



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111440041 B

(45) 授权公告日 2021.03.05

(21) 申请号 202010422614.4	C07C 15/06 (2006.01)
(22) 申请日 2020.05.19	C07B 59/00 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 111440041 A	(56) 对比文件 CN 104478881 A, 2015.04.01 WO 2017008815 A1, 2017.01.19 CN 109265304 A, 2019.01.25 CN 107353176 A, 2017.11.17 Ch. Jonas和G. Möbius.《High enrichment of heavy water and NMR-solvents to $\geq$ 99.95 at. % deuterium》.《Isotopenpraxis》.1987, 第 23卷(第7期), 第245-248页.
(43) 申请公布日 2020.07.24	
(73) 专利权人 北京理工大学 地址 100081 北京市海淀区中关村南大街5号	审查员 吴相国
(72) 发明人 刘吉平 方祝青 韩佳	
(74) 专利代理机构 北京正阳理工知识产权代理 事务所(普通合伙) 11639 代理人 邬晓楠	
(51) Int.Cl. C07C 1/26 (2006.01) C07C 7/00 (2006.01)	权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称  
    一种甲苯-d8的合成方法

(57) 摘要

本发明涉及一种甲苯-d8的合成方法,属于氘代化合物的合成技术。将五卤代甲苯缓慢加入到溶剂中,制得澄清溶液A;将溶液A转移至高压釜中,在氮气保护的条件下将氘代试剂缓慢加入到步骤一的溶液中,在加入催化剂B,得到混合液C,过滤、滴加去离子水后得到滤液D;分馏后在加入重水以及催化剂F以及沸石,最后对溶液进行分馏,接取110℃馏分,得到甲苯-d8。该方法将苯环上的卤氘交换反应与甲基上的氢氘交换反应分步进行,有利于氘代反应完全进行,所得产品氘代率高;催化剂的使用减少了氘代试剂的用量,降低了生产成本,能有效打破国内市场对进口的依赖。

1. 一种甲苯-d8的制备方法,其特征在于:包括如下步骤:

步骤一、在室温环境中将五卤代甲苯缓慢加入到溶剂中,其中五卤代甲苯与溶剂的质量比为1:(80~100),以200~300rpm的速率进行搅拌,搅拌0.5~1小时后,得到澄清溶液A;

步骤二、将步骤一得到的澄清溶液A转移至高压釜中,在氮气保护的条件下将氘代试剂缓慢加入到步骤一的溶液中,所述氘代试剂与五卤代甲苯的摩尔比为(2~12):1,加入过程中维持溶液温度不高于25℃,待氘代试剂加入完毕后,向混合液中加入催化剂B,所述五卤代甲苯与催化剂B的质量比为(5~15):1,待溶液中无气泡冒出后,密封反应体系,检验装置气密性,随后用氘气置换釜内气体,置换3~5次后,向高压釜内充入氘气,当釜内压力达到1~3MPa时关闭进气阀,并以400~600rpm的速率进行搅拌并升温至35~70℃,保温12~24小时后,停止搅拌并自然冷却至室温,得到混合液C;

步骤三、将步骤二得到的混合液C过滤,将滤液转移至容器中并置于-5~0℃的高精度中温循环浴中,在通风干燥环境中,通过恒压滴液漏斗以3~9mL/min的速率向滤液中缓慢滴加不高于5℃去离子水,当无气泡产生后停止滴加,在氮气保护下过滤,得到滤液D;

步骤四、将滤液D转移至新容器中并置于25~30℃的高精度恒温槽中,加入3~5粒沸石,对溶液进行分馏,接取110.3℃馏分E;

步骤五、将馏分E转移至高压反应釜中,向其中加入重水以及催化剂F,其中重水与馏分E的质量比为(10~15):1,馏分E与催化剂的质量比为(5~10):1,用氘气置换釜内空气后,密封高压反应釜,以400~700rpm速率开始搅拌,并升温至110~170℃,反应6~12小时后降温至25~30℃,过滤,得到滤液G;

步骤六、将滤液G转移至耐压装置中并置于25~30℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入3~5粒沸石,对溶液进行分馏,接取110℃馏分,得到甲苯-d8;

步骤一中溶剂为无水乙醚,无水四氢呋喃,无水二氯甲烷,无水氯仿,无水丙酮中的一种;

步骤二中催化剂B为钨碳催化剂,铂碳催化剂,雷尼镍催化剂中的一种;

步骤五中催化剂F为钨含量10%的钨碳催化剂或者铂含量10%的铂碳催化剂。

2. 如权利要求1所述方法,其特征在于:步骤一中五卤代甲苯为五氟甲苯、五氯甲苯、五溴甲苯或五碘甲苯。

3. 如权利要求1所述方法,其特征在于:步骤二中氘代试剂为氘化铝锂,氘化锂和硼氘化钠中的一种。

4. 如权利要求1所述方法,其特征在于:所有步骤均在干燥室内进行,干燥室内空气的相对湿度为5%~15%。

## 一种甲苯-d8的合成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种甲苯-d8的合成方法,属于氘代化合物的合成技术。

### 背景技术

[0002] 由于动力学同位素效应,氘代化合物在反应机理研究、合成过程中选择性的改变、先进功能材料的制备等方面发挥着重要的作用。特别在医药行业,由于氘的掺入在改变了药物的吸收、分布、药物毒理学性质的同时,保留了原来药物的药效并增长了药物的停留时间,因此引起了人们的广泛研究。自20世纪60年代第一次氘化生物活性分子以改善药物动力学特征以来,人们在氘标记药物的合成上投入了巨大的努力。由于甲苯在在药物合成中普遍应用,甲苯-d8的利用有望产生出具有较高治疗价值的新药。

[0003] 目前常用的氘掺入方法是金属催化法或酸/碱促进的H/D交换法,这种方法允许直接掺入氘,而不需要对起始材料进行预活化,也不需要大幅度改变分子结构。然而,传统的H/D交换存在一些缺点。首先,碳氢键通常很难被活化,为了获得高氘含量,往往需要多个交换过程。其次,均相贵金属催化剂活化碳氢键的方法受到催化剂合成的复杂性和高成本的限制;超临界氧化氘交换是近些年发展起来的用于制备氘化物的方法,其由于成本低、反应时间短、选择性氘化或过氘化不同有机化合物的可能性大、收率高而受到了许多关注。超临界氧化氘交换的应用可以通过调节温度和压力来调节超临界氧化氘的理化性质,从而进一步控制反应效率、反应速率和选择性。然而这种方法也存在明显的缺点,操作压力大温度高,在现有条件下不适合大规模的开发利用。目前国内的甲苯-d8主要来源于国外进口,其价格昂贵,且运输过程复杂,因此需要开发一种同位素利用率高,产品纯度高,操作简便的制备甲苯-d8的方法。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的是为了提供一种甲苯-d8的制备方法。该方法操作相对简单,同位素利用率高,产率相对较高,产品纯度高,实现了对甲苯-d8的制备,为工业上生产甲苯-d8提供了参考。

[0005] 本发明的目的是通过以下步骤实现的。

[0006] 一种甲苯-d8的制备方法,包括如下步骤:

[0007] 步骤一、在室温环境中将五卤代甲苯缓慢加入到溶剂中,其中五卤代甲苯与溶剂的质量比为1:(80~100),以200~300rpm的速率进行搅拌,搅拌0.5~1小时后,得到澄清溶液A;

[0008] 步骤二、将步骤一得到的澄清溶液A转移至高压釜中,在氮气保护的条件下将氘代试剂缓慢加入到步骤一的溶液中,所述氘代试剂与五卤代甲苯的摩尔比为(2~12):1,加入过程中维持溶液温度不高于25℃,待氘代试剂加入完毕后,向混合液中加入催化剂B,所述五卤代甲苯与催化剂B的质量比为(5~15):1,待溶液中无气泡冒出后,密封反应体系,检验装置气密性,随后用氘气置换釜内气体,置换3~5次后,向高压釜内充入氘气,当釜内压力

达到1~3MPa时关闭进气阀,并以400~600rpm的速率进行搅拌并升温至35~70℃,保温12~24小时后,停止搅拌并自然冷却至室温,得到混合液C;

[0009] 步骤三、将步骤二得到的混合液C过滤,将滤液转移至容器中并置于-5~0℃的高精度中温循环浴中,在通风干燥环境中,通过恒压滴液漏斗以3~9mL/min的速率向滤液中缓慢滴加不高于5℃去离子水,当无气泡产生后停止滴加,在氮气保护下过滤,得到滤液D;

[0010] 步骤四、将滤液D转移至新容器中并置于25~30℃的高精度恒温槽中,加入3~5粒沸石,对溶液进行分馏,接取110.3℃馏分E;

[0011] 步骤五、将馏分E转移至高压反应釜中,向其中加入重水以及催化剂F,其中重水与馏分E的质量比为(10~15):1,馏分E与催化剂的质量比为(5~10):1,用氘气置换釜内空气后,密封高压反应釜,以400~700rpm速率开始搅拌,并升温至110~170℃,反应6~12小时后降温至25~30℃,过滤,得到滤液G;

[0012] 步骤六、将滤液G转移至耐压装置中并置于25~30℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入3~5粒沸石,对溶液进行分馏,接取110℃馏分,得到甲苯-d8。

[0013] 步骤一中五卤代甲苯为五氟甲苯,五氯甲苯,五溴甲苯,五碘甲苯中的一种。

[0014] 步骤一中溶剂为无水乙醚,无水四氢呋喃,无水二氯甲烷,无水氯仿,无水丙酮中的一种。

[0015] 步骤二中氘代试剂为氘化铝锂,氘化锂和硼氘化钠中的一种。

[0016] 步骤二中催化剂B为钨碳催化剂(钨含量10%),铂碳催化剂(铂含量10%),雷尼镍催化剂中的一种。

[0017] 步骤五中催化剂F为钨碳催化剂(钨含量10%),铂碳催化剂(铂含量10%)中的一种。

[0018] 所有步骤均在干燥室内进行,干燥室内空气的相对湿度为5%~15%。

[0019] 有益效果

[0020] (1) 本发明的一种甲苯-d8的制备方法,该方法将苯环上的卤氘交换反应与甲基上的氢氘交换反应分步进行,有利于氘代反应完全进行,所得产品氘代率高;

[0021] (2) 催化剂的使用减少了氘代试剂的用量,降低了生产成本,能有效打破国内市场对进口的依赖。

## 具体实施方式

[0022] 下面结合实施例对本发明的内容作进一步描述。

[0023] 实施例1

[0024] 在干燥的室温环境中将13.2g五氯甲苯缓慢加入到1150g无水乙醚中,以250rpm的速率进行搅拌,搅拌0.6小时后,得到澄清溶液A;将澄清溶液A转移至容积为3000mL的高压釜中,在氮气保护的条件下将8.7g氘化铝锂缓慢加入到澄清溶液A中,加入过程中维持溶液温度不高于25℃,待氘化铝锂加入完毕后,向混合液中加入1.3g钨碳催化剂,待溶液中无气泡冒出后,密封反应体系,检验装置气密性,随后用氘气置换釜内气体,置换3次后,向高压釜内充入氘气,当釜内压力达到1MPa时关闭进气阀,并以600rpm的速率进行搅拌并升温至45℃,保温24小时后,停止搅拌并自然冷却至室温;过滤,将滤液转移至容积为3000mL的三口耐压装置中并置于-5℃的高精度中温循环浴中,在通风干燥环境中,通过恒压滴液漏斗

以3mL/min的速率向滤液中缓慢滴加5℃去离子水,当无气泡产生后停止滴加,在氮气保护下过滤,得到滤液D;将滤液D转移至容积为3000mL三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率将溶液缓慢加热至125℃,接取110.3℃馏分E;将3.6g馏分E转移至高压反应釜中,向其中加入40g重水以及0.4g钨碳催化剂,用氩气置换釜内空气后,密封高压反应釜,以700rpm速率开始搅拌,并升温至120℃,反应12小时后降温至25℃,过滤,得到滤液G;将滤液G转移至三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率对溶液升温,接取110℃馏分,得到3.12g甲苯-d8,氩代率为99.1%,产率为62.4%。

#### [0025] 实施例2

[0026] 在干燥的室温环境中将29.1g五氯甲苯缓慢加入到2800g无水乙醚中,以300rpm的速率进行搅拌,搅拌0.5小时后,得到澄清溶液A;将澄清溶液A转移至容积为6000mL的高压釜中,在氮气保护的条件下将13.1g氩化锂缓慢加入到澄清溶液A中,加入过程中维持溶液温度不高于25℃,待氩化锂加入完毕后,向混合液中加入2.9g钨碳催化剂,待溶液中无气泡冒出后,密封反应体系,检验装置气密性,随后用氩气置换釜内气体,置换3次后,向高压釜内充入氩气,当釜内压力达到1.5MPa时关闭进气阀,并以600rpm的速率进行搅拌并升温至55℃,保温24小时后,停止搅拌并自然冷却至室温;过滤,将滤液转移至容积为6000mL的三口耐压装置中并置于-5℃的高精度中温循环浴中,在通风干燥环境中,通过恒压滴液漏斗以4mL/min的速率向滤液中缓慢滴加5℃去离子水,当无气泡产生后停止滴加,在氮气保护下过滤,得到滤液D;将滤液D转移至容积为6000mL的三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率将溶液缓慢加热至125℃,接取110.3℃馏分E;将6.5g馏分E转移至高压反应釜中,向其中加入70g重水以及0.7g钨碳催化剂,用氩气置换釜内空气后,密封高压反应釜,以700rpm速率开始搅拌,并升温至140℃,反应12小时后降温至25℃,过滤,得到滤液G;将滤液G转移至三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率对溶液升温,接取110℃馏分,得到5.9g甲苯-d8,氩代率为99.2%,产率为53.7%。

#### [0027] 实施例3

[0028] 在干燥的室温环境中将43.8g五溴甲苯缓慢加入到4000g无水四氢呋喃中,以300rpm的速率进行搅拌,搅拌1小时后,得到澄清溶液A;将澄清溶液A转移至容积为10L的高压釜中,在氮气保护的条件下将19.2g硼氩化钠缓慢加入到澄清溶液A中,加入过程中维持溶液温度不高于25℃,待硼氩化钠加入完毕后,向混合液中加入4.4g钨碳催化剂,待溶液中无气泡冒出后,密封反应体系,检验装置气密性,随后用氩气置换釜内气体,置换3次后,向高压釜内充入氩气,当釜内压力达到2.5MPa时关闭进气阀,并以550rpm的速率进行搅拌并升温至65℃,保温24小时后,停止搅拌并自然冷却至室温;过滤,将滤液转移至容积为10L的三口耐压装置中并置于-5℃的高精度中温循环浴中,在通风干燥环境中,通过恒压滴液漏斗以4mL/min的速率向滤液中缓慢滴加5℃去离子水,当无气泡产生后停止滴加,在氮气保护下过滤,得到滤液D;将滤液D转移至容积为10L的三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率将溶液缓慢加热至125℃,接取110.3℃馏分E;将7.1g馏分E转移至高压反应釜中,向其中加入75g重水以及0.75g钨碳催化剂,用氩气置换釜内空气后,密封高压反应釜,以700rpm速率开始搅拌,并升

温至150℃,反应11小时后降温至25℃,过滤,得到滤液G;将滤液G转移至三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率对溶液升温,接取110℃馏分,得到7.1g甲苯-d8,氘代率为99.7%,产率为78.8%。

#### [0029] 实施例4

[0030] 在干燥的室温环境中将58.4g五溴甲苯缓慢加入到6000g无水四氢呋喃中,以250rpm的速率进行搅拌,搅拌1小时后,得到澄清溶液A;将澄清溶液A转移至容积为12L的高压釜中,在氮气保护的条件下将27.3g氘化铝锂缓慢加入到澄清溶液A中,加入过程中维持溶液温度不高于25℃,待氘化铝锂加入完毕后,向混合液中加入6.0g铂碳催化剂,待溶液中无气泡冒出后,密封反应体系,检验装置气密性,随后用氘气置换釜内气体,置换3次后,向高压釜内充入氘气,当釜内压力达到2.5MPa时关闭进气阀,并以600rpm的速率进行搅拌并升温至65℃,保温24小时后,停止搅拌并自然冷却至室温;过滤,将滤液转移至容积为12L的三口耐压装置中并置于-5℃的高精度中温循环浴中,在通风干燥环境中,通过恒压滴液漏斗以4mL/min的速率向滤液中缓慢滴加5℃去离子水,当无气泡产生后停止滴加,在氮气保护下过滤,得到滤液D;将滤液D转移至容积为12L的三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率将溶液缓慢加热至125℃,接取110.3℃馏分E;将8.6g馏分E转移至高压反应釜中,向其中加入90g重水以及0.8g钯碳催化剂,用氘气置换釜内空气后,密封高压反应釜,以700rpm速率开始搅拌,并升温至160℃,反应10小时后降温至25℃,过滤,得到滤液G;将滤液G转移至三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率对溶液升温,接取110℃馏分,得到8.2g甲苯-d8,氘代率为99.6%,产率为68.3%。

#### [0031] 实施例5

[0032] 在干燥的室温环境中将21.8g五氟甲苯缓慢加入到2500g无水四氢呋喃中,以250rpm的速率进行搅拌,搅拌1小时后,得到澄清溶液A;将澄清溶液A转移至容积为6L的高压釜中,在氮气保护的条件下将74.1g氘化铝锂缓慢加入到澄清溶液A中,加入过程中维持溶液温度不高于25℃,待氘化铝锂加入完毕后,向混合液中加入4g雷尼镍催化剂,待溶液中无气泡冒出后,密封反应体系,检验装置气密性,随后用氘气置换釜内气体,置换3次后,向高压釜内充入氘气,当釜内压力达到3MPa时关闭进气阀,并以600rpm的速率进行搅拌并升温至70℃,保温24小时后,停止搅拌并自然冷却至室温;过滤,将滤液转移至容积为6L的三口耐压装置中并置于-5℃的高精度中温循环浴中,在通风干燥环境中,通过恒压滴液漏斗以5mL/min的速率向滤液中缓慢滴加5℃去离子水,当无气泡产生后停止滴加,在氮气保护下过滤,得到滤液D;将滤液D转移至容积为6L的三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率将溶液缓慢加热至125℃,接取110.3℃馏分E;将7.2g馏分E转移至高压反应釜中,向其中加入80g重水以及0.8g钯碳催化剂,用氘气置换釜内空气后,密封高压反应釜,以700rpm速率开始搅拌,并升温至170℃,反应9小时后降温至25℃,过滤,得到滤液G;将滤液G转移至三口耐压装置中并置于25℃的高精度恒温槽中,向溶液中加入5粒沸石,对溶液进行分馏,以3℃/min的升温速率对溶液升温,接取110℃馏分,得到7.1g甲苯-d8,氘代率为99.6%,产率为59.2%。

[0033] 以上所述的具体描述,对发明的目的、技术方案和有益效果进行了进一步详细说明,所应理解的是,以上所述仅为本发明的具体实施例而已,并不用于限定本发明的保护范

围,凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。