

氘代二乙胺的制备

刘子节¹, 于文俊², 解希雷¹, 刘刚^{1,2}

1. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所; 活性物质发现与适药化研究北京市重点实验室, 北京 100050
2. 清华-北大生命科学联合中心; 清华大学医学院药理学系, 北京 100084

摘要 二乙胺是一种重要的有机化工原料, 常应用于医药中间体的合成; 同时, 二乙胺基也常成为药物分子中重要的活性结构片段。将 *N*-烷基的氢(H)原子替换为氘(D)原子, 可显著改善药物分子的药代动力学性质。本文发展了使用乙醇-*d*₆为原料, 通过三步反应制得二乙胺-*d*₁₀的合成方法, 总收率大于40%, 氘代丰率大于98%, 期望能够应用于新型氘代药物的研发过程中。

关键词 二乙胺-*d*₁₀; 氘代; 制备

中图分类号 R9

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.12.001

Preparation of diethylamine-*d*₁₀

LIU Zijie¹, YU Wenjun², XIE Xilei¹, LIU Gang^{1,2}

1. Beijing Key Laboratory of Active Substance Discovery and Druggability Evaluation; Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China
2. Tsinghua-Peking Center for Life Sciences; Department of Pharmacology and Pharmaceutical Sciences, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract Diethylamine, one of the important organic chemicals, is widely used in preparation of pharmaceutical intermediates, and is often an important candidate of active fragments of drugs. It is reported that replacing H atom of *N*-alkyl with D atom would improve drug pharmacokinetic properties. This paper further develops the diethylamine-*d*₁₀ synthetic process which uses ethanol-*d*₆ as the starting material, with an overall yield of more than 40% for the three reaction steps and the deuterium abundance of diethylamine-*d*₁₀ being more than 98%. These results are useful for development of novel deuterium drug candidates containing diethylamine-*d*₁₀ fragments.

Keywords diethylamine-*d*₁₀; deuterium; preparation

二乙胺是一种应用广泛的有机化工原料, 常用作生产医药、农药中间体的合成; 在制药工业中也用于制备普鲁卡因、氯喹、尼可刹米、可拉明及磺胺类药物。由于烷基胺基片段的独特理化性质^[1,2], 使其存在于众多小分子药物中, 例如中枢阿片类镇痛药吗啡(图1)。

外源性烷基胺基类化合物在体内通常经细胞色素代谢酶P450(CYP)的作用进行代谢, 其步骤为: 1) *N*-烷基 α 位的C—H键断裂(限速步骤); 2) C自由基与OH自由基结合; 3) 脱除醛基形成代谢产物NH₂。这种脱烷基化作用常使药物分子降低或失去其生物活性, 致使药物半衰期缩短。烷基氢

(H)原子由同位素氘(D)原子替代后存在动力学氘同位素效应(kinetic deuterium isotope effects, KDIE)^[3,4], 即由于C—D键具有更高的活化能而较C—H键更加稳定(6~9倍), 致使P450(CYP)代谢C—D键更加困难, 因而可延长药物分子的半衰期, 且不影响药理活性(H、D形状差异很小); 也可以减少毒性代谢产物的生成, 降低毒副作用; 降低药物在胃肠道或肝脏中的代谢比例, 提高血液循环药物浓度及耐受性。前期研究表明, 将吗啡^[5]、安非他明^[6]、丁巴比妥^[7]等药物的H原子替换为D原子, 均可不同程度改善药物动力学性质, 提高药物利用效率。2006年, Li等^[8]报道将中枢阿片类镇痛药曲

收稿日期: 2015-04-23; 修回日期: 2015-05-25

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81273364)

作者简介: 刘子节, 助理研究员, 研究方向为药物化学与化学生物学, 电子信箱: liuzijie@imm.ac.cn; 刘刚(通信作者), 教授, 研究方向为药物化学与化学生物学, 电子信箱: gangliu27@tsinghua.edu.cn

引用格式: 刘子节, 于文俊, 解希雷, 等. 氘代二乙胺的制备[J]. 科技导报, 2015, 33(12): 15-18.

马多的O-烷基和N-烷基9个H原子全部替换为D原子时(图1),仍然保持了药效活性,但人肝微粒体中实验的半衰期由741 min延长至7210 min。

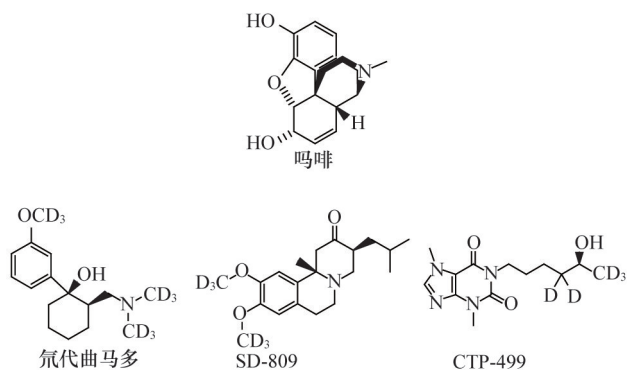


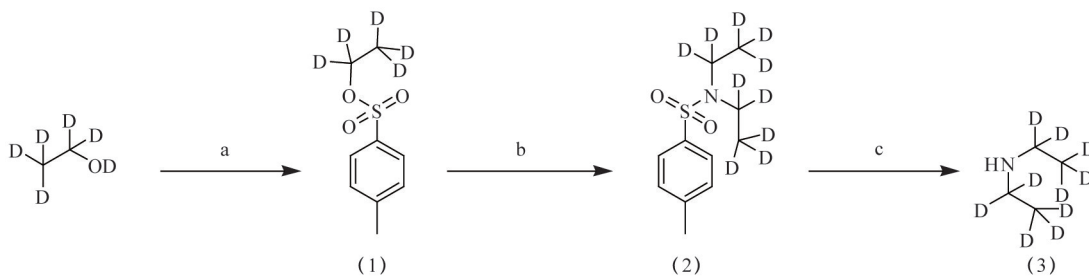
图1 吗啡及氘代曲马多、SD-809、CTP-499结构
Fig. 1 Structure of Morphine and Tramadol- d_6 , SD-809 and CTP-499

近年来,氘代药物的研究逐渐受到更多的重视,部分已进入临床研究阶段。例如,Aupex公司的氘代丁苯那酮(SD-809,治疗舞蹈症等运动障碍性疾病)已经进入III期临床研究;Concert公司的氘代己酮可可碱活性代谢产物(CTP-499,

治疗外周血管疾病)正在开展II期临床研究。由于新的药物候选物中亦常常含有二乙胺基片段,因此本研究组认为,将二乙基的10个H原子全部替换为D原子将有可能大大提高药物的代谢稳定性。本文研究合成二乙胺- d_{10} 的新方法,以提供二乙胺- d_{10} 在药物研发中应用的可能性。

目前工业上生产二乙胺的方法^[9]主要包括:1)乙醇常压气相催化法,产品为一乙胺、二乙胺、三乙胺混合物,二乙胺选择性50%,是中国及欧美国家工业生产二乙胺的主要方法;2)氯乙烷、氨、氢氧化钙水溶液法,收率80%,但原料受制约;3)乙腈氢化氨化法,此方法乙腈来源有限;4)乙醛氢化氨化法,副反应少,反应条件温和,为日本工业生产二乙胺的主要方法;5)二乙基苯胺法,此方法产品纯度高,但成本也高。

相对于二乙胺- d_{10} 的制备,这些方法则均有明显的局限性,比如生产过程中会产生氘代三乙胺或者氘代一乙胺等副产物;氢化法会造成大量氘源的浪费;氘代卤代烷、氘代乙腈等原料受到制约等。鉴于以上分析,本研究对二乙胺- d_{10} 的合成路线进行开发。如图2所示,以乙醇- d_6 为原料,通过酯化、磺酰胺烷基化、水解等3步即可得到二乙胺- d_{10} 。该合成路线具有简单、合成过程不需纯化、原料易得、反应条件温和等特点,可放大制备二乙胺- d_{10} 。



反应条件:a. i) NaH, 0°C~rt, 30 min; ii) TsCl, rt-0°C~rt, 9 h; b. i) 对甲苯磺酰胺, NaH, 0°C~rt, 30 min; ii) rt-0°C~rt, 过夜, DMF; c. i) HBr, 65°C, 过夜; ii) 10 mol/L NaOH 调节pH值; iii) 蒸馏

图2 二乙胺- d_{10} 的合成路线
Fig. 2 Synthesis of diethylamine- d_{10}

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

实验所用乙醇- d_6 购于希恩思试剂公司,其他试剂购于北京偶合科技有限公司,未经纯化直接使用。实验所用溶剂主要购于北京化工厂和西陇化工股份有限公司,除四氢呋喃(THF)和二甲基甲酰胺(DMF)经美国VAC公司(vacuum atmospheres company)溶剂纯化系统进一步处理外,其余均未处理直接使用。GF₂₅₄薄层层析硅胶板购于青岛海洋化工厂。UPLC-MS分析仪:Waters Acquity UPLC-MS系统(二元溶剂管理器、样品管理器、色谱柱管理器、PDA检测器以及SQ质谱检测器);Waters Acquity UPLC® BEH C₁₈柱(1.7 μm, 2.1 mm × 50 mm);流动相为含有0.05%甲酸的乙腈和水;线性

梯度洗脱以乙腈:水(体积比)从5:95至95:5,时间3 min,流速0.3 mL/min;UV检测波长254 nm;SQ质谱检测仪采用正离子或者负离子扫描方式,电喷雾离子源(ESI),主要用于反应监测和化合物纯度的初步测定。核磁共振仪:Bruker Avance 400 MHz,溶剂为CDCl₃。

1.2 合成步骤

1.2.1 对甲苯磺酰乙酯- d_6 (1)的合成

0°C搅拌条件下,将氢化钠(NaH, 60%, 250 mmol)分批加入至100 mL无水THF中,将乙醇- d_6 (192 mmol)缓慢滴入反应液中,升至室温,反应30 min后降温至0°C,冰浴下向反应液中滴加溶有对甲苯磺酰氯(211 mmol)的100 mL无水THF的溶液,缓慢升至室温。继续反应9 h后,LC-MS检测,反应

完全,将反应液蒸干,加入 400 mL 1 mol/L HCl 溶解固体,加入 300 mL 乙酸乙酯(EA)萃取,分取有机相,用水(400 mL×2)洗涤,分取有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干^[10]。得到目标物(1)38.9 g,产率 98.73%。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 2.45 (s, 3H, CH₃)。

1.2.2 *N,N*-二乙胺基对甲苯磺酰胺-*d*₁₀(2)的合成

在 0℃ 搅拌条件下,将对甲苯磺酰胺(105.5 mmol)溶于 100 mL 无水 DMF 中,分批加入 NaH(60%, 249.5 mmol)控制反应液温度在 0℃,加入完毕后,反应体系缓慢升至室温,反应 30 min 后,降温至 0℃,滴入溶有(1)(189.7 mmol)的 50 mL 无水 DMF 的溶液,加入完毕后升至室温,反应过夜。经 LC-MS 检测反应基本完全,将反应液蒸干,加入 400 mL 1 mol/L HCl 溶解,加入 400 mL EA 萃取,分取有机相,用饱和食盐水

(400 mL×3)洗涤,分取有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,蒸干^[11]。得到目标物(2)16 g,产率为 70.48%。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 2.41 (s, 3H, CH₃)。

1.2.3 二乙胺-*d*₁₀(3)的合成

向中间体(2)中加入 100 mL 含有 33% 氢溴酸的乙酸溶液,65℃ 条件下反应过夜。经 LC-MS 检测反应基本完全,将反应液蒸干,加 100 mL 水稀释,以二氯甲烷(DCM)(200 mL×3)萃取,分取水相,蒸干,得到粗产物,用 10 mL 水溶解,以 10 mol/L NaOH 溶液调节 pH 值为 13~14,常压蒸馏,收集 54~56℃ 馏分^[12,13]。得到目标物(3)4.1 g,产率为 73.21%。¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (s, 1H, N-H)。

二乙胺-*d*₁₀ 经过与二乙胺的核磁图对比,确定相应烷基上的氢信号全部消失,氘代丰度应达到 98% 以上(图 3)。

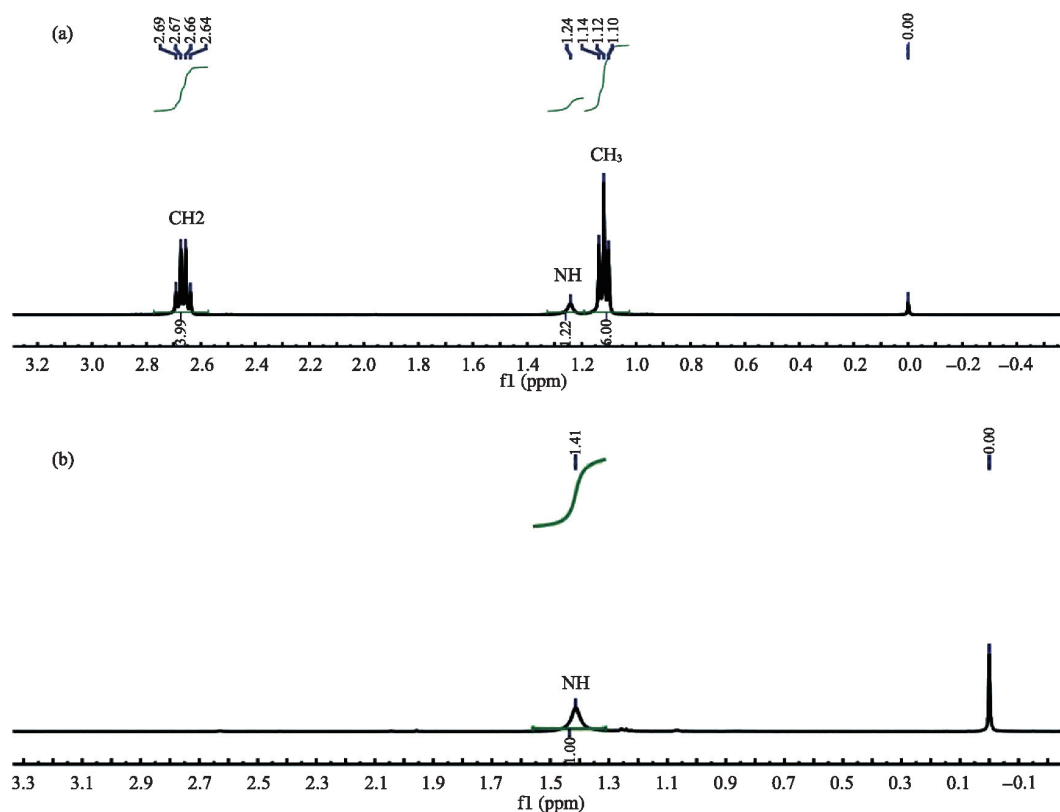


图 3 二乙胺(a)与二乙胺-*d*₁₀(b)的¹HNMR

Fig. 3 ¹HNMR of diethylamine (a) and diethylamine-*d*₁₀ (b)

2 讨论

使用对甲苯磺酰胺水解法制备二乙胺-*d*₁₀,可以单一得到高纯度、高氘代丰度的目标物,避免工业上制备二乙胺方法产生的副产物,节省气源。

2.1 对甲苯磺酰胺水解条件探索

如表 1 所示,对甲苯磺酰胺水解条件进行探索,仅当使用 33% 氢溴酸的乙酸溶液时,可得到 100% 转化率,使用其他体系,反应转化率极低或反应不发生。反应过程中及后处理释放出的溴蒸气及过量的氢溴酸,可用硫代硫酸钠溶液进行

处理。

2.2 水解副产物

根据文献[13]报道的氢溴酸水解磺酰胺的机理,在使用 UPLC-MS 监测反应时,生成的主要副产物为对甲苯磺酰溴,占总副产物的 85%。在实验室工艺路线探索过程中,反应后处理时加入水稀释,析出的对甲苯磺酰溴固体可直接通过 DCM 洗涤除去。将此合成路线应用于工业生产并加以优化改进,得到的副产物对甲苯磺酰溴可能可以经过纯化继续回收循环利用,有待进一步研究。

表 1 对甲苯磺酰胺水解条件
Table 1 Toluene sulfonamide hydrolysis

编号	酸	路易斯酸	温度/°C	时间/h	转化率/%
1	70%硫酸	—	回流	0.5	—
2	70%硫酸	—	微波 120	0.5	—
3	70%硫酸	—	微波 120	1	—
4	70%硫酸	—	微波 150	1	—
5	98%硫酸	—	85	过夜	—
6	98%硫酸	—	微波 120	1	—
7	浓盐酸	—	回流	过夜	—
8	浓盐酸:乙酸=1:3	氯化锌	110	过夜	—
9	浓盐酸:乙酸=1:3	氯化铝	110	过夜	—
10	33%氢溴酸乙酸溶液	—	65	5	100

3 结论

发展了二乙胺- d_{10} 的制备方法,以期应用于新型氘代药物的研发。研究使用乙醇- d_6 为原料,通过酯化、磺酰胺烷基化、水解 3 步得到二乙胺- d_{10} 。该合成路线具有简单、合成过程不需纯化、原料易得、反应条件温和等特点,总收率 40% 以上,氘代丰率大于 98%,可放大制备二乙胺- d_{10} 。

参考文献 (References)

- [1] Kerns E, Di L. Drug-like properties: concepts, structure design and methods: From ADME to toxicity optimization[M]. Burlington: Academic Press, 2010.
- [2] Wermuth C G. The practice of medicinal chemistry[M]. Burlington: Academic Press, 2011.
- [3] Shao L, Hewitt M C. The kinetic isotope effect in the search for deuterated drugs[J]. Drug News & Perspectives, 2009, 23(6): 398-404.
- [4] Manley P W, Blasco F, Mestan J, et al. The kinetic deuterium isotope effect as applied to metabolic deactivation of imatinib to the des-methyl metabolite, CGP74588[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, 21(11): 3231-3239.
- [5] Elison C, Rapoport H, Laursen R, et al. Effect of deuteration of N-CH₃ group on potency and enzymatic N-demethylation of morphine[J]. Science, 1961, 134(3485): 1078-1079.
- [6] Parli C J, McMahon R E. The mechanism of microsomal deamination: Heavy isotope studies[J]. Drug Metabolism and Disposition, 1973, 1(1): 337-341.
- [7] Tanabe M, Yasuda D, LeValley S, et al. The pharmacologic effect of deuterium substitution on 5-n-butyl-5-ethylbarbituric acid[J]. Life Sciences, 1969, 8(19): 1123-1128.
- [8] Shao L, Abolin C, Hewitt M C, et al. Derivatives of tramadol for increased duration of effect[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16(3): 691-694.
- [9] 唐振周. 关于我国二乙胺的生产技术及其发展[J]. 湖南化工, 1996, 26(2): 6-8.
Tang Zhenzhou. National production technology and development of diethylamine[J]. Hunan Chemical, 1996, 26(2): 6-8.
- [10] Lakatos S A, Luzikov Y N, Preobrazhenskaya M N. Diazepines [1, 4] annelated with indoline and maleimide from 3-(di)alkylamino-4-(indol-1-yl) maleimides: mechanism of rearrangement and cyclization [J]. Tetrahedron, 2005, 61(8): 2017-2020.
- [11] Amatore M, Leboeuf D, Malacria M, et al. Highly enantioselective rhodium-catalyzed [2+ 2+ 2] cycloaddition of diynes to sulfonimines [J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(12): 4576-4579.
- [12] Bird I, Shuker D E G. Synthesis of pyrillamine- d_6 [J]. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 1985, 22(2): 109-115.
- [13] Searles S, Nukina S. Cleavage and rearrangement of sulfonamides[J]. Chemical Reviews, 1959, 59(6): 1077-1103.

(编辑 田恬)

《科技导报》“卷首语”栏目征稿

“卷首语”栏目每期邀请一位中国科学院院士和中国工程院院士就重大科技现象、事件,以及学科发展趋势、科学研究热点和前沿问题等,撰文发表个人的见解、意见和评论。本栏目欢迎院士投稿,每篇文章约 2000 字,同时请提供作者学术简历、工作照和签名电子文档。投稿邮箱:kjdbbjb@cast.org.cn。