

· 快递论文 ·

溴乙基二苯乙腈的合成及杂质研究

袁 伟¹, 殷晓伟², 杨 科¹, 李正义^{1*}

(1. 常州大学 石油化工学院 江苏省绿色催化材料与技术重点实验室, 江苏 常州 213164;

2. 常州康普药业有限公司, 江苏 常州 213172)

摘要: 以二苯乙腈和二溴乙烷为原料, 苯扎溴铵为相转移催化剂, 在氢氧化钠水溶液中高效合成溴乙基二苯乙腈。分别考察了不同相转移催化剂、碱的种类及用量、原料配比对反应收率和选择性的影响, 优化反应条件, 得到了溴乙基二苯乙腈的最佳合成工艺, 同时实现了两种相关杂质的定向合成。溴乙基二苯乙腈 **2** 及两种相关杂质 **3** 和 **4** 的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS(EI) 确证。

关键词: 溴乙基二苯乙腈; 合成; 杂质; 相转移催化; 医药中间体

中图分类号: O621.3

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.21255

Study on Synthesis and Impurities of Bromoethyl Diphenylacetonitrile

YUAN Wei¹, YIN Xiaowei², YANG Ke¹, LI Zhengyi^{1*}

(1. Jiangsu Key Laboratory of Advanced Catalytic Materials and Technology, School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China; 2. Changzhou Kangpu Pharmaceutical Co., Ltd., Changzhou 213172, China)

Abstract: Bromoethyl diphenylacetonitrile was efficient synthesized from diphenylacetonitrile and dibromoethane in sodium hydroxide aqueous solution by phase transfer catalyst of benzalkonium bromide. Effects of different phase transfer catalyst, base, base dosage and raw material ratio on the yield and selectivity of the reaction were investigated. After optimized the reaction conditions, the best synthesis technology of bromoethyl diphenylacetonitrile and the ific synthesis of two impurities have been achieved. The structures of bromoethyl diphenylacetonitrile **2** and the two impurities of **3** and **4** were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and MS(EI), respectively.

Keywords: bromoethyl diphenylacetonitrile; synthesis; impurity; phase transfer catalysis; pharmaceutical intermediates

溴乙基二苯乙腈是一种重要的医药中间体, 可用于合成药物盐酸地芬诺酯^[1]和咪达那新^[2]。盐酸地芬诺酯是一种阿片类似物, 属非特异性的抗腹泻药^[3-4], 具有成瘾性不宜过量使用^[5]; 咪达那新是一种新型二苯基丁酰胺类抗胆碱药, 具有

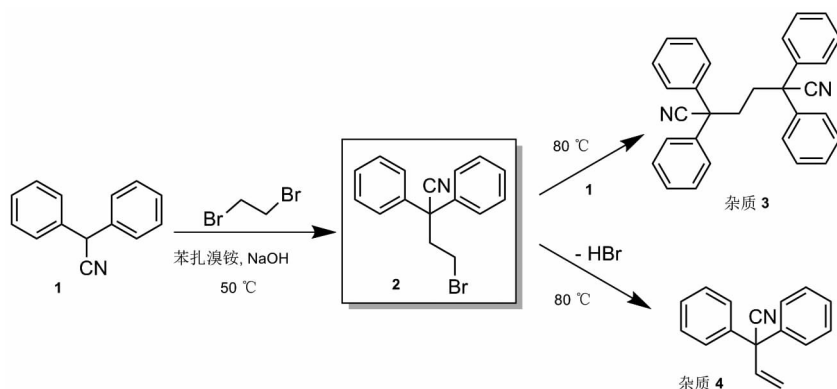
高度膀胱选择性, 用于治疗膀胱过度活动症引起的尿急、尿频及尿失禁^[6-7]。尽管目前已有相关文献报道溴乙基二苯乙腈的合成方法, 但大多仍存在一定的弊端。谢等^[8]以无水四氢呋喃为溶剂, 在氮气保护下, 以NaH为碱合成溴乙基二苯

收稿日期: 2021-10-19; 修订日期: 2021-11-20

基金项目: 江苏省先进催化与绿色制造协同创新中心资助项目 (ACGM2019-05-08)

第一作者简介: 袁伟(1997-), 男, 汉族, 江苏泰州人, 硕士, 主要从事药物合成及质量控制研究。E-mail: 1418682112@qq.com

通信联系人: 李正义, 博士, 教授, 硕士生导师, E-mail: zyli@cczu.edu.cn



Scheme 1

乙腈,然而该方法要求无水无氧,不利于工业化生产。Arseniyadis 等^[9]以 NaNH_2 为碱,苯作为溶剂合成溴乙基二苯乙腈,但存在对环境不友好的问题。而目前报导的相对比较绿色的合成方法是直接用水作溶剂,以氢氧化钠为碱,三乙基苄基氯化铵^[6]或新洁尔灭^[10]作为相转移催化剂,但这些方法都没有经过系统性研究,尤其是还没有相关的杂质研究,而中间体的杂质研究和质量控制直接关系到最终药物产品的质量和工艺稳定^[11-14]。因此,系统性研究溴乙基二苯乙腈的合成方法、工艺优化及杂质分析,将为后续相关药物的品质保障奠定坚实的基础。

本文以二苯乙腈和二溴乙烷为原料,苯扎溴铵(十二烷基二甲基苄基溴化铵)为相转移催化剂,在氢氧化钠水溶液中高效合成溴乙基二苯乙腈(Scheme 1)。优化反应条件,得到了溴乙基二苯乙腈**2**的最佳合成工艺;根据反应条件对相关杂质的影响,简单调整实验方案实现了两种相关杂质**3**和**4**的定向合成。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

AVANCE 300MHz 型核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂,TMS 为内标);GCMS-2010 型气相质谱联用仪;LC-20A 型高效液相色谱仪。

所用试剂均为分析纯。

1.2 合成

(1) 溴乙基二苯乙腈**2**的合成

向反应瓶中加入二苯乙腈 5 g (25.9 mmol),二溴乙烷 4 mL (46.8 mmol),苯扎溴铵 0.43 g (1.1 mmol),加入氢氧化钠水溶液(15 g NaOH, 30 mL

H_2O),升温 50 °C,搅拌 5 h。冷却至室温,用乙酸乙酯萃取,减压蒸除溶剂,加入少量石油醚析出固体,过滤,洗涤,干燥,得淡黄色固体 6.9 g,收率 90%,纯度 91.97%。用乙醇重结晶得白色固体 5.8 g,纯度 99.10%。m. p. 68.5 ~ 69.5 °C (文献^[6]报道熔点为 67.5 ~ 68.8 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 ~ 7.18 (m, 10H, ArH), 3.31 ~ 3.26 (m, 2H, CH_2), 2.90 ~ 2.85 (m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 138.80, 129.23, 128.42, 126.67, 121.28, 51.60, 42.66, 26.67; MS (EI) m/z : 298.90 (100%), 300.90 (98%)。

(2) 杂质**3**的定向合成

向反应瓶中加入溴乙基二苯乙腈 1.2 g (4 mmol),二苯乙腈 0.77 g (4 mmol),苯扎溴铵 0.086 g (0.2 mmol),氢氧化钠水溶液(3 g NaOH, 6 mL H_2O),升温 80 °C,搅拌 5 h。冷却至室温,过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,烘干得白色固体 0.65 g,收率 40%; m. p. 202 ~ 204 °C (文献^[15]报道熔点为 200 ~ 204 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 ~ 7.16 (m, 20H, ArH), 2.46 (s, 4H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 138.15, 128.05, 127.15, 125.64, 120.76, 50.08, 34.41; MS (EI) m/z : 412.15。

(3) 杂质**4**的定向合成

向反应瓶中加入溴乙基二苯乙腈 1.2 g (4 mmol),苯扎溴铵 0.086 g (0.2 mmol),氢氧化钠水溶液(3 g NaOH, 6 mL H_2O),升温 80 °C,反应 5 h。冷却至室温,用乙酸乙酯(2 × 30 mL)萃取,合并有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,得棕色透明液体 0.8 g,收率 91%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 ~ 7.32 (m, 10H,

ArH), 6.27 (dd, $J = 17.1\text{ Hz}, 10.2\text{ Hz}$, 1H, HC =), 5.52, (d, $J = 17.1\text{ Hz}$, 1H, = CH₂), 5.47 (d, $J = 10.2\text{ Hz}$, 1H, = CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 139.46, 137.04, 128.94, 128.25, 127.70, 120.61, 117.67, 54.80; MS (EI) m/z : 218.90。

2 结果与讨论

2.1 工艺条件优化

以 5g 二苯乙腈 **1** 的反应规模,采用 1.2(1) 中的实验方法,分别考察了相转移催化剂、碱的种类及用量、原料配比和反应温度对溴乙基二苯乙腈 **2** 收率和选择性的影响。选择性为反应结束时体系中 **2** 的含量,采用面积归一法 HPLC 分析。

(1) 相转移催化剂

表 1 为不同相转移催化剂 (4 mol/mol) 对 **2** 收率的影响。由表 1 可见,加入相转移催化剂的收率明显高于不加相转移催化剂的收率,其中苯扎溴铵的反应效果最好,收率达到 90%。因此,选择苯扎溴铵作为相转移催化剂。

表 1 相转移催化剂对 2 收率的影响

Table 1 Effect of phase transfer catalyst on the yield of 2				
相转移 催化剂	四丁基 溴化铵	三乙基 氯化苄	苯扎 溴铵	—
收率/%	78	85	90	10

(2) 碱的种类

考查了几种常见的有机碱和无机碱对 **2** 收率的影响,结果见表 2。实验结果表明,有机碱三乙胺和吡啶的作用效率不高,而无机碱氢氧化钠的效果较好,但无机碱碳酸钾的反应效果不佳,这可能是由于其碱性偏低所致。因此,选择氢氧化钠作为碱试剂。

表 2 不同种类碱对 2 收率的影响

Table2 Effect of different kinds of bases on the yield of 2				
碱的种类	三乙胺	吡啶	碳酸钾	氢氧化钠
收率/%	65	56	46	90

(3) 碱的用量

以氢氧化钠为碱,当其用量超过 5 g (100 wt%) 时,对 **2** 粗品收率的影响不大。但考虑到药物中间体的纯度对最终药品的品质具有重要影

响,故主要考察不同碱的用量对反应选择性 (反应结束时体系中 **2** 的含量) 的影响,结果见表 2。实验结果表明,当氢氧化钠用量在 15 g (300 wt%) 时,**2** 的含量最高。

表 3 碱的用量对 2 选择性的影响

Table 3 Effect of base dosage on the selectivity of 2					
碱的用量/g	5	10	12	15	18
选择性/%	80.21	85.51	86.64	88.78	83.63

(4) 原料配比

由于 1,2-二溴乙烷两端溴原子均可被取代,因此,二苯乙腈 **1** 与二溴乙烷的配比对 **2** 收率具有重要的影响,实验结果见表 4。由表 4 可以看出,当两种原料的物质量之比为 $n(\textbf{1})/n(\text{二溴乙烷}) = 1/1.8$,单取代目标产物 **2** 的收率最高。反应液 HPLC 分析显示,二溴乙烷的比例偏低时,反应转化率低且双取代杂质 **3** 增多,而二溴乙烷的比例偏高时,由于二溴乙烷自身对产物的溶解能力较大,从而导致 **2** 的析出效率和分离收率下降。

表 4 原料配比对 2 收率的影响

Table 4 Effect of raw material ratio on the yield of 2				
$n(\textbf{1})/n(\text{二溴乙烷})$	1/1.4	1/1.6	1/1.8	1/2.0
收率/%	74	75	90	78

(5) 反应温度

实验表明反应温度对 **2** 粗品收率影响不大,但对 **2** 的选择性具有重要影响,结果见表 5。可以看出,温度为 50 ℃ 时,反应最佳。反应液 HPLC 分析显示,温度偏低时,反应转化率降低导致体系中 **2** 的含量偏低,而温度偏高时,双取代杂质 **3** 和脱 HBr 杂质 **4** 含量均增加。

表 5 反应温度对 2 选择性的影响

Table 5 Effect of reaction temperature on the selectivity of 2			
温度/℃	40	50	60
选择性/%	87.56	88.78	84.81

2.2 杂质的定向合成

本文合成 **2** 方法中伴随的杂质主要有 **3** 和 **4**。文献报导合成 **3** 的方法是以二苯乙腈和二氯乙烷为原料,在苯^[15] 或二氧六环^[16] 中加入

NaNH_2 反应制备。而 **4** 的合成则是以 **2** 为原料, NaH 为碱, 三环氮杂磷烷催化合成^[17], 或以二苯基联烯为原料, 用 9-硼双环(3, 3, 1)-壬烷(9-BBN)经硼氢化反应后加入氰化试剂制备^[18], 或以乙烯丁基醚和叔丁基二甲基硅基乙烯酮亚胺为原料, 三溴化铟和三甲基溴硅烷催化合成^[19]。

参考 2.1 中优化条件对杂质的影响, 简单调整实验方案即可实现杂质 **3** 和 **4** 的定向合成。分别以 **2** 为起始原料, NaOH 为碱, 苯扎溴铵为相转移催化剂, 先加入等物质量的二苯乙腈, 升温至 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 进行反应, 即可得到双取代杂质 **3** (40% 收率)。而杂质 **4** 是直接升温至 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 进行反应, 收率 91%。该方法与文献报道的方法^[15-19] 相比, 更绿色简便。

3 结论

本文通过筛选相转移催化剂、碱的种类及用量、原料配比和反应温度, 确定溴乙基二苯乙腈 **2** 的最佳合成工艺条件为以二苯乙腈 **1** 和二溴乙烷为原料, $n(\text{1})/n(\text{二溴乙烷}) = 1/1.8$, 苯扎溴铵为相转移催化剂, 在 300 wt% 的 NaOH 中, 于 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 5 h。同时明确了反应条件对杂质的影响, 当二溴乙烷的比例偏低时, 双取代杂质 **3** 增多, 而温度偏高时, 双取代杂质 **3** 和脱 HBr 杂质 **4** 均增加。由此调整实验方案, 成功实现了杂质 **3** 和 **4** 的定向合成。该研究为医药中间体溴乙基二苯乙腈的高效合成及杂质控制提供了参考依据。

参考文献

- [1] 徐元, 郭海波, 张凤, 等. 一种盐酸地芬诺酯的合成方法: CN108912041A[P]. 2018.
(XU Y, GUO H B, ZHANG F, *et al.* A synthetic procedure for diphenoxylate hydrochloride: CN 108912041A[P]. 2018.)
- [2] 张银. 咪达那新的研究进展[J]. 浙江化工, 2015, **46**(2): 14 - 17(39).
(ZHANG Y. Research progress of imidafenacin[J]. Zhejiang Chemical Industry, 2015, **46**(2): 14 - 17(39).)
- [3] BUGAEV N, BHATTACHARYA B, CHIU W C, *et al.* Antimotility agents for the treatment of acute non-infectious diarrhea in critically ill patients: A practice management guideline from the eastern association for the surgery of trauma[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2019, **87**(4): 915 - 921.
- [4] MEHRA A, SARKAR S, BASU D. Lomotil (diphenoxylate) dependence in India[J]. Indian J Psychol Med, 2013, **35**(3): 248 - 250.
- [5] 马军丽, 逢立艳, 王秀娟等. 地芬诺酯滥用文献及监测数据的分析[J]. 中国药物警戒, 2011, **8**(2): 111 - 113.
(MA J L, PANG L Y, WANG X J, *et al.* Analysis of document and monitoring data of diphenoxylate abuse [J]. Chinese Journal of Pharmacovigilance, 2011, **8**(2): 111 - 113.)
- [6] 郑其萍, 郭颖娟, 丰艳梅. 咪达那新的合成工艺研究[J]. 现代药物与临床, 2013, **28**(6): 819 - 821.
(ZHENG Q P, GUO Y J, FENG Y M. Synthesis technology of imidafenacin[J]. Drugs & Clinic, 2013, **28**(6): 819 - 821.)
- [7] 杨如意, 孙英华. 溶剂分散法制备咪达那新片[J]. 中国药理学杂志, 2017, **15**(4): 85 - 91.
(YANG R Y, SUN Y H. Preparation of midanasin tablets by solvent dispersion method[J]. Chinese Journal of Pharmaceutics, 2017, **15**(4): 85 - 91.)
- [8] 谢宁, 杨小玲, 蔡鸿飞, 等. 一种制备咪达那新的方法: CN 103772286A[P]. 2014.
(XIE N, YANG X L, CAI H F, *et al.* Method for preparing imidafenacin: CN 103772286A[P]. 2014.)
- [9] ARSENIYADIS S, KYLER K S, WATT D S. Organic Reactions [M]. New Jersey: John Wiley & Sons, 1984.
- [10] 费楚华, 沈竞康, 董纪昌, 等. 苯乙哌啶中间体的制备工艺改进[J]. 医药工业, 1983, (10): 23.
(FEI C H, SHEN J K, DONG J C, *et al.* Improved preparation technology of diphenoxylate hydrochloride intermediate [J]. Pharmaceutical Industry, 1983, (10): 23.)
- [11] 宋丽, 臧志和, 廖洪利, 等. 药物中特殊杂质检查方法的研究进展及评价[J]. 成都医学院学报, 2007, **2**(3-4): 202 - 204(225).
(SONG L, ZANG Z H, LIAO H L, *et al.* Study advancement and evaluation on the examination of special impurity in drugs[J]. Journal of Chengdu Medical College, 2007, **2**(3-4): 202 - 204(225).)
- [12] 周怡. 化学药品标准中杂质控制及其限度的建立[J]. 药物生物技术, 2010, **17**(2): 181 - 184.
(ZHOU Y. Establishment of impurity control and its limit in chemical drug standards[J]. Pharmaceutical Biotechnology, 2010, **17**(2): 181 - 184.)
- [13] 冯旌, 于辉, 付重敏, 等. 化学药品杂质控制的现状与展望[J]. 当代化工研究, 2020, **23**(2): 9 - 10.

- (FENG J, YU H, FU Z M, *et al.* Present situation and prospect of chemical impurity control[J]. Modern Chemical Research, 2020, **23**(2): 9 – 10.)
- [14] 胡昌勤. 化学药品杂质谱控制的现状与展望[J]. 中国新药杂志, 2015, **24**(15): 1727 – 1734.
(HU C Q. Current situation and the trend in impurity profiling of chemical drugs [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2015, **24**(15): 1727 – 1734.)
- [15] DUPRÉ D J, ELKS J, HEMS B A, *et al.* Ester and ketones derived from α -amino- ω -cyano- $\omega\omega$ - diarylalkanes[J]. J Chem Soc, 1949, 500 – 510.
- [16] GALL U L, F. SALMON-LEGAGNEUR, MOAL H L. Synthesis and study of Ω -hydroxy acids gem-disubstituted Ω -amino alcohols and their principal derivatives [J]. Chemischer Informationsdienst, 1978, **9**(42): 59 – 60.
- [17] LIU X, VERKADE J G. Free and polymer-bound tricyclic azaphosphatranes $\text{HP}(\text{RNCH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}^+$: Pro-catalysts in dehydrohalogenations and debrominations with NaH [J]. J Org Chem, 1999, **64**(4): 4840 – 4843.
- [18] KIYOKAWA K, HATA S, KAINUMA S, *et al.* Electrophilic cyanation of allylic boranes: Synthesis of β, γ -unsaturated nitriles containing allylic quaternary carbon centers [J]. Chem Commun, 2019, **55**(4): 458 – 461.
- [19] NISHIMOTO Y, NISHIMURA T, YASUDA M. Indium tribromide catalyzed coupling reaction of enol ethers with silyl ketene imines toward the synthesis of β, γ -unsaturated nitriles [J]. Chem-Eur J, 2015, **21**(50): 18301 – 18308.