

二苯氯甲烷的制备方法及其在药物合成中的应用分析

王彩凤 刘兴超 (江苏天士力帝益药业有限公司, 江苏 淮安 223003)

摘要: 二苯氯甲烷作为医药合成过程中的常见中间体, 在药物合成过程中发挥着重要的作用, 而且应用前景也非常广泛。针对二苯氯甲烷在进行制备的过程中其方法不同优势也各异。本研究将结合二苯氯甲烷的制备方法进行分析, 并探索二苯氯甲烷在药物合成中的应用。为二苯氯甲烷制备相关理论与实践应用提供理论指导和经验借鉴。

关键词: 二苯氯甲烷; 医药合成; 光化学合成; 受体拮抗剂; 抑制剂

Abstract: As a common intermediate in pharmaceutical synthesis, diphenylchloromethane plays an important role in pharmaceutical synthesis, and its application prospect is very broad. The advantages of different methods for preparing diphenylchloromethane are also different. This study will analyze the preparation method of diphenylchloromethane and explore the application of diphenylchloromethane in drug synthesis. It provides theoretical guidance and experience for the theoretical and practical application of diphenylchloromethane preparation.

Key words: diphenylchloromethane; pharmaceutical synthesis; photochemical synthesis; receptor antagonists; inhibitors

0 引言

二苯氯甲烷作为一种二芳基烷烃化合物, 经常应用于药物有机合成过程中的合成砌块, 它作为一种中间体在众多疑难疾病治疗的药物合成中发挥着重要的作用。例如我们在临床中常见的中枢神经类疾病用药莫达非尼、心血管的疾病药物百乐利辛、胡椒双苯嗪, 还有临床常用的组织胺类药物奥沙米特以及抗过敏药物苯海拉明, 这些临床常见疑难疾病的治疗药物都与二苯氯甲烷的应用密不可分。

除此之外, 二苯氯甲烷的衍生物在药物合成中也发挥着重要的作用, 例如基于二苯氯甲烷衍生出的 4-氯二苯氯甲烷、4-氯二苯溴甲烷、4-4'-二氟苯基氯甲烷等在药物合成的过程中起到良好的生理活性作用, 作为有机合成单元模块在结核病、免疫性疾病、癌症以及丹巴坦衍生类抗生素药物合成中发挥着显著的作用。综合分析二苯氯甲烷是药物合成中的重要组成部分, 然而对于二苯氯甲烷其制备方法较多, 不同的方法各有优劣, 本研究结合二苯氯甲烷的制备方法和技术进行分析, 进一步探索二苯氯甲烷在药物合成中的应用, 从理论与实践方面将进一步丰富二苯氯甲烷的相关研究, 同时也为二苯氯甲烷更好地应用于医学领域促进新药的创新与发展, 为促进人类医学技术水平的提升提供了理论指导作用。

1 二苯氯甲烷的制备方法概述

二苯氯甲烷又称之为阿尔法苯基氯苄, 其沸点为 270℃, 闪点为 127℃, 折射率为 1.594~1.597, 其密度为 1.14g/cm³。通常情况下二苯氯甲烷是一种无色或者微带黄色的液体, 是医药合成过程中的重要中间体。对于二苯氯甲烷在传统的制作工艺中主要应用苯和四氯化碳经过弗列德而克拉夫茨反应, 获得二苯甲酮, 然后通过还原和氯化反应进而生成烷基芳香烃二苯氯甲烷。然而在

采用该工艺进行二苯氯甲烷制备的过程中, 由于弗列德而克拉夫茨反应所应用到的四氯化碳属于一种剧毒物品, 应用该原料进行二苯氯甲烷合成的过程中其污染性较高, 而且不利于操作, 有安全隐患。而在后期还原过程中应用锌粉类活性金属, 应用的过程中会产生大量碱性废液, 这种碱性废液对环境也会造成重要污染, 该工艺属于国家淘汰工艺。

而后期经过对二苯氯甲烷的合成工艺进行改进, 在二苯甲酮还原的过程中采用硼氢化钾作为还原剂, 虽然该方法能够有效规避对环境的污染且能够收获到良好的还原效果, 二苯氯甲烷的制备收率较高, 但是所应用的硼氢化钾其价格很高, 二苯氯甲烷的制备成本居高不下, 同时, 硼氢化钾的操作有一定的安全风险, 对操作者要求比较高。因此结合二苯氯甲烷作为医药中间体在医药合成中的广泛应用, 大量学者针对传统的二苯氯甲烷合成工艺进行改进和优化, 探索出了应用光照条件进行二苯氯甲烷的制备方法, 采用该种工艺制备二苯氯甲烷, 主要是利用二苯甲烷芳环侧链的氢原子具有较高的反应活性, 在光照条件下可以快速形成自由基, 简单便捷地制备二苯氯甲烷。

2 二苯氯甲烷的光化学合成方法

2.1 采用光化学合成方法制备二苯氯甲烷的仪器和试剂

我们采用光化学合成方法进行二苯氯甲烷制备的过程中, 主要是以苯和氯化甲基苯作为起始原料, 再经过弗列德而克拉夫茨反应和光照下的自由基反应还原得到二苯氯甲烷。所应用的光照来源为 NEXUS470 型红外光谱仪, 采用该光谱仪为光化学合成反应提供光源。此外还要用到数字熔点仪, 日本 Shimadzu 公司所生产的 5000 型设置联机, 该机器在选用的过程中其升温空间应达到 100~280℃, 相应的柱径为 0.25mm、柱长为 30m、柱压为 100kPa、流量为 1.3mL/min。对于所应用溶剂主要包

括氯化苄，还有无水硫酸镁、无水硫酸钠、无水氯化锌、芳香基苯、液态氯，所使用溶剂和原料均为工业品。

2.2 二苯氯甲烷的光化学合成方法

2.2.1 二苯甲烷的制备

我们采用光化学合成方法制备二苯氯甲烷的过程中，制成二苯甲烷是基础工作。二苯甲烷的制备主要采用苯、氯化锌、氯化苄以及硫酸钠等材料制成。首先选择溶剂为 1000mL 的三口瓶，装入 312g 干燥苯，按物质的量计算为 4mol，再加入无水氯化锌 5.6g，按物流量计算为 0.04mol，将其置于 30℃ 的环境搅拌，然后逐渐加入 64.1g 氯化甲基苯，大约为 0.05mol，缓慢滴加，于 2h 内滴完。再滴加氯化甲基苯的过程中，将三口瓶与氢氧化钠溶液瓶连接，用氢氧化钠溶液吸收反应过程中产生的氯化氢气体，进行尾气吸收。而在氯化甲基苯滴加完成以后对溶液进行升温，将其温度甚至 80℃，将加热后的氯化氢气体引至冷凝器开始回流，再次冷却至室温，然后加入 150mL 水进行水解。对水解液中的有机相与水相进行分液，有机相用无水硫酸钠进行干燥，先采用常压蒸馏的方式获得苯溶剂（可回收再用），然后采用减压蒸馏的方式收集馏分，最后得到无色透明油状物 61.7g，将油状物进行降温，到一定温度后会转化成无色针状晶体，熔点大约为 23.5~24.2℃。在二苯甲烷进行制备的过程中选择氯化甲基苯作为起始原料，通常情况下，该工艺收率可达到 60% 以上。

2.2.2 二苯甲烷光化学合成二苯氯甲烷

在制作好二苯甲烷之后，就可以应用二苯甲烷制备二苯氯甲烷。以二苯甲烷作为原材料，选择容量为 100mL 的三口瓶，装置温度计空气冷凝管和导气管，导气管放在液面以下，然后加入 50g 二苯甲烷，物质的量为 0.3mol。先采用甘油进行预热，准备好红外光谱仪提供光源，在磁力搅拌情况下用碘钨灯照射反应瓶，经过碘钨灯的照射使反应温度达到 90~100℃。然后逐渐向反应瓶中通入 21.7g 氯气，物质的量大约为 0.305mol，使两者在光照条件下充分反应，为保障两者充分反应将反应时间控制在 12h 左右。最后降至室温，将反应物采用 5% 的碳酸氢钠溶液进行水洗，得到有机相用无水硫酸镁干燥，干燥后过滤，滤液采用减压蒸馏的方式收集馏分。最后通过蒸馏之后所得的液体为无色透明状，将其冷却之后可得白色晶体，白色晶体即为二苯氯甲烷。在此制备环节中按照上述工艺可得到二苯氯甲烷，其收率达到 82.2%，同时，二苯氯甲烷经检测，纯度可达到 98.5% 以上。

2.2.3 光化学合成二苯氯甲烷工艺分析

按照上述方法进行二苯氯甲烷的制备，按照 50g 二苯甲烷和 21.7g 的氯气进行混合制备，此时二苯甲烷和氯气的质量分数为 1:1.02，在进行制备的过程中所运用的光源为碘钨灯，碘钨灯的照射温度可达到 90~100℃，同时我们在进行制备的过程中对于氯气的通气

时间进行设置，将其定为 12 个小时，最终可以使二苯氯甲烷的收率达到 82.2%。当然在实际操作的过程中若选择的光源不同，或者光源照射的时间不同、氯气通气的时间影响到反应时间的不同，这些都会对二苯氯甲烷的制备收率产生影响。例如在灯光选择方面，除了碘钨灯之外还有蓝光灯、高压汞灯等不同光源，同时反应温度也可高于 100℃ 或低于 90℃，在氯气的通气时间方面可低于 12 个小时，然而其他条件下的二苯氯甲烷制备收率均远远低于 82.2%，最主要是因为若采用蓝光灯或者是高压汞灯，相应的光源中均含有少部分紫外线，紫外线的存在会对二苯甲烷中的双碳基产生影响，进而使双碳基断裂导致反应过程中的有效反应物占比降低，与氯气的反应不够充分，生成的副产物较多，降低目标产物收率。此外该反应受温度的影响较大，低于 90℃ 或高于 100℃ 的温度都会影响二苯氯甲烷与氯气的合成反应，影响到二苯氯甲烷的收率。

因此我们在进行二苯氯甲烷制备的过程中采用碘钨灯作为光源进行光化学合成二苯氯甲烷为最优制备方案。最终可使二苯氯甲烷的收率达到 82.2%，所制备的产品经过 GC-MS 分析，质量分数高于 98%。

3 二苯氯甲烷在药物合成中的应用

二苯氯甲烷作为一种药物合成的中间体，无论是其本体还是其衍生物都在药物合成的过程中对有机合成和药物制备产生着重要的影响。

3.1 二苯氯甲烷在中枢神经类药物制备中的应用

中枢神经兴奋的药物被称之为“聪明药”，例如莫达非尼、利他林。因为服用这类药物之后会使人的大脑神经兴奋感更强，能够有效帮助人降低疲劳感，使人清醒的感觉更加显著。因此莫达非尼作为一种觉醒促进剂，广泛应用于临床治疗发作性嗜睡病、睡眠工作紊乱症状以及具有较为严重的阻塞性睡眠呼吸暂停症的患者。患者通过服用该类物质，能够使中枢神经兴奋性增强，可有效缓解患者在白天精神不振的症状。此外莫达非尼对于神经也有一定的保护作用，莫达非尼对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（MPTP）诱导的帕金森病模型具有神经保护作用，通过降低神经毒性帮助患者改善神经疲劳症状。

莫达非尼作为中枢神经类药物的代表药，其在药物合成的过程中其主要原料就是二苯氯甲烷。其在合成时主要采用二苯氯甲烷和巯基乙酰乙酯作为原料，分别通过醚化、氨解、乙酰重结晶等步骤最终得到二苯甲基硫代乙酰胺，对二苯甲基硫代乙酰胺继续采用 30% 的双氧水氧化获得二苯甲基亚硫酸基乙酰氨基酚，其分子式为 $C_{15}H_{15}NO_2S$ ，即为莫达非尼。该药物的分子量为 273.35g/mol，熔点可达到 164~166℃，沸点为 559℃，闪点为 292℃，密度为 1.284g/cm³，CAS number 68693-11-8。采用这种方法所制备的莫达非尼其总收率可达到 40.9%。

3.2 二苯氯甲烷在组胺 H1 受体拮抗剂中的应用

二苯氯甲烷应用于组胺 H1 受体拮抗剂的代表药物主要为奥沙米特, 奥沙米特属于一种有效的具有口服活性的双重 H1 组胺受体和 P2X7 受体拮抗剂, 将其应用于临床主要能够有效发挥抗组胺和抗过敏活性的作用, 患者通过服用奥沙米特药物能够使体内的 P2X7 受体中 ATP 诱导的电流被完全阻断, 同时还能够有效抑制 ATP 诱导的钙离子内流, 此外对 5-羟色胺也有良好的抑制作用。正是因为奥沙米特的这些基本性质, 我们在临床用药的过程中主要将其作为 H 受体拮抗剂用于治疗过敏性鼻炎、荨麻疹、食物过敏、小儿支气管哮喘、结膜炎、慢性荨麻疹等相关症状, 属于一种抗组胺平喘的特效药。

而在 H1 受体拮抗剂奥沙米特合成的过程中, 二苯氯甲烷作为重要中间体发挥了显著作用。对于奥沙米特在进行合成时, 主要以邻苯二胺作为起始原料, 加入乙酰乙酸乙酯和氢氧化钾醇溶液, 溶于二甲苯, 搅拌, 经过加热回流、脱水、浓缩等相关步骤, 在溶液冷却至 4℃ 时对溶液进行过滤收集到固体。对固体进行水洗干燥之后得到相应化合物。将所得化合物再与 1-溴-3-氯丙烷、氢氧化钾以及 PEG-400 溶液溶于甲苯, 加热回流, 再倒出甲苯溶液, 加入浓度为 10mol/L 的硫酸, 降至室温, 进行水解反应。最后加水搅拌之后对溶液进行过滤沉淀, 对滤液进行水洗, 直至滤液 pH=7, 对所得化合物进行蒸馏操作。蒸干之后继续与 N-二苯甲基哌嗪、三乙胺和碘化钾共同溶于甲苯, 回流之后继续加入甲苯和水, 搅拌之后分层对甲苯层进行水洗干燥过滤, 所得产物运用 95% 的乙醇重结晶, 即可得到白色固体奥沙米特。在这一过程中二苯氯甲烷作为重要中间体, 当无水哌嗪投料的过程中设置其比例为 1:3.96, 收率最高, 可达到 75.3% 左右。

3.3 二苯氯甲烷在抑制肿瘤细胞增殖药物中的应用

我们所研究的抑制肿瘤细胞增殖的药物即为组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 该类抑制剂在应用的过程中主要是调节 DNA 缠绕于组蛋白的松紧程度, 以达到对肿瘤细胞分化蛋白的表达, 进而达到抑制肿瘤细胞分化和增殖的效果。运用组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 能够使肿瘤细胞主蛋白在该药物的作用下去乙酰化, 即去除乙酰基, 而去除乙酰基后的组蛋白便能够与 DNA 紧紧的缠绕在一起, 此时的 DNA 就不会被肿瘤细胞因子进行转录, 而是相应的肿瘤细胞在分化方面的蛋白表达受到抑制, 进而有效抑制了肿瘤细胞的增殖, 促进了受损细胞的凋亡。组蛋白去乙酰化酶抑制剂除了能够直接针对肿瘤细胞分化的蛋白表达起到抑制作用之外, 还能够直接作用于血管生成因子, 对其发挥抑制作用, 使肿瘤细胞的供血系统受到抑制或破坏, 这也是有效促进肿瘤细胞凋亡抑制细胞分化的作用之一。正是因为组蛋白乙酰化酶抑制剂对肿瘤细胞的迁移、侵袭、转移、风化都起着抑制

作用, 因此其临床应用也越来越广泛。而在进行该药物合成的过程中, 二苯氯甲烷就是重要的中间体。

组蛋白去乙酰化酶抑制剂合成的过程中, 主要以二苯氯甲烷和 (1S, 4S)-二氮杂二环 [2, 2, 1]-庚烷叔丁基羧酸酯为药物合成的主要原料, 然后以碳酸钠为碱, 碘化钠为催化剂, 将反应温度设置为 110℃ 持续反应两个小时, 然后对反应物进行层析获得 (1S, 4S)-叔丁基-5-二苯甲基-2, 5 二氮杂二环 [2, 2, 1]-庚烷-2-羧酸酯, 所得该类物质即为组蛋白去乙酰化酶抑制剂。

通过该方法进行制备的过程中其操作流程较为简单, 二苯氯甲烷作为该药物合成的重要中间体, 在合成时的收率可达到 71%, 是该类药物合成的常用方法。

4 结语

二苯氯甲烷作为药物合成的重要中间体, 在当前众多热门药物合成过程中发挥着重要的作用。在二苯氯甲烷的诸多制备方法中, 光化学合成方法有收率高、效率高、无污染等特点, 颇受欢迎。而二苯氯甲烷除了作为药物中间体在中枢神经兴奋的药物、组胺 H1 受体拮抗剂以及组蛋白去乙酰化酶抑制剂等药物中的应用之外, 其衍生物在药物合成中也有更广泛的应用空间。随着科学技术的进步, 随着对二苯氯甲烷化学及物理性质的研究不断深入, 二苯氯甲烷的制备方法以及在药物合成中的应用前景将会越来越广泛。

参考文献:

- [1] 潘亚金, 潘伯安, 曹启学, 李良军, 陈钧, 赵利平, 晏慧娟, 吴春雷. 三光气在合成二苯氯甲烷中的应用研究 [J]. 广东化工, 2010, 37(01):42-47.
- [2] 邓护军, 王军绪, 付国兵, 张宁, 梁春梅. (2S)-N-二苯甲基-2-吡咯甲酰胺的合成工艺优化 [J]. 精细化工中间体, 2020, 50(06):41-44.
- [3] 曹运朝, 韩芬芳, 李博涛, 曹卫凯. 2-氯苯基二苯氯甲烷的合成研究进展 [J]. 精细化工中间体, 2021, 51(01):1-4.
- [4] 郑桂模, 蒋秋兰, 向道义. 用碱滴定法直接测定二苯氯甲烷含量 [J]. 化学世界, 1984(08):16-17.
- [5] 杨立芳, 高彩密, 夏雨弘, 张奇, 姜明国, 覃雪梅, 闫新伟. 壮药毛果鱼藤化学成分研究 [J/OL]. 中药材, 2021(09):2110-2115.
- [6] 杨娜, 张晨阳, 杨德骏, 刘仁华. 钌催化无氧化剂烷烃脱氢制备烯烃研究 [J]. 化学试剂, 2020, 42(03):326-331.
- [7] 邹慧娜, 朱守非. 邻菲罗啉类配体在铁系元素催化反应中的应用 [J]. 化学进展, 2020, 32(11):1766-1803.
- [8] GEORGIOS E, RAFFAELLA B, MARIAPINA G, et al. Oxatomide use in pregnancy and neonatal abstinence syndrome: A case report [J]. Reproductive Toxicology, 2019, 88(5):133-134.
- [9] 董辉. 原料药 2-[(二苯甲基)亚硫酸基]乙酰胺 (莫达非尼) 的改进合成 [D]. 天津: 天津大学, 2018.