(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112281182 B
(45)授权公告日 2021.11.26

(21)申请号 202011181099.1
(22)申请日 2020.10.29
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112281182 A
(43)申请公布日 2021.01.29
(73)专利权人 武汉大学
地址 430072 湖北省武汉市武昌区八一路299号
(72)发明人 雷爱文 卢立军 李皓
(74)专利代理机构 湖北武汉永嘉专利代理有限公司 42102
代理人 官群
(51)Int.Cl.
C25B 3/03(2021.01)
C25B 3/25(2021.01)

审查员 李丽

权利要求书1页 说明书7页

(54)发明名称

一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法

(57)摘要

本发明涉及一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法，包括如下步骤：1)配制电解液：向溶剂中加入卤代芳烃、牺牲试剂、四丁基四氟硼酸铵和D_2O，混合均匀得到电解液；2)将铂电极或碳棒作为阳极，铅电极作为阴极分别插入电解液中，在搅拌条件下向电解液中通入直流电进行电化学反应，反应结束后分离得到氘代芳烃。本发明以重水作为氘源，三苯胺和三苯基膦为牺牲试剂，反应底物可以为溴代芳烃、氯代芳烃或碘代芳烃，反应在中性环境、室温下进行，无强化学氧化剂、强化学还原剂参与，反应条件温和，产率高，并且制备得到的氘代芳烃氘代率高。

CN 112281182 B

1.一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法,其特征在于,包括如下步骤:

1)配制电解液:向溶剂中加入卤代芳烃、牺牲试剂、四丁基四氟硼酸铵和D_2O,混合均匀得到电解液,所述卤代芳烃为溴代芳烃、氯代芳烃或碘代芳烃,所述卤代芳烃为溴代芳烃或氯代芳烃时,牺牲试剂为三苯胺;所述卤代芳烃为碘代芳烃时,牺牲试剂为三苯基膦;

2)将铂电极或碳棒作为阳极,铅电极作为阴极分别插入电解液中,在搅拌条件下向电解液中通入直流电进行电化学反应,反应结束后分离得到氘代芳烃。

2.根据权利要求1所述的电化学条件下制备氘代芳烃的方法,其特征在于,步骤1)所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺。

3.根据权利要求1所述的电化学条件下制备氘代芳烃的方法,其特征在于,步骤1)所述三苯胺与溴代芳烃或氯代芳烃的摩尔比为3～5:5;所述三苯基膦与碘代芳烃的摩尔比为1～2:1。

4.根据权利要求1所述的电化学条件下制备氘代芳烃的方法,其特征在于,步骤1)所述四丁基四氟硼酸铵与卤代芳烃的摩尔比为1:1～2。

5.根据权利要求1所述的电化学条件下制备氘代芳烃的方法,其特征在于,步骤1)所述D_2O与卤代芳烃的摩尔比为4～40:1。

6.根据权利要求1所述的电化学条件下制备氘代芳烃的方法,其特征在于,步骤2)所述直流电电流大小为5～20 mA,电化学反应时间为2～9 h。

7.根据权利要求1所述的电化学条件下制备氘代芳烃的方法,其特征在于,步骤2)分离方法为:反应结束后用乙酸乙酯萃取反应液,将有机相旋干,使用200～300目硅胶干法上样,使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗,分离得到氘代芳烃。

一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机化合物的电解生产技术领域，具体涉及一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法。

背景技术

[0002] 氘是一种廉价的非放射性氢同位素。此外，C-D键的断裂比C-H键的断裂更为困难。由于上述特点，氘代化合物在许多领域得到了广泛的应用，如动力学同位素效应、定量分析、药物研究等。2017年，美国食品和药物管理局(FDA)批准Austedo(Deuttebrabenazine)成为首个氘化药物(C.Schmidt,Nat.Biotechnol.,2017, 35,493-494)。氘化药物改善了非氘化药物的药动学性质和毒性，具有广阔的应用前景。

[0003] 几乎所有的商用药物都含有芳香环结构。因此，芳香族化合物的氘化一直是有机化学家关注的焦点。虽然直接氢同位素交换法(HIE)更具吸引力，但其选择性和官能团耐受性差，限制了应用的范围。卤代芳烃作为一种大宗化工原料，仍然是合成氘化芳香族化合物的常用选择。传统的金属卤素交换、自由基诱导和过渡金属催化等都需要苛刻的条件，如金属卤素交使用危险的烷基锂试剂，需要较低的反应温度(-78℃)，且官能团耐受性不好(H.J.Reich,J.Org.Chem.2012,77,5471-5491) 面临着操作方便问题；自由基诱导会用到剧毒的锡试剂，且需要大量昂贵的氘代四氢呋喃作为溶剂(M.Tomonobu,Tetrahedron.2011,67,1158-1165)，面临着安全、绿色和经济性的问题；过渡金属催化往往需要在贵金属作为催化剂的碱性条件下反应，且用到的氘代试剂比较昂贵且特殊(C.S.Donald,Tetrahedron Lett.,2014,55, 3305-3307)，面临着绿色和经济性的问题。近期，以重水作为氘源的光催化脱卤氘代反应(Y.Dong,ACS Nano.2019,13,10754-10760；C.Liu,Nat.Commun.2018, 9,80)被报道。然而，需要合成含有重金属的Au/CdS或CdSe材料，且使用溶剂量的重水作为氘源，面临着绿色和经济性的问题。研究更加方便、安全、绿色和经济的制备氘代芳烃的方法是很必要的。

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是针对现有技术中存在的上述不足，提供一种简便、经济、安全的制备氘代芳烃的方法。

[0005] 为解决上述技术问题，本发明提供的技术方案是：

[0006] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法，包括如下步骤：

[0007] 1)配制电解液：向溶剂中加入卤代芳烃、牺牲试剂、四丁基四氟硼酸铵和 D_2O，混合均匀得到电解液；

[0008] 2)将铂电极或碳棒作为阳极，铅电极作为阴极分别插入电解液中，在搅拌条件下向电解液中通入直流电进行电化学反应，反应结束后分离得到氘代芳烃。

[0009] 按上述方案，步骤1)所述溶剂为N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。

[0010] 按上述方案，步骤1)所述卤代芳烃为溴代芳烃、氯代芳烃或碘代芳烃。

[0011] 按上述方案，步骤1)所述卤代芳烃为溴代芳烃或氯代芳烃时，牺牲试剂为三苯胺(NPh_3)，三苯胺与溴代芳烃或氯代芳烃的摩尔比为3～5:5；

[0012] 所述卤代芳烃为碘代芳烃时，牺牲试剂为三苯基膦(PPh_3)，三苯基膦与碘代芳烃的摩尔比为1～2:1。

[0013] 按上述方案，步骤1)所述四丁基四氟硼酸铵与卤代芳烃的摩尔比为1:1～2。

[0014] 按上述方案，步骤1)所述D_2O与卤代芳烃的摩尔比为4～40:1。

[0015] 按上述方案，步骤2)所述直流电电流大小为5～20mA，电化学反应时间为 2～9h。

[0016] 按上述方案，步骤2)所述分离方法为：反应结束后用乙酸乙酯萃取反应液，将有机相旋干，使用200～300目硅胶干法上样，使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗，分离得到氘代芳烃。

[0017] 电化学条件下卤代芳烃可以被还原产生卤负离子和芳基的活泼中间体，卤负离子在阳极被氧化为自由基，自由基取代三苯胺上的氢生成卤代三苯胺，芳基自由基可以与体系中的重水反应生成氘代化合物。碘代芳烃脱下的碘不能取代三苯胺芳环上的氢，三苯基膦作为牺牲试剂在电化学阳极氧化为氧化三苯基膦，可以促进阴极的还原反应的发生。

[0018] 本发明的有益效果在于：

[0019] 本发明以重水作为氘源，氘原子利用率高，重水廉价、安全、绿色，为理想的氘源，牺牲试剂三苯胺和三苯基膦廉价易得，反应底物兼容性好，可以为卤代多环芳烃或烷基芳烃，卤素原子、醚键、氰基、酯基、三烷基硅基等官能团以及噻吩，吲哚和咔唑等取代的芳香化合物，反应在中性环境、室温下进行，无强化学氧化剂、强化学还原剂参与，反应条件温和，反应过程简单易操作，使用干电池作为电源也可以较好地实现该反应(见实施例33)，方法灵活，实用性强，制备得到的氘代芳烃氘代率高、纯度高，制备、分离操作简便，成本低，其中多种氘代芳烃化合物是有机合成的重要的原料。

具体实施方式

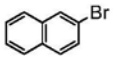
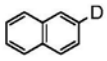
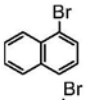
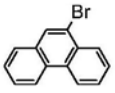
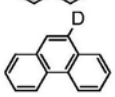
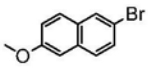
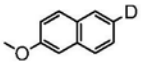
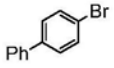
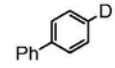
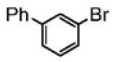
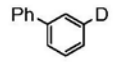
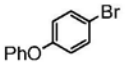
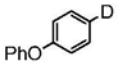
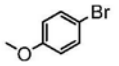
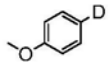
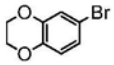
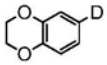
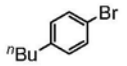
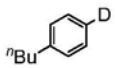
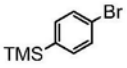
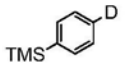
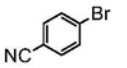
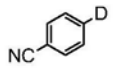
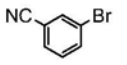
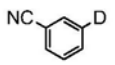
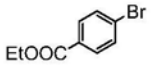
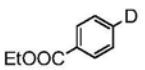
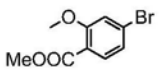
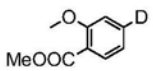
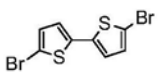
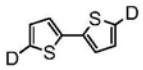
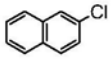
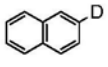
[0020] 为使本领域技术人员更好地理解本发明的技术方案，下面结合实施例对本发明作进一步详细描述。

[0021] 实施例1-21

[0022] 以溴代芳烃或氯代芳烃为原料制备氘代芳烃，所用牺牲试剂为三苯胺，实施例1-21所用卤代芳烃及生成的氘代芳烃分子式及产率、氘代率见表1。

[0023] 表1

[0024]

实施例	卤代芳烃	产物	产率(%)	氘代率(%)
1			99	95
2			>99	90
3			>99	95
4			99	87
5			>99	87
6			91	90
7			78	80
8			74	91
9			50	91
10			77	98
11			80	>99
12			>99	93
13			80	90
14			82	80
15			94	93
16			69	90
17			91	93
18			72	92
19			81	87
20			69	56
21			96	72

[0025] 具体制备方法举例如下,其余实施例制备方法相似:

[0026] 实施例1

[0027] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法，包括如下步骤：

[0028] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.5mmol 2-溴代萘(103.5mg)和0.3mmol NPh_3(73.6mg)，然后在手套箱中加入电解质0.25mmol四丁基四氟硼酸铵(82.3mg)，向体系中加入5.0mmol D_2O(90μL)和6.0mL的超干N,N-二甲基甲酰胺，将铂电极和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极，室温条件下，将反应体系在15mA直流电下搅拌电解反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取反应液，将有机相旋干，使用200～300目硅胶干法上样，使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗，分离得到氘代芳烃，产率99%，氘代率95%。

[0029] 本实施例所得氘代芳烃的核磁数据为：^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.85-7.83(m,4H),7.48-7.46(m,3H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ133.38,127.85,127.73,125.78, 125.69.

[0030] 实施例3

[0031] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法，包括如下步骤：

[0032] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.5mmol 9-溴代菲(128.6mg) 和0.3mmol NPh_3(73.6mg)，然后在手套箱中加入电解质0.25mmol四丁基四氟硼酸铵(82.3mg)，向体系中加入5.0mmol D_2O(90μL)和6.0mL的超干N,N- 二甲基甲酰胺，将铂电极和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极，室温条件下，将反应体系在15mA直流电下搅拌电解反应3h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取反应液，将有机相旋干，使用200～300目硅胶干法上样，使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗，分离得到氘代芳烃，产率大于99%，氘代率95%。

[0033] 本实施例所得氘代芳烃的核磁数据为：^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.70(d,J＝8.0Hz,2H),7.90(d,J＝8.4Hz,2H),7.75(s,1H),7.68-7.59(m,4H).^{13}C NMR(101 MHz,$CDCl_3$)δ131.98,131.92,130.24,128.54,128.49,126.89,126.76,126.54, 122.62.

[0034] 实施例13

[0035] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法，包括如下步骤：

[0036] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.5mmol 4-溴苯甲腈(91.0mg) 和0.3mmol NPh_3(73.6mg)，然后在手套箱中加入电解质0.25mmol四丁基四氟硼酸铵(82.3mg)，向体系中加入5.0mmol D_2O(90μL)和6.0mL的超干N,N- 二甲基甲酰胺，将铂电极和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极，室温条件下，将反应体系在10mA直流电下搅拌电解反应4.5h，反应结束后，用乙酸乙酯萃取反应液，将有机相旋干，使用200～300目硅胶干法上样，使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗，分离得到氘代芳烃，产率80%，氘代率90%。

[0037] 本实施例所得氘代芳烃的核磁数据为：^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.67(d,J＝8.4Hz,4H),7.48(d,J＝7.6Hz,4H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ132.19,129.04, 118.93, 112.41.

[0038] 实施例16

[0039] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法，包括如下步骤：

[0040] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.5mmol 4-溴苯甲酸乙酯(114.5 mg)和0.3mmol NPh_3(73.6mg)，然后在手套箱中加入电解质0.25mmol四丁基四氟硼酸铵(82.3mg)，向体系中加入5.0mmol D_2O(90μL)和6.0mL的超干N,N-二甲基甲酰胺，将铂电极

和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极,室温条件下,将反应体系在10mA直流电下搅拌电解反应4.5h,反应结束后,用乙酸乙酯萃取反应液,将有机相旋干,使用200～300目硅胶干法上样,使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗,分离得到氘代芳烃,产率69%,氘代率 90%。

[0041] 实施例17

[0042] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法,包括如下步骤:

[0043] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.5mmol 2-甲氧基4-溴苯甲酸甲酯(122.5mg)和0.3mmol NPh_3(73.6mg),然后在手套箱中加入电解质0.25 mmol四丁基四氟硼酸铵(82.3mg),向体系中加入5.0mmol D_2O(90μL)和6.0 mL的超干N,N-二甲基甲酰胺,将铂电极和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极,室温条件下,将反应体系在20mA直流电下搅拌电解反应2.5h,反应结束后用乙酸乙酯萃取反应液,将有机相旋干,使用200～300目硅胶干法上样,使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗,分离得到氘代芳烃,产率91%,氘代率93%。

[0044] 本实施例所得氘代芳烃的核磁数据为:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.80(d,J=7.6Hz,1H),6.99-6.97(m,2H),3.91(s,3H),3.89(s,3H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$) δ166.68,159.03,133.52,131.63,119.94,111.77,55.91,52.02.

[0045] 实施例18

[0046] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法,包括如下步骤:

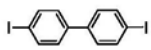
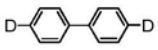
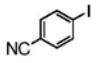
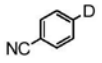
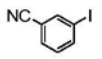
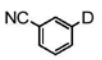
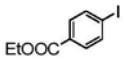
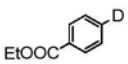
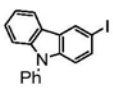
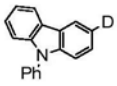
[0047] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.25mmol 5,5'-二溴-2,2'-联噻吩(81.0mg)和0.3mmol NPh_3(73.6mg),然后在手套箱中加入电解质0.25mmol 四丁基四氟硼酸铵(82.3mg),向体系中加入5.0mmol D_2O(90μL)和6.0mL的超干N,N-二甲基甲酰胺,将铂电极和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极,室温条件下,将反应体系在20mA直流电下搅拌电解反应2.5h,反应结束后,用乙酸乙酯萃取反应液,将有机相旋干,使用200～300目硅胶干法上样,使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗,分离得到氘代芳烃,产率72%,氘代率 92%。

[0048] 实施例22-32

[0049] 以碘代芳烃为原料制备氘代芳烃,牺牲试剂为三苯基膦。所用卤代芳烃及生成的氘代芳烃分子式及产率、氘代率见表2。

[0050] 表2

[0051]

实施例	卤代芳烃	产物	产率(%)	氘代率(%)
22			>99	98
23			99	95
24			90	94
25			83	99
26			>99	94
27			>99	>99
28			95	97
29			99	98
30			69	92
31			84	87
32			89	92

[0052] 具体制备方法举例如下,其余实施例制备方法相似:

[0053] 实施例29

[0054] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法,包括如下步骤:

[0055] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.5mmol 2-碘苯腈(114.5mg) 和1.0mmol PPh_3(262.3mg,1.0mmol),然后在手套箱中加入电解质0.25mmol 四丁基四氟硼酸铵(82.3mg),向体系中加入10.0mmol D_2O(180μL)和6.0mL 的超干N,N-二甲基甲酰胺,将铂电极和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极,室温条件下,将反应体系在15mA直流电下搅拌电解反应4h,反应结束后,用乙酸乙酯萃取反应液,将有机相旋干,使用200～300目硅胶干法上样,使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗,分离得到氘代芳烃,产率大于99%,氘代率大于99%。

[0056] 本实施例所得氘代芳烃的核磁数据为:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.68-7.66 (m,1H),7.64-7.60(m,1H),7.51-7.47(m,2H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ132.76, 132.12, 129.09,128.97,118.84,112.27.

[0057] 实施例31

[0058] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法,包括如下步骤:

[0059] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.5mmol 5-碘吲哚(121.5mg) 和1.0mmol PPh_3(262.3mg),然后在手套箱中加入电解质0.25mmol四丁基四氟硼酸铵(82.3mg),向体系中加入10.0mmol D_2O(180μL)和6.0mL的超干 N,N-二甲基甲酰胺,将铂电极和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极,室温条件下,将反应体系在15mA直流电下搅拌电解反应4h,反应结束后,用乙酸乙酯萃取反应液,将有机相旋干,使用200～300目硅胶干法上样,使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗,分离得到氘代芳烃,产率

84%,氘代率大于87%。

[0060] 实施例32

[0061] 一种电化学条件下制备氘代芳烃的方法,包括如下步骤:

[0062] 在配有磁子的干燥的三颈瓶(15mL)中加入0.3mmol 3-碘-9-苯基咔唑 (110.8mg)和1.0mmol PPh_3(262.3mg),然后在手套箱中加入电解质0.25mmol 四丁基四氟硼酸铵(82.3mg),向体系中加入10.0mmol D_2O(180μL)和6.0mL 的超干N,N-二甲基甲酰胺,将铂电极和铅电极(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极,室温条件下,将反应体系在15mA直流电下搅拌电解反应4h,反应结束后,用乙酸乙酯萃取反应液,将有机相旋干,使用200～300目硅胶干法上样,使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗,分离得到氘代芳烃,产率89%,氘代率 92%。

[0063] 本实施例所得氘代芳烃的核磁数据为:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16-8.14 (m,2H),7.62-7.55(m,4H),7.48-7.38(m,5H),7.30-7.27(m,1H).^{13}C NMR(101MHz, $CDCl_3$)δ140.80,137.61,129.82,127.39,127.08,125.87,125.76,123.26,120.26, 120.15,119.83,109.71.

[0064] 实施例33

[0065] 参照实施例1的方法制备氘代芳烃,不同之处在于以干电池为电源,包括如下步骤:

[0066] 在配有磁子的玻璃管(15mL)中加入0.5mmol 2-溴代萘(103.5mg)和0.3 mmol NPh_3(73.6mg),然后在手套箱中加入电解质0.25mmol四丁基四氟硼酸铵(82.3mg),向体系中加入5.0mmol D_2O(90μL)和6.0mL的超干N,N-二甲基甲酰胺,将碳棒和用铜丝固定的铅箔(1.5×1.5×0.03cm^3)分别插入液面以下作阳极和阴极,室温条件下,将反应体系在干电池(1.5V×3)作为电源的条件下搅拌电解反应3.5h(电流8-10mA),反应结束后,用乙酸乙酯萃取反应液,将有机相旋干,使用200～300目硅胶干法上样,使用石油醚和乙酸乙酯梯度淋洗,产率77%,氘代率90%。

[0067] 本实施例所得氘代芳烃的核磁数据为:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.85-7.83 (m,4H),7.48-7.46(m,3H).^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ133.38,127.85,127.73, 125.78,125.69。