且易于提纯,产物未出现同位素丰度明显稀释现象,所得产品化学纯度及氘同位素丰度均高于98.00%,可作为同位素内标用于多氯联苯的定性、定量检测。

参考文献:

- [1] 魏晋飞,赵霞,景凌云,等. 环境中多氯联苯(PCBs)的污染现状、处理方法及研究展望[J]. 应用化工, 2019, 48(8): 1908-1913.
Wei Jinfei, Zhao Xia, Jing Lingyun, et al. Polychlorinated biphenyls (PCBs) pollution status, processing methods and research prospects in the environment[J]. Applied Chemical Industry, 2019, 48(8): 1908-1913 (in Chinese).
- [2] 任仁.《斯德哥尔摩公约》禁用的12种持久性有机污染物[J]. 大学化学, 2003, 18(3): 37-41.
Ren Ren. 12 persistent organic pollutants controlled by the Stockholm convention[J]. University Chemistry, 2003, 18(3): 37-41 (in Chinese).
- [3] 毕新慧,徐晓白. 多氯联苯的环境行为[J]. 化学进展, 2000, 12(2): 152-160.
Bi Xinhui, Xu Xiaobai. Behaviors of PCBs in environment[J]. Progress in Chemistry, 2000, 12(2): 152-160 (in Chinese).
- [4] 蒋春霞,徐勇. 多氯联苯与2型糖尿病关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(29): 3624-3628.
Jiang Chunxia, Xu Yong. Research progress of the relationship between type 2 diabetes and polychlorinated biphenyls[J]. Chinese General Practice, 2016, 19(29): 3624-3628 (in Chinese).
- [5] Szczęsna D, Wiczorek K, Jurewicz J. An exposure to endocrine active persistent pollutants and endometriosis—a review of current epidemiological studies[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2023, 30(6): 13974-13993.
- [6] Erickson M D, Kaley R G. Applications of polychlorinated biphenyls[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2011, 18(2): 135-151.
- [7] Zarerad E, Niksalehi K, Armandeh M, et al. Polychlorinated biphenyls: a review of recent updates on food safety and environmental monitoring, health and toxicological implications, and analysis[J]. Mini Rev Med Chem, 2023, 23(13): 1390-1411.
- [8] 彭艳超,黄根华,孙敏. 多氯联苯对人体危害的研究[J]. 中国新技术新产品, 2010(3): 23-24.
Peng Yanchao, Huang Genhua, Sun Min. Study on the harm of polychlorinated biphenyls to human body[J]. China New Technologies and Products, 2010(3): 23-24 (in Chinese).
- [9] 陈瑾然. 多氯联苯检测技术的研究进展[J]. 皮革制作与环保科技, 2023, 4(15): 137-139.
Chen Jinran. Research on the detection technology of polychlorinated biphenyls[J]. Leather Manufacture and Environmental Technology, 2023, 4(15): 137-139 (in Chinese).
- [10] 中华人民共和国环境保护部. HJ 715—2014 水质 多氯联苯的测定 气相色谱-质谱法[S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2015.
- [11] 国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化委员会. GB/T 28643—2012 饲料中二噁英及二噁英类多氯联苯的测定 同位素稀释-高分辨气相色谱/高分辨质谱法[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [12] 马腾达,王慧玲,周凤霞. 多氯联苯在食品检测中的研究新进展[J]. 吉林农业, 2018(6): 51.
- [13] 徐仲杰,张雨,雷雯,等. 稳定同位素标记化合物在我国分析检测领域中的应用进展[J]. 肥料与健康, 2021, 48(5): 5-11.
Xu Zhongjie, Zhang Yu, Lei Wen, et al. Application progress of stable isotope labeled compounds in analysis and detection field in China[J]. Fertilizer & Health, 2021, 48(5): 5-11 (in Chinese).
- [14] Bergman Å, Nilsson A, Riego J, et al. Synthesis of ¹⁴C-labelled and unlabelled coplanar polychlorinated biphenyls (PCBs)[J]. Acta Chemica Scandinavica, 1990, 44: 1071-1076.
- [15] Somoano-Blanco L, Rodriguez-Gonzalez P, García Fonseca S, et al. Determination of polychlorinated biphenyls in solid samples by isotope dilution mass spectrometry using ³⁷Cl-labeled analogues[J]. Analytical Chemistry, 2015, 87(15): 7840-7847.
- [16] Xiang Z, Huang S, Zhao L L, et al. Base-catalyzed H/D exchange of polychlorinated biphenyls[J]. Tetrahedron Letters, 2022, 110: 154200.
- [17] 汪榕,郭会,陈武炼. 多氯联苯标准品的制备方法: CN202211582988.8[P]. 2023-03-28.
- [18] 张洪奎,陈明德,郭奇珍. DCPTA的合成研究[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 1995, 34(4): 588-590.
Zhang Hongkui, Chen Mingde, Guo Qizhen. Studies on

- synthesis of DCPTA[J]. *Journal of Xiamen University (Natural Science)*, 1995, 34(4): 588-590. (in Chinese).
- [19] Partridge B M, Hartwig J F. Sterically controlled iodination of arenes via iridium-catalyzed C-H borylation[J]. *Org Lett*, 2013, 15(1): 140-143.
- [20] Mkhaldid I A I, Barnard J H, Marder T B, et al. C-H activation for the construction of C-B bonds[J]. *Chemical Reviews*, 2010, 110(2): 890-931.
- [21] 中华人民共和国工业和信息化部. HG/T 5170—2017 稳定同位素氘标记试剂卤代苯的同位素丰度测定 气相色谱-质谱联用法[S]. 北京: 化工出版社, 2017.
- [22] 雷雯, 侯捷, 杜晓宁, 等. 气相色谱-质谱联用测定氘标记卤代苯及其衍生物的同位素丰度[J]. *化学试剂*, 2015, 37(10): 903-907.
- Lei Wen, Hou Jie, Du Xiaoning, et al. Isotope abundance detection of deuterium labeled halogenobenzene and its derivatives by GC-MS[J]. *Chemical Reagents*, 2015, 37(10): 903-907 (in Chinese).