

稳定同位素标记苯胺-D₅ 的交换合成研究

李豹, 王伟, 雷雯*, 许森, 范若宁, 解龙, 喻静兰

(上海化工研究院有限公司, 上海 200062)

摘要: 氘元素作为稳定同位素中研究最多的核素之一, 其标记的化合物广泛应用于创新药物、新型显示材料、临床诊断、含能材料表征等学科领域。稳定同位素标记苯胺-D₅ 不仅可以作为核磁检测技术的溶剂, 也可以作为稳定同位素氘标记试剂合成过程中的基础原料, 在氘代材料、氘代药物分子的制备合成中的应用尤为广泛, 目前, 苯胺-D₅ 的制备方法主要包括化学合成法和氢氘交换法(HIE), 为解决环上氘标记苯胺-D₅ 的工业级放大生产问题, 设计了以氢氘交换法制备稳定同位素氘标记苯胺-D₅ 的合成路线, 考察了苯胺与重水在不同催化剂条件下的一次交换效果, 并通过控制变量法和单因素优化的方法考察了催化剂用量、反应时间、反应温度、氘原子与氢原子的物质的量之比对苯胺氢氘交换反应的影响。结果表明, 产物苯胺-D₅ 的氘同位素丰度平衡最优工艺条件为: 反应时间 24 h, 反应温度 90 °C, 催化剂质量比 1:1, 氘原子与氢原子的物质的量之比为 100:1。最终经 3 次氢氘交换反应, 产物苯胺-D₅ 丰度 ≥ 98.2 atom%D, 纯度 99.1%, 单次交换收率 > 80%。

关键词: 苯胺-D₅; 氘; 氢氘交换; 丰度; 单因素

中图分类号: O60 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2025)04-0112-05

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0464

Investigation on Exchange Synthesis of Stable Isotope Labeled Aniline-D₅ LI Bao, WANG Wei, LEI Wen*, XU Sen, FAN Ruoning, XIE Long, YU Jing-lan (Shanghai Research Institute of Chemical Industry, Shanghai 200062, China)

Abstract: Deuterium has received the most attentions among stable isotopes, and its labeled compounds have been widely applied in diverse fields including innovative drugs, new display materials, clinical diagnosis, characterization of energetic materials, etc.. Stable isotope-labeled aniline-D₅ can not only be used as a solvent for nuclear magnetic detection technology, but also as a basic raw material in the synthesis of stable isotope deuterium-labeled reagents. Particularly, it is widely used in the preparation and synthesis of deuterated materials and deuterated drug molecules. Up to now, for aniline-D₅ preparation, chemical synthesis and hydrogen-deuterium exchange (HIE) are the mainly used approaches. In order to solve the problem of industrial scale-up production of deuterium-labeled aniline-D₅ on the ring, hydrogen-deuterium exchange method was designed for the preparation of stable isotope deuterium-labeled aniline-D₅. In this investigation, the primary exchange effect of aniline and heavy water under different catalyst conditions was investigated. In the process, the effects of catalyst dosage, reaction time, reaction temperature, and the ratio of deuterium atoms to hydrogen atoms on the hydrogen-deuterium exchange reaction of aniline were meticulously studied, through the control variable method and the single-factor optimization method. The results suggested that the optimal process conditions for the deuterium isotope abundance balance of the product aniline-D₅ was as following: reaction time of 24 h; reaction temperature of 90 °C, the catalyst mass ratio of 1:1. And the substance ratio of deuterium atoms to hydrogen atoms was 100:1. Finally, after three hydrogen-deuterium exchange reactions, the product aniline-D₅ has an abundance of ≥ 98.2 atom%D, a purity of 99.1%, and a single exchange yield greater than 80%.

Key words: aniline-D₅; deuterium; hydrogen-deuterium exchange; abundance; single factor

近年来, 氘代苯胺作为稳定同位素氘标记试剂合成过程中的基础原料, 以及氘代药物和氘代显示材料合成的小分子砌块, 被广泛应用于临床诊断、特种材料、食品安全等前沿学科领域, 具有需求量大、丰度和纯度要求高等特点^[1-5]。目前, 苯胺-D₅ 已被应用于多个科研领域, 在氘代材料、氘代药物分子的制备合成中的应用尤为广泛。

苯胺-D₅ 的制备方法多采用氢氘交换法(HIE)及以苯-D₅ 为原料的合成法^[6], 其相关合

成技术大多被国外垄断, 国内科学研究主要依赖

收稿日期: 2024-11-22; 修回日期: 2025-02-05

基金项目: 上海市科委“科技创新行动计划”科学仪器和化学试剂项目(21142201600); 上海市优秀学术/技术带头人计划项目(22XD1431700)。

作者简介: 李豹(2000-), 男, 四川广元人, 硕士生, 主要研究方向为芳环化合物氢氘交换催化合成技术研究。

通讯作者: 雷雯, E-mail: leiweisrci@163.com。

进口相关产品。与合成法相比,氢氘交换法产物提纯方便,并且在催化剂、化学反应机理方面具有一定的优势^[7-11],并且交换过程分子结构不易发生改变,没有复杂的副反应,提纯过程较为简单,从反应源头上解决了氘代药物开发过程中由原料氘代苯胺引入不确定杂质的问题^[12-14],具有一定的通用性,适于批量化放大生产及氘代核磁溶剂或同位素标记基础试剂的开发。因此,探索出一种具有工艺放大前景的苯胺- D_5 低成本、简便高效的催化交换工艺路线,为实现氘代芳烃基础原料的国产化提供技术支持和基础数据有重要意义。

已有文献报道通过 HIE 法制备的氘标记苯胺有多种产物^[15-17],其中全氘标记苯胺- D_7 和环氘标记苯胺- D_5 具有很高的应用价值,但是相关氢氘交换的文献和专利中缺乏工艺设计的基础数据,无法达到工业化量产高丰度稳定产品的工艺要求^[18-20]。因此,本文对苯胺氢氘交换常用的酸、碱和金属催化剂进行了对比考察,选择了一种适合产业化的苯胺氢氘交换催化剂,并对反应基础条件进行优化考察,为氘代苯胺制备工艺的技术开发提供数据基础。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Orbitrap Exploris 120 型高分辨液质联用仪(美国赛默飞世尔科技有限公司);GC-2010 型气相色谱仪(日本岛津实验器材有限公司)。

苯胺、无水硫酸镁、乙酸乙酯(>99.0%,上海泰坦科技股份有限公司); D_2O (99.9 atom%D,北京百灵威科技有限公司);其他所用试剂均为市售分析纯。

1.2 实验方法

实验前用 1~2 mL 重水润洗 250 mL 三口烧瓶、冷凝管等仪器内壁,烘干,重复操作 3 次。向 250 mL 三口烧瓶中依次加入 5.0 g 苯胺、5.0 g Pd/C(5%) 催化剂、80 g D_2O ,用橡胶塞封口,保证接口处密封。抽真空、检漏,最后向系统中充入氢气,搅拌加热升温,达到指定反应温度后通入氢气,氢气流速为 0.1 m/s,在 90 °C 下反应 24 h。反应结束后,待产物冷却至室温,通过抽滤除去固体催化剂,取滤液,使用 30 mL 乙酸乙酯萃取滤液,重复操作 3 次,合并有机相。用无水硫酸钠(或无水硫酸镁)干燥,浓缩有机相得产物苯胺-

D_5 , 收率 55.8%。

氘代苯胺的具体反应路线如图 1 所示。

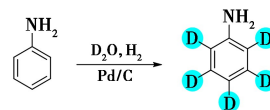


图 1 苯胺- D_5 合成路线

Fig.1 Synthetic route of aniline- D_5

1.3 检测方法

整个实验的产物分析,通过 Orbitrap Exploris 120 型高分辨液质联用仪对产物苯胺- D_5 的 D 同位素丰度进行分析^[21,22],采用 GC-2010 型气相色谱仪对苯胺- D_5 的纯度进行分析。

1.3.1 同位素丰度的检测

1.3.1.1 标准溶液配制^[23]

准确称取 1.000 0 mg 苯胺- D_5 样品,加入 1 mL 50% 甲醇水溶液,涡旋 30 s 充分混匀,配成浓度为 1.0 mg/mL 的储备液。准确移取适量储备液,用 50% 甲醇水溶液稀释成 25 μ g/mL 的工作标准溶液,现配现用。

1.3.1.2 质谱条件

离子源:ESI;电喷雾电压(Ion Spray Voltage):3 500 V;鞘气(Sheath Gas):5.34 L/min;辅助气(Aux Gas):9.35 L/min;离子传输管温度:320 °C;扫描模式:全扫描(Full Scan)模式下正离子扫描;分辨率:12 000,扫描范围:50~500 m/z 。

1.3.2 纯度的检测

1.3.2.1 标准溶液配制

准确量取 0.100 0 g 苯胺- D_5 样品,置于 100 mL 容量瓶中,用 50% 甲醇水溶液定容,充分混匀,现配现用。

1.3.2.2 色谱条件

色谱柱:RTX-5(30 $m \times 0.25$ mm $\times 0.25$ μ m);载气:高纯氮气;流速:1.0 mL/min;进样口温度:270 °C;升温程序:初始温度:180 °C,保持 3 min,以 20 °C/min 升至 250 °C,保持 5 min;不分流进样;无溶剂延迟。

2 结果与讨论

2.1 催化剂类型对氘同位素丰度的影响

图 2 对比了苯胺在酸、碱、金属催化剂催化一次交换的效果,采用高分辨液质联用仪对所得到的氘代苯胺样品进行氘原子同位素丰度分析。

由图 2 可知,在 Fe、Cu、Ni 催化剂条件下苯胺几乎不发生氢氘交换,与空白实验结果相同;其他

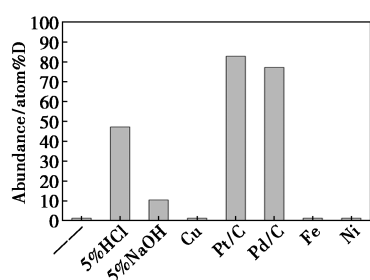


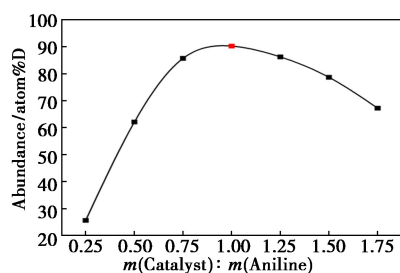
图 2 催化剂种类对苯胺氢氘交换的影响

Fig.2 Effect of catalyst type on H/D exchange of aniline

几种催化剂催化效果为 $\text{Pt/C} > \text{Pd/C} > \text{HCl} > \text{NaOH}$ 。酸、碱催化剂虽然能够催化苯胺的氢氘交换反应,但是酸、碱催化剂容易与苯胺发生化学反应,如盐酸易与苯胺反应生成苯胺盐酸盐,从而降低苯胺- D_5 的收率以及纯度;碱性催化剂易使苯胺胺基上的 H 原子发生氢氘交换,生成苯胺- D_7 产物。而且酸、碱催化剂本身所带的氢原子易造成反应体系中氘同位素丰度的稀释,不适于生产工艺。而金属催化剂反应条件温和,反应的区域选择性好,尤其是 Pt/C 催化剂的催化效果最好,价廉易得、不含有活泼氢,不会造成交换过程中氘同位素丰度的稀释,满足工艺要求。进一步与文献对比,选用 10% Pt/C 作为苯胺-重水交换体系的催化剂。

2.2 催化剂的用量

选择催化剂后,苯胺的氢氘交换过程仍受催化剂用量、温度、时间和重水用量等因素的影响。实验对 10% Pt/C 催化剂的用量在与底物质量比为 0.25、0.50、0.75、1.00、1.25、1.50、1.75 条件下进行了考察,结果如图 3 所示。



Reaction conditions: 5.0 mL aniline, 100 mL D_2O ,
10% Pt/C, 80 °C, 24 h

图 3 催化剂用量对苯胺氢氘交换的影响

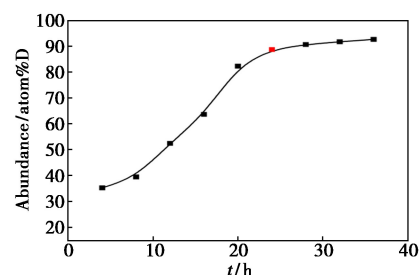
Fig.3 Effect of catalyst amount on H/D exchange of aniline

由图 3 可知,当催化剂用量 $m(\text{催化剂}) : m(\text{苯胺}) < 1$ 时,苯胺的氘同位素丰度随着催化剂用量的增加而增大;当催化剂用量 $m(\text{催化剂}) : m(\text{苯胺}) > 1$ 时,苯胺的氘同位素丰度随着催化剂

用量的增加而降低,其可能的原因是催化剂的数量影响催化反应的速率常数。当催化剂数量增加时,表面活性位点的数量也会增加,但是,当催化剂数量过多时,活性位点之间的相互作用会导致反应速率的降低。此外,过量的催化剂可能会导致催化剂团聚,减少催化剂的表面积,降低催化效率,而且催化量过大时除去时可能会夹带产物,降低收率。因此,本研究选择催化剂的用量为 $m(\text{催化剂}) : m(\text{苯胺}) = 1$ 。

2.3 反应时间对氘同位素丰度的影响

由图 4 可知,反应在开始阶段进行地十分迅速,仅在 20 h 左右苯胺的氘原子同位素丰度就达到了 85.3 atom%D,在 24 h 之后苯胺的氘原子同位素丰度趋于平稳,反应达到了同位素效应平衡,因此,苯胺的氢氘交换选择反应时间为 24 h。



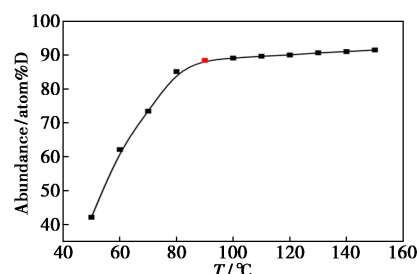
Reaction conditions: 5.0 mL aniline, 100 mL D_2O ,
5.0 g 10% Pt/C, 80 °C

图 4 反应时间对苯胺氢氘交换的影响

Fig.4 Effect of reaction time on H/D exchange of aniline

2.4 反应温度对氘同位素丰度的影响

实验分别在 50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150 °C 条件下考察了反应温度对氘代苯胺氢氘交换的效果,结果如图 5 所示。从图中可以看出苯胺- D_5 的氘同位素丰度随温度的升高而升高,但是,当产物丰度超过 90 atom%D 时,氘代



Reaction conditions: 5.0 mL aniline, 100 mL D_2O ,
5.0 g 10% Pt/C, 24 h

图 5 反应温度对苯胺氢氘交换的影响

Fig.5 Effect of reaction temperature on H/D exchange of aniline

速率降低,并且在 90 ℃ 以后基本达到同位素效应平衡。由此可知,苯胺与重水在 10% Pt/C 催化下的氢氘交换实验在 90 ℃ 下反应为佳。

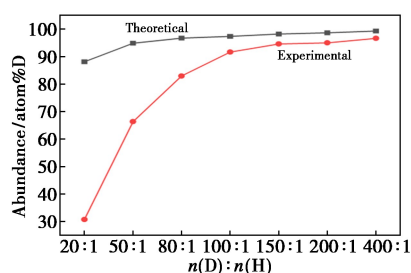
2.5 氘原子与氢原子的物质的量之比对氘同位素丰度的影响

氢-氘交换反应是可逆反应,反应的平衡常数用 K 表示,根据 Clusius 等^[24] 提出的理论,交换反应的平衡常数 K 如式(1)所示。

$$K = (y_H/y_D)/(x_H/x_D) \quad (1)$$

其中, K 是理论平衡氘同位素丰度,atom%D; y_H 是溶剂(氘源)中的氢原子含量,mol; y_D 是溶剂(氘源)中的氘原子含量,mol; x_H 是待交换物质中的氢原子含量,mol; x_D 是待交换物质中的氘原子含量,mol。

极大多数情况, K 是处于 1 的区间,当 $K=1$ 时,反应平衡后产物苯胺的氢/氘原子比与溶剂重水的氢/氘原子比相同,与反应体系中的氢/氘原子比也相同,因此可以根据反应体系中最初的氘原子含量估算反应平衡后苯胺的理论氘同位素丰度。



Reaction conditions: 5.0 mL aniline, 5.0 g 10% Pt/C, 80 ℃, 24 h

图 6 氘氢物质的量比对苯胺氢氘交换的影响

Fig.6 Effect of D/H substance ratio on H/D exchange of aniline

由图 6 可知,氘原子与氢原子的物质的量之比对丰度的影响较为明显。从实验结果得出,在仅改变氘原子与氢原子的物质的量之比,不改变其他反应条件的情况下,氘原子与氢原子的物质的量之比越高,产物的丰度越接近理论值。且在氘原子与氢原子的物质的量之比为 100:1 时,反应体系趋于同位素效应平衡,因此,苯胺的氢氘交换选择氘原子与氢原子的物质的量之比为 100:1。

2.6 苯胺-D₅ 丰度与纯度结果分析

2.6.1 苯胺-D₅ 的丰度

在优化后的工艺条件下,经 3 次交换产物苯胺-D₅ 经高分辨液质联用仪在 1.3.1.2 质谱条件下检测,其正离子模式的质谱图如图 7 所示。实

测分子离子峰 $[M+H]^+ = 99.0965$ 与理论计算结果 99.13 ($C_6D_5NH_3^+$) 相符。

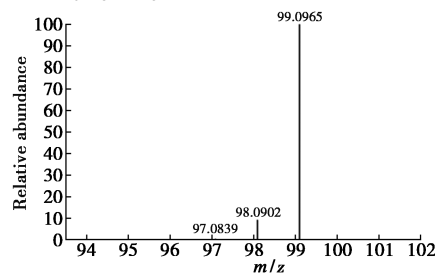


图 7 苯胺-D₅ 同位素丰度检测质谱图

Fig.7 Isotope abundance detection mass spectrum of aniline-D₅

根据不同 D 标记个数的氘代苯胺的分子量差异,在质谱检测的结果中,可以检测到 6 种苯胺-D_n ($n=0,1,2,3,4,5$) 的信号,其同位素分布如图 8 所示。

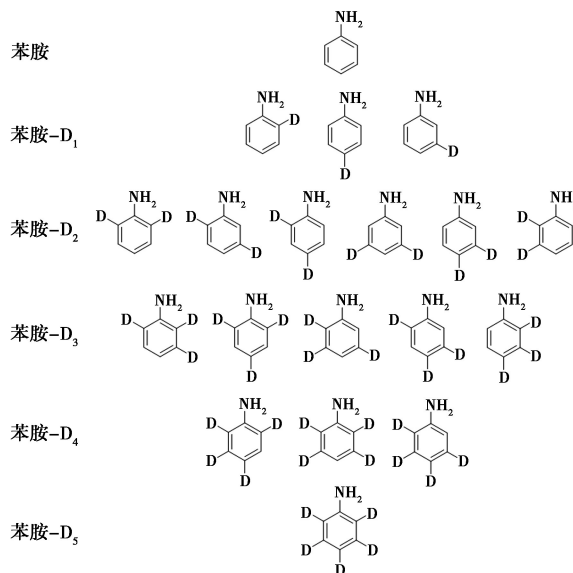


图 8 苯胺-D_n 产物图

Fig.8 Products of aniline-D_n

通过不同苯胺-D_n ($n=0,1,2,3,4,5$) 的峰强度值,可以计算出产物氘代苯胺的氘同位素丰度。产物苯胺氘同位素丰度计算如式(2)所示。

$$^2H = \sum_{n=1}^z [n \times (RA_n/RA)]/z \quad (2)$$

其中, 2H 是产物苯胺氘同位素丰度,atom%D; Z 是可氘代位数; n 是氘原子个数; RA_n 是苯胺-D_n 的峰强度; RA 为峰强度的总和。

采用公式(2)计算苯胺-D₅ 的氘同位素丰度,得到苯胺-D₅ 的丰度为苯胺-D₅ 的氘同位素丰度达到 98.2 atom%D,没有出现氘同位素丰度稀释的现象。

2.6.2 苯胺-D₅ 的纯度

在经过多次交换,目标产物苯胺-D₅ 的丰度

达到 98.2 atom%D 后,对提纯后的苯胺进行纯度检测。

采用外标法将待测产物苯胺-D₅ 与标准品苯胺-D₅ 在 1.3.2.2 色谱条件下分别测定,将待测样品色谱峰面积与标准品色谱峰面积值进行比较,得到待测苯胺-D₅ 的化学纯度,其色谱图如图 9 所示。

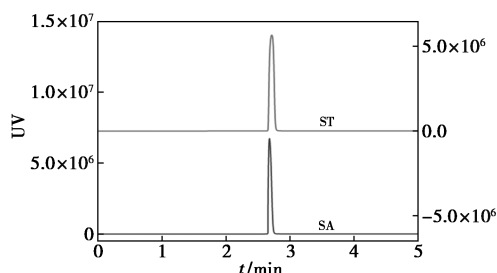


图 9 苯胺-D₅ 纯度检测色谱图

Fig.9 Purity detection chromatogram of aniline-D₅

待测产物苯胺-D₅ 的化学纯度以 p 记,数值以百分比(%)表示,按式(3)计算。

$$p = (A_{\text{sam}}/A_{\text{std}}) \times p_{\text{std}} \times 100 \quad (3)$$

其中, p 是产物苯胺-D₅ 的化学纯度,%; A_{sam} 是样品苯胺-D₅ 的色谱峰峰面积; A_{std} 是标准品苯胺-D₅ 的色谱峰峰面积; p_{std} 是标准品苯胺-D₅ 的标识化学纯度。

采用式(3)计算苯胺-D₅ 的纯度,得到产物苯胺-D₅ 的化学纯度达到 99.1%。通过以上苯胺-D₅ 的高分辨丰度信息再结合 GC 纯度信息可以最终证明苯胺-D₅ 的成功制备。

3 结论

本文建立了苯胺-D₅ 生产的稳定交换工艺方法,通过对苯胺与重水的氢氘交换反应的催化剂类型、催化剂用量、反应时间、反应温度等关键工艺条件进行考察,对苯胺-D₅ 的交换基础数据进行了系统研究,结果表明该方法能稳定制备高丰度、高纯度的苯胺-D₅ 产品,该条件可用作工艺设计的基础数据,有工业化放大生产的前景。此外,该方法原料简单、操作便捷,对芳烃环上的氢氘交换有很好的选择性,对于氢氘交换制备稳定同位素标记试剂的研究应用具有一定的指导作用。

参考文献:

[1] Smith J A, Wilson K B, Sonstrom R E, Kelleher P J, Welch K D, Pert E K, Westendorff K S, Dickie D A, Wang X P, Pate B H, Harmanet W D. *Nature*, 2020, **581**(7 808):288-293.
[2] Huang L, Liu W, Zhao L, Zhang Z, Yan X. *Chin. J. Org.*

Chem., 2021, **86**(5):3 981-3 988.

- [3] Du X N, Wang W, Lei W. *Chem. Reagents*, 2015, **37**(9):769-775.
杜晓宁,王伟,雷雯.化学试剂,2015, **37**(9):769-775.
[4] Du X N, Zhang P S, Lei W, Wang W, Hou J. *J. Isotopes*, 2019, **32**(3):231-243.
杜晓宁,张鹏帅,雷雯,王伟,侯捷.同位素,2019, **32**(3):231-243.
[5] Xu Z J, Lei W, Luo Y. *Chem. Reagents*, 2019, **41**(6):539-544.
徐仲杰,雷雯,罗勇.化学试剂,2019, **41**(6):539-544.
[6] Zhou J, He J, Wang B, Yang W, Ren H. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**(18):6 868-6 870.
[7] Sharma D, Chatterjee R, Dhayan V, Dhanusuraman R, Dandelaet R. *Chemistry*, 2022, **17**(18):e202 200 485.
[8] Zarate C, Yang H, Bezdek M J, Hesk D, Chiriket P J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**(12):5 034-5 044.
[9] Abe H, Ohkubo T, Kishimura H. *Chem. Phys. Lett.*, 2024:141 397.
[10] Tachrim Z P, Hashinoki M, Wang Z, Wen Z, Zihan Z, Hashimotoet M. *J. Labelled. Comp. Radiopharm.*, 2023, **66**(10):321-331.
[11] Xiao G, Sun H, Jiang G, Liu Y, Song G, Konget D. *Chemistry*, 2024, **30**(52):e202 402 045.
[12] Zhang J, Jiao M, Lu Z, Lu H, Wang M, Shiet Z. *Angew. Chem. Int. Ed.*, e202 409 862.
[13] Kumar V, Maayuri R, Medhi K. *Chem. Asian. J.*, 2023, **18**(19):e202 300 675.
[14] Li A, Song X, Ren Q, Bao P, Long X, Huang F, Yuan L, Zhou J S, Qin X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2023, **62**(20):e202 301 091.
[15] Sawama Y, Monguchi Y, Sajiki H. *Synlett*, 2012, **23**(7):959-972.
[16] Liu W, Cao L, Zhang Z, Zhang G, Huang S, Huang L, Zhao P, Yan X. *Org. Lett.*, 2020, **22**(6):2 210-2 214.
[17] Bourriquen F, Rockstroh N, Bartling S, Junge K, Belleret M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2022, **61**(27):e202 202 423.
[18] Ito N, Esaki H, Maesawa T, Imamiya E, Maegawa T, Sajikiet H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2008, **81**(2):278-286.
[19] Bagley M C, Alnomys A, Sharhan H I. *Synlett*, 2016, **27**(17):2 467-2 472.
[20] ZL202111003892.7 Wang J G. 2021-08-30.
ZL202111003892.7.王建国.2021-08-30.
[21] Wang W, Du X N, Xu J F, Lei W. *J. Isotopes*, 2018, **31**(4):235-240.
王伟,杜晓宁,徐建飞,雷雯.同位素,2018, **31**(4):235-240.
[22] Xu Z J, Zhang L, Sun W, Zhang P S, Lei W. *J. Isotopes*, 2023, **36**(2):144-149.
徐仲杰,张立,孙雯,张鹏帅,雷雯.同位素,2023, **36**(2):144-149.
[23] Zhao Y M, Xu Z Y, Fan R N, Xie L, Hou J H, Li L J, Liu J J, Lei W. *Chem. Reagents*, 2024, **46**(6):83-88.
赵雅梦,徐增益,范若宁,解龙,侯静华,李良君,刘建军,雷雯.化学试剂,2024, **46**(6):83-88.
[24] Clusius K, Knopf H. *Z. Naturforsch. B.*, 1947, **2**:535.