



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106565600 A

(43)申请公布日 2017.04.19

(21)申请号 201610962748.9 *C07D 213/127*(2006.01)

(22)申请日 2016.10.28 *C07D 209/08*(2006.01)

(71)申请人 湖南大学 *C07D 277/64*(2006.01)

地址 410082 湖南省长沙市岳麓区麓山南路湖南大学化学化工学院1舍110室

*C07B 59/00*(2006.01)

(72)发明人 尹双凤 刘敏 陈铁桥

(51)Int.Cl.

*C07D 215/06*(2006.01)

*C07D 215/20*(2006.01)

*C07D 215/26*(2006.01)

*C07D 215/18*(2006.01)

*C07D 215/48*(2006.01)

*C07D 215/28*(2006.01)

*C07D 217/02*(2006.01)

*C07D 471/04*(2006.01)

*C07D 213/16*(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种氘代氮杂芳香化合物及其合成方法

(57)摘要

本发明提供了一种反应条件简单、高选择性、高氘代率制备氘代氮杂芳香化合物的合成方法。该方法在惰性气体氛围或空气氛围下进行,使用酸试剂为唯一催化剂,直接以氮杂芳香化合物与氘代试剂合成氘代氮杂芳香化合物。该方法不需配体、微波辐射、高压、有机反应溶剂等反应条件。底物廉价易得,在自然界中大量存在,不需要进行预官能团化且适应性较广,实验操作简单。同时该方法表现出良好的化学及区域选择性,能高效实现氮杂芳香化合物的氘代。该方法在有机合成、药物化学相关的同位素标记领域具有十分重要的应用前景。

1. 一种氘代氮杂芳香化合物的合成方法, 包含下述步骤:

取氮杂芳香化合物、氘代试剂、酸催化剂置于反应容器中, 混合; 在氮气、惰性气体或空气氛围下, 反应温度为 $40^{\circ}\text{C}\sim 130^{\circ}\text{C}$ , 持续搅拌反应 $0.5\text{h}\sim 24\text{h}$ ; 反应结束后冷却至室温, 用碱溶液洗涤, 然后用有机溶剂萃取, 干燥, 减压蒸馏除去萃取溶剂, 即得。

2. 根据权利要求1所述的氘代氮杂芳香化合物的合成方法, 其特征在于, 所述的氮杂芳香化合物是选自2-甲基喹啉、2,6-二甲基喹啉、2-甲基-6-甲氧基喹啉、2-甲基-8-甲氧基喹啉、2-甲基-6-氯喹啉、2-甲基-6-氟喹啉、2-甲基-6-溴喹啉、2-甲基-7-氯喹啉、2-甲基-6-硝基喹啉、2-甲基喹啉-6-甲酸甲酯、2-甲基-8-羟基喹啉、2-甲基-8-羟基喹啉、5,7-二氯-8-羟基喹啉、5-氯-7-碘-8-羟基喹啉、4-甲基喹啉、2,4-二甲基喹啉、2,9-二甲基-1,10-菲啉、2,4-二甲基吡啶、4-甲基吡啶、2-甲基吡啶、4-乙基吡啶、4-苄基吡啶、2-异丙基喹啉、2-乙基喹啉、2-乙烯基喹啉、1-苄基-2-甲基吡啶、2,3,3-三甲基-3H-吡啶、2-甲基苯并噻唑、2-甲基苯并噁唑、罂粟碱、托吡卡胺或伊立替康。

3. 根据权利要求1所述的氘代氮杂芳香化合物的合成方法, 其特征在于, 所述的氘代试剂是选自 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 、 $\text{d}_7\text{-DMF}$ 、 $\text{d}_6\text{-Acetone}$ 、 $\text{CD}_3\text{OD}$ 、 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{CD}_3\text{CN}$ 、 $\text{C}_6\text{D}_6$ 中的至少一种。

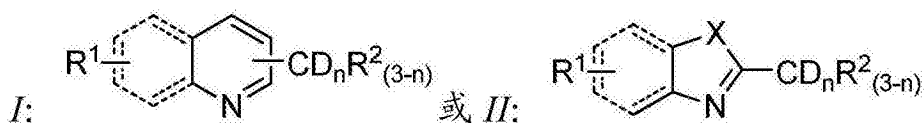
4. 根据权利要求1所述的氘代氮杂芳香化合物的合成方法, 其特征在于, 所述的酸催化剂是选自醋酸铜、三氯化铁、三氯化铝、氯化锌、醋酸、醋酸酐、三氟乙酸、三氟乙酸酐、三氟甲烷磺酸、苯甲酸、对甲基苯甲酸、对硝基苯甲酸、对甲氧基苯甲酸、3,5-二硝基苯甲酸、二苯基磷酸、苯基次膦酸、磷酸、次磷酸、苯乙酸、苯丙酸、三甲基乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸中、苦杏仁酸、水杨酸的至少一种。

5. 根据权利要求1所述的氘代氮杂芳香化合物的合成方法, 其特征在于, 所述的酸催化剂用量按摩尔比计算为氮杂环芳香化合物的 $1\sim 20\%$ 。

6. 根据权利要求1所述的氘代氮杂芳香化合物的合成方法, 其特征在于, 所述用于洗涤的碱溶液是选自碳酸氢钠溶液、碳酸钠溶液、碳酸钾溶液或氢氧化钠溶液中的至少一种。

7. 根据权利要求1所述的氘代氮杂芳香化合物的合成方法, 其特征在于, 所述用于萃取的有机溶剂是选自乙酸乙酯、三氯甲烷或二氯甲烷中的至少一种。

8. 一种由权利要求1~7任意一项合成方法制备的氘代氮杂芳香化合物, 其特征在于, 具有结构式:



所述结构式I或II中:

$n=1, 2, 3$ ;

$\text{R}^1$ 是氢、烷基、烷氧基、氟、氯、溴、碘、羟基、酯基、醛基、酰胺基、羧基或硝基;

$\text{R}^2$ 是氘、烷基、烷氧基、卤素、羟基、醚基、酯基、氨基或酮基;

其中, 结构式I中的 $\text{CD}_n\text{R}^2_{(3-n)}$ 是定位在2-、3-或4-位中的至少一个位置;

结构式II中的X为 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2$ 、O或S。

## 一种氘代氮杂芳香化合物及其合成方法

### 【技术领域】

[0001] 本发明涉及有机合成、药物化学相关的同位素标记领域,具体涉及一种氘代氮杂芳香化合物及其合成方法。

### 【背景技术】

[0002] 同位素标记法在有机合成方法学研究中是一种十分重要的技术手段,广泛应用于探索有机化学反应历程的机理研究中,为有机化学的深度发展提供重要的理论支撑。氮杂芳香化合物在有机合成、药物化学以及天然产物化学中是一种十分重要的基础合成砌块,能够实现丰富多样的官能团化。氘代氮杂芳香化合物在有机合成碳氢活化的动力学研究、药物化学研究中的示踪应用、天然产物化学同位素标记跟踪等方面扮演者非常重要的角色。

[0003] 目前合成氘代氮杂芳香化合物的方法报道十分有限,一般合成路径为1、过渡金属催化的氢氘交换,该方法效率较低,选择性较差,氘代率不够理想,后处理不易操作且缺乏经济性;2、碱试剂促进的氢氘交换反应,该途径反应条件十分苛刻,需要高温、高压、微波支撑,且底物实用性十分受限。

[0004] 【参考文献:(a) D. Cagli, M. C. Krutein, K. M. Bompiani, D. J. Barlow, G. Benoni, J. C. Pelletier, A. B. Reitz, L. L. Lairson, K. L. Houseknecht, G. R. Smith and T. J. Dickerson, *J. Med. Chem.* 2014, 57, 669-676; (b) Eric M. Simmons and John F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 3066-3072; (c) J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, and J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46, 7744-7765; (d) M. Benedetti, C. R. Barone, C. R. Girelli, F. P. Fanizzi, G. Natile and L. Maresca, *Dalton Trans.*, 2014, 43, 3669-3675; (e) Y. Ito and M. Yoshimatsu, *Org. Chem. Front.*, 2015, 2, 201-205.】

[0005] 针对上述方法的不足,开发一种反应条件简单、高选择性、高氘代率制备氘代氮杂芳香化合物的合成方法显得尤为重要。

### 【发明内容】

[0006] 本发明的目的是开发一种氮气、惰性气体氛围或空气氛围下,使用酸催化剂,以氮杂芳香化合物与氘代试剂为原料,高选择性、高产率地合成氘代氮杂芳香化合物的合成方法。

[0007] 本发明的发明目的是通过如下技术方案实现的:

[0008] 一种氘代氮杂芳香化合物及其合成方法,包含以下步骤:

[0009] 取氮杂芳香化合物、氘代试剂、酸催化剂置于反应容器中,混合;在氮气、惰性气体或空气氛围下,反应温度为40℃~130℃,持续搅拌反应0.5h~24h,反应结束后冷却至室温,用碱溶液洗涤,然后用有机溶剂萃取,干燥;减压蒸馏除去萃取溶剂,即得目标化合物。

[0010] 上述合成方法中,所述的甲基取代的氮杂芳香化合物是选自2-甲基喹啉、2,6-二甲基喹啉、2-甲基-6-甲氧基喹啉、2-甲基-8-甲氧基喹啉、2-甲基-6-氯喹啉、2-甲基-6-氟喹啉、2-甲基-6-溴喹啉、2-甲基-7-氯喹啉、2-甲基-6-硝基喹啉、2-甲基喹啉-6-甲酸甲酯、

2-甲基-8-羟基喹啉、2-甲基-8-羟基喹啉、5,7-二氯-8-羟基喹啉、5-氯-7-碘-8-羟基喹啉、4-甲基喹啉、2,4-二甲基喹啉、2,9-二甲基-1,10-菲啉、2,4-二甲基吡啶、4-甲基吡啶、2-甲基吡啶、4-乙基吡啶、4-苄基吡啶、2-异丙基喹啉、2-乙基喹啉、2-乙基喹啉、1-苄基-2-甲基吡啶、2,3,3-三甲基-3H-吡啶、2-甲基苯并噻唑、2-甲基苯并噻唑、罂粟碱、托吡卡胺或伊立替康。

[0011] 上述合成方法中,所述的氘代试剂是选自 $d_6$ -DMSO、 $d_7$ -DMF、 $d_6$ -Acetone、 $CD_3OD$ 、 $D_2O$ 、 $CD_3CN$ 、 $C_6D_6$ 中的至少一种。

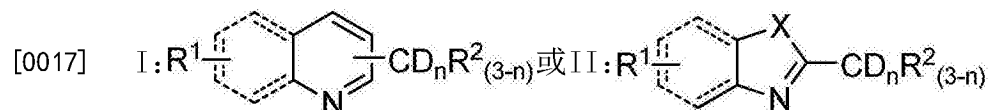
[0012] 上述合成方法中,所述的酸催化剂是选自醋酸铜、三氯化铁、三氯化铝、氯化锌、醋酸、醋酸酐、三氟乙酸、三氟乙酸酐、三氟甲烷磺酸、苯甲酸、对甲基苯甲酸、对硝基苯甲酸、对甲氧基苯甲酸、3,5-二硝基苯甲酸、二苯基磷酸、苯基次磷酸、磷酸、次磷酸、苯乙酸、苯丙酸、三甲基乙酸、苯磺酸、对甲苯磺酸中、苦杏仁酸、水杨酸的至少一种。

[0013] 上述合成方法中,所述酸催化剂用量按摩尔比计算为氮杂环芳香化合物的1~20%。

[0014] 上述合成方法中,所述用于洗涤的碱溶液是选自碳酸氢钠溶液、碳酸钠溶液、碳酸钾溶液或氢氧化钠溶液中的至少一种

[0015] 上述合成方法中,所述的萃取步骤中的有机溶剂是乙酸乙酯、三氯甲烷或二氯甲烷中的至少一种。

[0016] 本发明还提供了一种由上述任意方法所制备的氘代氮杂芳香化合物,具有结构式:



[0018] 所述结构式I或II中:

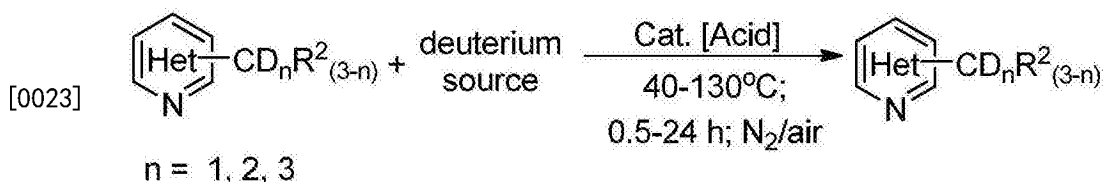
[0019]  $n=1, 2, 3$ ;  $R^1$ 是氢、烷基、烷氧基、氟、氯、溴、碘、羟基、酯基、醛基、酰胺基、羧基或硝基;  $R^2$ 是氘、烷基、烷氧基、卤素、羟基、醚基、酯基、氨基或酮基;其中结构式I中的 $CD_nR^2_{(3-n)}$ 是定位在2-、3-或4-位中的至少一个位置;结构式II中的X为 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2$ 、O或S。

[0020] 本发明直接由氮杂芳香化合物与氘代试剂为原料,一步制备氘代氮杂芳香化合物的方法。根据实验结果,该方法具有催化剂及原料廉价易得、所得目标产物易分离纯化、选择性高、氘代产率高、反应操作简单、底物适用性广等特点。该方法解决了其他合成方法中所存在的经济性低、选择性低、氘代产率较低、操作复杂、底物适应性窄等问题。

### 【具体实施方式】

[0021] 下面结合本发明的合成例对本发明所述的合成方法作进一步说明,需要说明的是,实施例并不构成对本发明要求保护范围的限制。

[0022] 本发明提供的由氮杂环芳香甲基化合物与氘代试剂一步制备氘代氮杂芳香化合物,其合成路径为:



[0024] 相应地,合成步骤为:将氮杂芳香化合物、氘代试剂、酸催化剂(摩尔比1~20%基于氮杂芳香化合物)置于反应容器中,混合;在氮气、惰性气体或空气氛围下,反应温度为40℃~130℃,持续搅拌反应0.5h~24h,反应结束后冷却至室温,用碱溶液洗涤,然后用有机溶剂萃取,干燥,减压蒸馏除去溶剂即得氘代氮杂芳香化合物。

[0025] 合成例1

[0026] d<sub>3</sub>-2-甲基喹啉的合成

[0027] 在反应器中加入0.20mmol 2-甲基喹啉,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.015mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到80℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率96%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.66-7.69 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.45-7.49 (t, J=7.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ157.94, 146.84, 135.16, 128.41, 127.59, 126.47, 125.49, 124.65, 120.98, 23.13-23.75 (quat-C)。

[0028] 合成例2

[0029] d<sub>3</sub>-2,6-二甲基喹啉的合成

[0030] 在反应器中加入0.20mmol 2,6-二甲基喹啉,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到80℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率97%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.90-7.95 (m, 2H), 7.50 (d, J=9.2Hz, 2H), 7.23 (d, J=8Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ157.93, 146.44, 135.54, 135.38, 131.64, 128.29, 126.51, 126.39, 121.95, 24.25-24.71 (quat-C), 21.46。

[0031] 合成例3

[0032] d<sub>3</sub>-6-甲氧基-2-甲基喹啉的合成

[0033] 在反应器中加入0.20mmol 6-甲氧基-2-甲基喹啉,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到100℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率97%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.83-7.86 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ157.15, 156.29, 143.89, 135.04, 130.00, 127.33, 122.23, 121.87, 105.23, 55.49, 23.97-24.40 (quat-C)。

[0034] 合成例4

[0035] d<sub>3</sub>-8-甲氧基-2-甲基喹啉的合成

[0036] 在反应器中加入0.20mmol 8-甲氧基-2-甲基喹啉,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到100℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率95%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.93 (d, J=4.4Hz, 2H), 7.20-7.33 (m, 2H), 6.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.99 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ158.08, 154.81, 139.70, 136.00-136.11 (quat-

C), 127.58, 125.69, 122.60, 119.42, 107.59, 55.98, 24.25-24.71 (quat-C)。

[0037] 合成例5

[0038]  $d_3$ -6-氟-2-甲基喹啉的合成

[0039] 在反应器中加入0.20mmol 6-氟-2-甲基喹啉, 0.2mL  $D_2O$ , 0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下, 加热到80℃, 持续搅拌4h, 停止反应, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 以乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 即得目标产物, 氘代产率96%。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.89-7.95 (m, 2H), 7.34-7.39 (t,  $J=9.8$ Hz, 1H), 7.30 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.2 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 159.96 ( $J_{F-C}=245.1$ Hz), 158.24, 144.94, 135.50 ( $J_{F-C}=5.2$ Hz), 131.02 ( $J_{F-C}=9$ Hz), 126.98 ( $J_{F-C}=9.8$ Hz), 122.75, 119.45 ( $J_{F-C}=25.4$ Hz), 110.51 ( $J_{F-C}=21.4$ Hz), 24.02-24.77 (quat-C)。

[0040] 合成例6

[0041]  $d_3$ -6-氯-2-甲基喹啉的合成

[0042] 在反应器中加入0.20mmol 6-氯-2-甲基喹啉, 0.2mL  $D_2O$ , 0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下, 加热到80℃, 持续搅拌4h, 停止反应, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 以乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 即得目标产物, 氘代产率91%。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.87 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.19-7.23 (t,  $J=7.2$ Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 159.31, 146.24, 135.21, 135.10, 131.30, 130.27, 127.09, 126.17, 122.87, 24.34-24.80 (quat-C)。

[0043] 合成例7

[0044]  $d_3$ -6-硝基-2-甲基喹啉的合成

[0045] 在反应器中加入0.20mmol 6-硝基-2-甲基喹啉, 0.2mL  $D_2O$ , 0.04mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下, 加热到120℃, 持续搅拌24h, 停止反应, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 以乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 即得目标产物, 氘代产率94%。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.74 (d,  $J=2$ Hz, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H), 8.22-8.24 (t,  $J=4$ Hz, 1H), 8.12 (d,  $J=9.2$ Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=8.4$ Hz, 0.35H);  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 163.24, 150.00, 144.98, 137.61-137.72 (quat-C), 130.39, 125.25, 124.34, 123.96, 122.97, 24.71-25.70 (quat-C)。

[0046] 合成例8

[0047]  $d_3$ -6-甲酸甲酯-2-甲基喹啉的合成

[0048] 在反应器中加入0.20mmol 6-甲酸甲酯-2-甲基喹啉, 0.2mL  $D_2O$ , 0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下, 加热到80℃, 持续搅拌4h, 停止反应, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 以乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 即得目标产物, 氘代产率97%。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.44 (s, 1H), 8.18 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ 166.73, 161.54, 149.78, 137.29, 130.69, 129.00, 128.91, 127.24, 125.61, 122.81, 52.34, 24.61-25.00 (quat-C)。

[0049] 合成例9

[0050]  $d_3$ -7-氯-2-甲基喹啉的合成

[0051] 在反应器中加入0.20mmol 7-氯-2-甲基喹啉, 0.2mL  $D_2O$ , 0.02mmol 苯甲酸。在氮

气/空气氛围下,加热到80℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率97%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.92 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ160.15, 148.24, 135.90, 135.18, 128.69, 127.76, 126.70, 124.85, 122.20, 24.38-25.03 (quat-C)。

[0052] 合成例10

[0053] d<sub>3</sub>-2-甲基异喹啉的合成

[0054] 在反应器中加入0.20mmol 2-甲基异喹啉, 0.2mL D<sub>2</sub>O, 0.015mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到90℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率96%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.67 (s, 0.45H), 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ153.72, 145.99, 142.06, 140.98, 130.01, 129.14, 128.94, 128.64, 21.39-22.04 (quat-C)。

[0055] 合成例11

[0056] d<sub>3</sub>-4-甲基喹啉的合成

[0057] 在反应器中加入0.20mmol 4-甲基喹啉, 0.2mL D<sub>2</sub>O, 0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到100℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率97%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.35-7.39 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.26-7.29 (t, J=6.8Hz, 2H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ150.16, 147.95, 144.26, 129.98, 129.13, 128.32, 126.30, 123.83, 121.88, 17.68-18.33 (quat-C)。

[0058] 合成例12

[0059] D<sub>6</sub>-2,9-二甲基-1,10-菲啉的合成

[0060] 在反应器中加入0.20mmol 2,9-二甲基-1,10-菲啉, 0.2mL D<sub>2</sub>O, 0.03mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到90℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率91%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.10 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 1.6H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ159.11, 145.25, 136.07-136.18 (quat-C), 126.72, 125.38, 122.85-123.41 (quat-C), 24.58-25.49 (quat-C)。

[0061] 合成例13

[0062] d<sub>3</sub>-8-羟基-2-甲基喹啉的合成

[0063] 在反应器中加入0.20mmol 8-羟基-2-甲基喹啉, 0.2mL D<sub>2</sub>O, 0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到120℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率97%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.69 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61-7.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.46-7.50 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.14 (d, J=4.4Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ156.84, 151.69, 137.69, 136.02-136.13 (quat-C), 126.52-126.65 (quat-C), 122.72, 117.58, 109.80, 23.93-24.32 (quat-C)。

[0064] 合成例14

[0065] d<sub>3</sub>-8-羟基-5,7-二氯-2-甲基喹啉的合成

[0066] 在反应器中加入0.20mmol 8-羟基-5,7-二氯-2-甲基喹啉,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到120℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率91%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ158.79, 147.06, 138.00, 133.47, 127.15, 123.46, 123.14, 120.62, 114.99, 23.86-24.40 (quat-C)。

[0067] 合成例15

[0068] d<sub>6</sub>-2,4-二甲基吡啶的合成

[0069] 在反应器中加入0.20mmol 2,4-二甲基吡啶,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.04mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到120℃,持续搅拌24h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以二氯甲烷萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率92%-d<sub>4</sub>, 49%-d<sub>2</sub>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.33 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, J=7.2Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ158.00, 148.78, 147.22, 124.20, 121.77, 23.66-24.19 (quat-C), 19.91-20.30 (quat-C)。

[0070] 合成例16

[0071] d<sub>3</sub>-4-甲基吡啶的合成

[0072] 在反应器中加入0.20mmol 4-甲基吡啶,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.04mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到120℃,持续搅拌24h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以二氯甲烷萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率95%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.38 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.03 (d, J=5.2Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ149.47, 147.02, 124.68, 20.02-20.41 (quat-C)。

[0073] 合成例17

[0074] d<sub>3</sub>-4-乙基吡啶的合成

[0075] 在反应器中加入0.20mmol 4-乙基吡啶,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.04mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到120℃,持续搅拌24h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以二氯甲烷萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率95%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.48 (d, J=5.2Hz, 2H), 7.12 (d, J=5.2Hz, 2H), 1.24-1.28 (t, J=8Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ152.93, 149.62, 123.38, 27.06-27.89 (quat-C), 14.15。

[0076] 合成例18

[0077] d<sub>3</sub>-4-乙苄基吡啶的合成

[0078] 在反应器中加入0.20mmol 4-乙苄基吡啶,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.04mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到120℃,持续搅拌24h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率95%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.41 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.22-7.25 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.14-7.18 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.02 (d, J=5.6Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ149.99, 149.82, 138.81, 129.02, 128.75, 128.70, 124.21, 40.21-40.78 (quat-C)。

[0079] 合成例19

[0080] d<sub>3</sub>-2,3,3-三甲基-3H-吡啶的合成



[0081] 在反应器中加入0.20mmol 2,3,3-三甲基-3H-吲哚,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.02mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到80℃,持续搅拌4h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率97%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.46 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.20-7.22 (t, J=5.8Hz, 2H), 7.10-7.14 (t, J=7.2Hz, 1H), 1.23 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ188.00, 153.70, 145.65, 127.57, 125.08, 121.28, 119.89, 53.60, 23.07, 14.52-14.90 (quat-C)。

[0082] 合成例20

[0083] d<sub>3</sub>-2-甲基苯并噻唑的合成

[0084] 在反应器中加入0.20mmol 2-甲基苯并噻唑,0.2mL D<sub>2</sub>O,0.03mmol 苯甲酸。在氮气/空气氛围下,加热到120℃,持续搅拌8h,停止反应,冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤,以乙酸乙酯萃取,硫酸钠干燥,减压蒸馏除去溶剂,即得目标产物,氘代产率95%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.95 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.43-7.46 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.32-7.36 (t, J=7.6Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ166.91, 153.39, 135.63, 125.92, 124.70, 122.40, 121.40, 19.01-19.79 (quat-C)。