

化学试剂 2011 33(10) 887~888; 894

同位素标记 D₆-苯的合成研究

杨维成, 罗勇*, 宋家龙

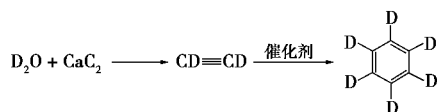
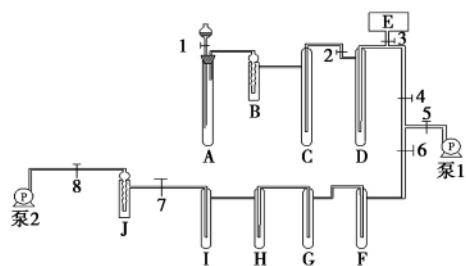
(上海化工研究院, 上海 200062)

摘要: 以 D₂O 为原料, 经与 CaC₂ 反应生成 D₂-乙炔, 再于催化剂作用下经三聚反应生成标题化合物。以消耗的原料 D₂O 计, 标题化合物总收率 >85.0%, 产品经气相色谱(GC)、质谱(MS)检测, 化学纯度 >99.9%, 同位素丰度 >99.0 atom% D。

关键词: D₂-乙炔; D₆-苯; 同位素标记; 合成

中图分类号: O621.3 文献标识码: A 文章编号: 0258-3283(2011)10-0887-02

D₆-苯是一种重要的同位素标记中间体, 从 D₆-苯出发可以制备一系列同位素标记的芳香族化合物。D₆-苯的制备方法主要有两种: 1) 重氢水交换法^[1-4], 即以天然丰度苯在铂黑催化剂作用下, 与 D₂O、D₂SO₄ 或 DCl 的 D₂O 溶液发生重氢交换反应, 经过多次交换后, 可得到高丰度的 D₆-苯。此法的优点是产物化学纯度高, 但需经多次交换, 重氢水消耗量大, 同位素利用率低; 2) 化学合成法^[5-8]: 以重氢水为原料, 与 CaC₂ 水合生成 D₂-乙炔, 再于催化剂的作用下聚合得到 D₆-苯。此法同位素利用率高, 但产品含杂质, 难以提纯。本研究在化学合成法的基础上, 采用自制催化剂, 合成出高纯度、高丰度的 D₆-苯产品。合成路线及实验装置图分别如下所示。

D₆-苯合成路线Synthetic route of D₆-benzene

乙炔制备系统: A. 乙炔反应器; B. 鼓泡器; C. 冷阱 1;
D. 乙炔收集瓶; E. 气袋

合成苯系统: F. 冷阱 2; G. 冷阱 3; H. 合成苯反应器;
I. 苯收集瓶; J. 鼓泡器

图 1 D₆-苯合成装置图Fig. 1 Synthetic apparatus of D₆-benzene

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Nicolet 6700 红外吸收光谱仪(美国 Nicolet 公司); TSQ Quantum Access 液质联用仪(美国 Thermo Fisher 公司); DRX500 核磁共振仪(德国 Bruker 公司)。

D₂O(丰度 >99.8 atom% D, 百灵威公司); CaC₂(化学纯, 百灵威公司); 其他试剂为市售分析纯。

1.2 合成方法

1.2.1 同位素标记 D₂-乙炔的合成

称取 45 g 电石加入乙炔反应器(A), 将乙炔反应系统(乙炔反应器(A)、冷阱(C)、乙炔收集瓶(D))放入高温炉中加热至 500 °C, 关闭阀门 1、3、6, 打开阀门 2、4、5, 开启真空泵 1 抽真空, 保持 1 h, 取出乙炔反应系统冷却至室温; 将乙炔反应器(A)放入冰浴中, 冷阱 1(C)放入 -30 °C 液氮/酒精浴中, 乙炔收集瓶(D)放入液氮浴中; 关闭阀门 4, 打开阀门 1, 缓慢滴加 16.97 g D₂O(维持 4 h 以上), 产生的 D₂-乙炔经冷阱(C)除去水分, 在乙炔收集瓶(D)中固化后收集。D₂O 滴加完成后, 将 D₂-乙炔反应器(A)放入 110 °C 油浴中, 将未反应完的 D₂O 赶出, 回收于冷阱(C)。反应完毕后, 关闭阀门 3、6, 打开阀门 4、5, 开启泵 1 抽真空 1 min, 关闭阀门 4, 打开阀门 3, 取出乙炔收集瓶(D), 缓慢升温释放 D₂-乙炔气体于气袋

收稿日期: 2010-11-09

基金项目: 科技部转制院所专项资助项目(2009EG11-6086); 上海市科委资助项目(09dz2200700)。

作者简介: 杨维成(1982-) 男, 河南商水人, 硕士, 主要从事精细有机合成及催化新材料研究。

通讯作者: 罗勇, E-mail: real-luoyong@hotmail.com。

(E) 中, 随后将乙炔收集瓶(D) 放入液氮冷阱中将 D_2 -乙炔再次固化, 再次重复上述乙炔纯化动作 1 次。完毕后, 将制备的 D_2 -乙炔释放到气袋中, 量取体积, 得 7.82 L D_2 -乙炔, 回收 2.05 g D_2O , 以消耗的 D_2O 计, D_2 -乙炔收率 90.1%, 化学纯度 >99.94%。

1.2.2 合成 D_6 -苯催化剂的制备

筛分出 2.5 ~ 3.2 mm 的催化剂载体, 经水洗、烘干、550 °C 焙烧, 冷却后备用。配制适量 0.4% K_2CrO_4 水溶液, 等体积浸渍于上述催化剂载体, 静置 5 h, 于 120 °C 烘干, 得合成 D_6 -苯催化剂。

1.2.3 同位素标记 D_6 -苯的合成

将 50 g 自制催化剂加入苯合成反应器(H), 放入高温炉中, 升温至 500 °C, 活化催化剂 2 h。冷却后, 接入合成苯反应系统。将合成苯反应器(H) 放入 30 °C 水浴中, 将冷阱(G)、冷阱(H) 保持 -60 °C 酒精/液氮浴, 关闭阀门 2、5、7, 打开阀门 3、4、6, 缓慢通入上述制备的 7.82 L D_2 -乙炔气体。当 D_2 -乙炔通入完毕, 关闭阀门 6、7, 将苯收集瓶(I) 放入液氮浴中, 加热合成苯反应器至 100 °C, 并保持 10 min; 最后取出收集瓶, 缓慢升至常温, 得 8.943 g 无色液体, 收率 95.1%, 化学纯度 99.9%, 丰度 >99.0%。FT-IR (KBr), ν , cm^{-1} : 3 234.4, 2 279.1, 1 617.9, 1 452.9, 1 329.6, 1 161.6, 923.8, 811.4, 709.7。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ : 127.6, 127.4, 127.2。MS m/z (%): 84 [M, 100%]。

2 结果与讨论

2.1 本研究以 D_2O 为原料, 经过两步反应, 利用自制催化剂, 以良好收率合成得到高纯度、高丰度的 D_6 -苯。以消耗的 D_2O 计, 总收率 >85.0%, 化学纯度 >99.9%, 同位素丰度 >99.0%。

2.2 由于 CaC_2 与水极易发生反应, 空气中少量水汽的存在就可能造成产品丰度的稀释。制备乙炔反应过程中采用高温条件下抽真空, 除去系统内少量水分, 有效避免了产品丰度的稀释; 制备苯过程中, 采用高温条件下抽真空处理, 有效防止了催化剂失活, 提高产品苯的收率。

2.3 CaC_2 水合过程为放热反应, 为防止反应放热过快, 造成 D_2O 蒸发损失, D_2O 需在冰浴条件下滴加, 其滴加速度越慢越好, 本实验通过优化得出滴加时间应维持在 4 h 以上。

2.4 在合成 D_6 -苯的过程中, D_2 -乙炔纯化采用相分离方法(将制备的 D_2 -乙炔在液氮冷却条件下, 抽真空, 反复数次除去气体杂质) 代替溶液吸收法(采用浓硫酸、硫酸铜溶液吸收 D_2 -乙炔气体中杂质), 有效去除了 D_2 -乙炔气体中的杂质, 提高了 D_6 -苯的收率和纯度。

2.5 在合成 D_6 -苯的过程中, 考察了反应温度对合成 D_6 -苯的影响, 当反应温度为 30 °C 时, 产品收率达 95.1%, 纯度高达 99.9%。

3 结论

经 IR、 ^{13}C NMR、MS 分析产物结构, 确定为同位素标记 D_6 -苯。

以 D_2O 为原料, 反应得到 D_2 -乙炔, 再在聚合催化剂下发生三分子聚合得到 D_6 -苯。较理想的工艺条件: D_2 -乙炔制备, $n(CaC_2) : n(D_2O) = 3:1$, 冰浴条件下反应; D_6 -苯合成: 乙炔: 催化剂 = 1:5 (L/g), 反应温度 30 °C。在此条件下, D_6 -苯总收率 >85.0%, 化学纯度 >99.9%, 丰度 >99.0 atom% D。

参考文献:

- [1] LEITCH L C. Organic deuterium compounds: IXII. benzene- d_6 [J]. *Can. J. Chem.*, 1954, **32** (8): 813-814.
- [2] INGOD C K, RAISIN C G, WILSON C L, et al. Structure of benzene. part II. direct introduction of deuterium into benzene and the physical properties of hexadeutero-benzene [J]. *J. Chem. Soc.*, 1936: 915-925.
- [3] BRULLMANN M, GERBER H, MEIER D. Zur herstellung von benzol- d_6 [J]. *Hel. Chim. Acta*, 1958, **41** (6): 1 831-1 835.
- [4] HORIUTI J, POLANYI M. Direct introduction of deuterium into benzene [J]. *Nature*, 1934, **134**: 847.
- [5] RUPPRECHT A. Preparation of benzene- d_6 by polymerization of acetylene- d_6 [J]. *Acta Chem. Scand*, 1962, **16** (9): 2 189-2 194.
- [6] CLEMO G R, MCQUILLEN A. Experiments on hexadeutero-benzene. part I [J]. *J. Chem. Soc.*, 1935: 851-855.
- [7] CLEMO G, ROBSON A. The polymerisation of dideuteroacetylene [J]. *J. Chem. Soc.*, 1939: 429-430.
- [8] MURRAY J W, SQUIRE C F, ANDREWS D H. The raman spectrum of deuterio-benzene (C_6D_6) [J]. *J. Chem. l Phys.*, 1934, **2** (10): 714-715.

Synthesis of isotope-labeled D_6 -benzene YANG Wei-cheng,
(下转第 894 页)

- ing and biological activity [J]. *J. Med. Chem.*, 1995, **38** (18): 3 488-3 501.
- [20] AHN Y H, LEE J S, CHANG Y T. Combinatorial rosamine library and application to in vivo glutathione probe [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**(15): 4 510-4 511.
- [21] OHULCHANSKY T Y, DONNELLY D J, DETTY M R, et al. Heteroatom substitution induced changes in excited-state photophysics and singlet oxygen generation in chalcogenoxanthylum dyes: effect of sulfur and selenium substitutions [J]. *J. Phys. Chem. B.*, 2004, **108**(25): 8 668-8 672.
- [22] HOLT J J, GANNON M K, TOMBLINE G, et al. A cationic chalcogenoxanthylum photosensitizer effective in vitro in chemosensitive and multidrug-resistant cells [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**(24): 8 635-8 643.
- [23] MCKNIGHT R E, ONOGUL B, POLASANI S R, et al. Substituent control of DNA binding modes in a series of chalcogenoxanthylum photosensitizers as determined by isothermal titration calorimetry and topoisomerase I DNA unwinding assay [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**(24): 10 221-10 227.
- [24] SAWADA G A, RAUB T J, HIGGINS J W, et al. Chalcogenopyrylium dyes as inhibitors/modulators of *p*-glycoprotein in multidrug-resistant cells [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**(22): 9 745-9 756.
- [25] WAGNER S J, SKRIPCHENKO A, DONNELLY D J, et al. Chalcogenoxanthylum photosensitizers for the photodynamic purging of blood-borne viral and bacterial pathogens [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, **13**(21): 5 927-5 935.
- [26] CALITREE B, DONNELLY D J, HOLT J J, et al. Tellurium analogues of rosamine and rhodamine dyes: synthesis, structure, ^{125}Te NMR, and heteroatom contributions to excitation energies [J]. *Organomet.*, 2007, **26**(25): 6 248-6 257.
- [27] BRENNAN N K, DONNELLY D J, DETTY M R. Selenoxanthones via directed metalations in 2-arylselenobenzamide derivatives [J]. *J. Org. Chem.*, 2003, **68**(8): 3 344-3 347.
- [28] DETTY M R, PRASAD P N, DONNELLY D J, et al. Synthesis, properties, and photodynamic properties in vitro of heavy-chalcogen analogues of tetramethylrosamine [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**(10): 2 537-2 544.
- [29] VALLE D J D, DONNELLY D J, HOLT J J, et al. 2,7-Bis-*N*, *N*-dimethylaminochalcogenoxanthene-9-ones via electrophilic cyclization with phosphorus oxychloride [J]. *Organomet.*, 2005, **24**(15): 3 807-3 810.
- [30] GANNON M K, HOLT J J, BENNETT S M, et al. Rhodamine inhibitors of *P*-glycoprotein: an amide/thioamide "switch" for ATPase activity [J]. *J. Med. Chem.*, 2009, **52**(10): 3 328-3 341.
- [31] HOLT J J, CALITREE B D, VINCEK J, et al. A microwave-assisted synthesis of julolidine-9-carboxamide derivatives and their conversion to chalcogenoxanthones via directed metalation [J]. *J. Org. Chem.*, 2007, **72**(7): 2 690-2 693.

Synthesis and application of analogs of rhodamine dyes by replacement of oxygen bridge atom GUAN Li, CAO Xiao-yan, WANG Yun-xia*, LI Jian-li, SHI Zhen (Northwest University, Ministry of Education Key Laboratory of Synthetic and Natural Functional Molecular Chemistry, College of Chemistry and Materials Science, Xi'an 710069, China), *Huaxue Shiji* 2011, **33**(10): 889~894

Abstract: Rhodamine is a kind of important fluorescent probe dye and has been widely used in biochemistry, chemistry and medicine engineering. Many modification ways of the rhodamine dyes have been reported. The research progress of novel analogs of rhodamine dyes by replacement of oxygen bridge atom is reviewed. The synthesis routes and application of these analogs of rhodamine dyes are introduced.

Key words: analogs of rhodamine; bridge atom; synthesis; application

(上接第 888 页)

LUO Yong*, SONG Jia-long (Shanghai Research Institute of Chemical Industry, Shanghai 200062, China), *Huaxue Shiji*, 2011, **33**(10): 887~888; 894

Abstract: An efficient synthesis of D_6 -benzene was studied. Acylation of D_2O with CaC_2 provided D_2 -acetylene, which was

converted to D_6 -benzene by polymerization in an overall yield of 85.0% based on labeled substrates consumed. The product was confirmed by mass spectrometry and ^{13}C NMR. The purity was better than 99.9% based on GC analysis.

Key words: D_2 -acetylene; D_6 -benzene; isotope labelled; synthesis