

联苯乙酸合成工艺的优化研究^Δ

邓玉晓^{1*}, 孙晋瑞^{1#}, 段崇刚², 林治秘², 李丹¹, 任业明¹, 冯光玲¹(1.山东省药学科学院/山东省化学药物重点实验室, 济南 250101; 2.山东海佑福瑞达制药有限公司, 山东 临沭 276700)

中图分类号 R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)20-2768-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.20.07

摘要 目的:优化联苯乙酸合成工艺,为满足联苯乙酸原料药的市场需求提供技术支持。方法:对传统的联苯经傅克反应、缩酮反应、重排反应、水解等步骤制备联苯乙酸的合成路线进行优化改进,考察不同傅克反应溶剂(石油醚、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷)、缩酮反应醇(乙二醇、1,3-丙二醇、新戊二醇、季戊四醇)、重排反应催化剂(联苯乙酸锌、氧化锌、辛酸锌、醋酸锌)和精制溶剂(95%异丙醇、异丙醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯)等条件对合成工艺的影响,以制得的中间体或联苯乙酸的纯度和收率筛选最优工艺。结果:以石油醚为傅克反应溶剂、以乙二醇为缩酮反应醇、以联苯乙酸锌为重排反应催化剂、以95%异丙醇为精制溶剂时,制备效果较好。关键中间体2'-氯代联苯乙酮收率达到95%以上;精制后的联苯乙酸纯度可达到99.9%,单一杂质含量小于0.1%,总收率在70%以上。结论:优化后的联苯乙酸合成工艺操作简单,反应条件温和易控,成本低,所用试剂更环保、安全性高,适于工业化大生产;产品纯度和收率均较高,符合欧洲药典、日本药典标准。

关键词 联苯乙酸;合成工艺;优化;联苯乙酸锌

Study on the Optimization of Synthesis Technology of 4-biphenylacetic Acid

DENG Yuxiao¹, SUN Jinrui¹, DUAN Chonggang², LIN Zhimi², LI Dan¹, REN Yeming¹, FENG Guangling¹(1. Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences/Shandong Provincial Key Lab of Chemical Drug, Jinan 250101, China; 2. Shandong Haiyou Freda Pharmaceutical Co., Ltd., Shandong Linshu 276700, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the synthesis technology of 4-biphenylacetic acid, and to provide technology support to meet the market demand of 4-biphenylacetic acid raw material. METHODS: The synthesis route of 4-biphenylacetic acid from biphenyl by Friedel-Crafts reaction, ketal reaction, rearrangement reaction and hydrolysis was optimized and improved. The effects of different Friedel-Crafts reaction solvents (petroleum ether, dichloromethane, 1, 2-dichloroethane), ketal reaction ethanol (ethanediol, 1, 3-propanediol, dimethyltrimethylene glycol, pentaerythritol), rearrangement reaction catalyzer (zinc biphenyl acetate, zinc oxide, zinc caprylate, zinc acetate) and refined solvent (isopropanol, 95% isopropanol, ethanol, acetone, ethyl acetate) on synthesis technology were investigated. The optimal synthesis technology was screened with the purity and yield of intermediate or 4-biphenylacetic acid. RESULTS: The petroleum ether as Friedel-Crafts reaction solvent, ethylene glycol as ketal reaction ethanol, zinc diphenylacetate as rearrangement catalyst and 95% isopropanol as refining solvent were used for the preparation to obtain better effects. The yield of key intermediate 2'-chloroacetophenone reached above 95%. The purity of refined 4-biphenylacetic acid reached 99.9%; the content of single impurity was less than 0.1%; the total yield reached over 70%. CONCLUSIONS: The optimal synthesis technology of 4-biphenylacetic acid has the advantages of simple operation, mild and controllable reaction conditions, low cost, greener reagents and higher safety, and is suitable for industrial production. The purity and yield of the products are in high level and in line with the standards of European Pharmacopoeia and the Japanese Pharmacopoeia.

KEYWORDS 4-biphenylacetic acid; Synthesis technology; Optimization; Zinc biphenylacetate

[14] LIU J, LI Q, LIU R, et al. Enrichment and purification of six Aconitum alkaloids from Aconitum kusnezoffii radix by macroporous resins and quantification by HPLC-MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014. DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.

[15] YANG J, ZHANG L, ZHU G, et al. Separation and enrichment of major quinolizidine type alkaloids from *Sophora alopecuroides* using macroporous resins[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2014, 945(2): 17-22.

Δ 基金项目:山东省自然科学基金项目(No.鲁科基金字[2017]5号-ZR201702200103)

* 主管药师, 硕士。研究方向: 新药研发。电话: 0531-81213286。E-mail: dengyuxiao1124@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 新药研发。电话: 0531-81213291。E-mail: sjrcxl@126.com

[16] 娄嵩, 刘永峰, 白清清, 等. 大孔吸附树脂的吸附机理[J]. *化学进展*, 2012, 24(8): 1427-1436.

[17] 杨莹莹, 张广晶, 张舒媛, 等. 大孔树脂在中药研究中的应用[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(10): 2193-2195.

[18] BAI MS, WANG C, ZONG SC, et al. Antioxidant polyketide phenolic metabolites from the edible mushroom *Cortinarius purpurascens*[J]. *Food Chem*, 2013, 141(4): 3424-3427.

(收稿日期: 2018-03-06 修回日期: 2018-09-03)

(编辑: 陈宏)

联苯乙酸(4-biphenylacetic acid)是由辉瑞制药有限公司研发的非甾体类抗炎药,为芬布芬的活性代谢产物^[1-2]。联苯乙酸凝胶于1986年9月首先在日本上市,商品名为Napageln^[3],在临床上广泛应用于变形性关节炎、肩周炎、腱鞘炎、网球肘、肌肉痛、软组织损伤等的治疗^[4]。该药具有速效、高效、安全等特点,上市后得到了患者的广泛认可^[5]。此外,联苯乙酸是合成联苯乙酸乙酯、联苯乙酰吡啶和有机锡联苯乙酸酯等重要化工中间体的原料^[6-7],其市场前景广阔。

自20世纪90年代起,国内外对联苯乙酸的合成方法进行了较多研究,以起始原料的不同,主要分为以下几种:(1)以苯硼酸和对溴苯乙酸乙酯为起始原料,经催化偶联、水解等步骤得联苯乙酸。该方法工艺简单,总收率较高(约78%),但起始原料价格昂贵,所用催化剂四三苯基膦钨对氧气较敏感,不适宜工业化生产^[8-9]。(2)以苯乙腈为起始原料,经混酸硝化、铁粉还原、催化偶联、水解等步骤得联苯乙酸。该方法总收率低(27.6%),且硝化过程中会产生大量酸性废液,也不适宜工业化生产^[10]。(3)以联苯为起始原料,主要有3条路线——①联苯经傅克反应、Willgerodt重排、水解等步骤得到联苯乙酸。该合成路线为制备联苯乙酸的经典、成熟路线,总收率约为60%,但在生产过程中会产生大量的硫化氢,对环境有严重污染^[11]。②联苯经氯甲基化反应、氰基取代、水解等步骤得到联苯乙酸。该路线总收率约为70%,但制备过程中需使用氰化钠等剧毒物,不利于劳动保护,且严重污染环境,不适于大规模生产^[12]。③联苯经傅克反应、缩酮反应、重排反应、水解、酸化等步骤得联苯乙酸。该路线总收率约为43%,其中的傅克反应采用二氯甲烷作溶剂,会产生烷基化副产物,且二氯甲烷沸点低,不易回收;重排反应时间长、副反应多,且采用氯化锌作为催化剂,会产生大量焦油状黏性半固体,清洗困难;酸化时,联苯乙酸会与副产物氯化钠相互包裹,精制效果差^[13]。

经过前期大量研究摸索,笔者认为,以联苯为起始原料制备联苯乙酸的第③条路线虽然存在副反应较多、精制效果差、清洗困难等缺点,但反应原料廉价易得,工艺操作简单。因此,本课题组在参考文献[13]的基础上,主要对该路线进行了工艺优化研究,重点考察了傅克反应的溶剂(石油醚、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷)、缩酮反应所用醇的种类(乙二醇、1,3-丙二醇、新戊二醇、季戊四醇)、重排反应的催化剂(联苯乙酸锌、氧化锌、辛酸锌、醋酸锌)和联苯乙酸的精制溶剂(95%异丙醇、异丙醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯)对工艺的影响。与文献[13]报道的合成工艺比较,优化后的工艺制得产品的纯度和收率高、条件温和易控,解决了联苯乙酸传统工艺反应条件苛刻、环境污染大、产品杂质多且难以提纯的问题,现报道如下。

1 材料

1.1 仪器

WRS-1B型数字熔点仪(上海精密科学仪器有限公司); Nicolet Magna 750型红外光谱仪(美国尼高力公司); AVANCE III型超导核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司); API-3000型质谱仪(美国AB公司); LC-20AT型高效液相色谱仪(日本岛津公司); DFY-30/30型低温循环冷却泵(巩义市予华仪器有限公司); JT302N型电子天平(广州沪瑞明仪器有限公司)。

1.2 原料与试剂

联苯、氯乙酰氯、无水三氯化铝、浓盐酸、1,3-丙二醇、氢氧化钠、醋酸锌、氧化锌、辛酸锌(国药集团化学试剂有限公司); 二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、石油醚(60~90℃)、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、二甲苯(天津富宇精细化工有限公司); 乙二醇、新戊二醇、季戊四醇(天津科密欧化学试剂有限公司); 对甲苯磺酸(南京康满林化工实业有限公司); 异丙醇(莱阳经济技术开发区精细化工厂),以上原料与试剂均为分析纯。联苯乙酸(本实验室自制,纯度:99.5%)。水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 合成路线

采用联苯(B)为起始原料,在无水三氯化铝催化下,与氯乙酰氯发生傅克反应,生成中间体2'-氯代联苯乙酰氯(C,中间体);C在对甲苯磺酸(TsOH)的催化下,与乙二醇发生缩酮反应,生成2-联苯-4-基-2-氯甲基-[1,3]二氧戊环(D,中间体);D在联苯乙酸锌(F)的催化下发生重排反应,生成联苯乙酸(A)。其中,关键催化剂联苯乙酸锌是采用自制联苯乙酸为原料,与氢氧化钠反应生成联苯乙酸钠(E),联苯乙酸钠再与醋酸锌反应制得。联苯乙酸锌的合成路线见图1;联苯乙酸的合成路线见图2。

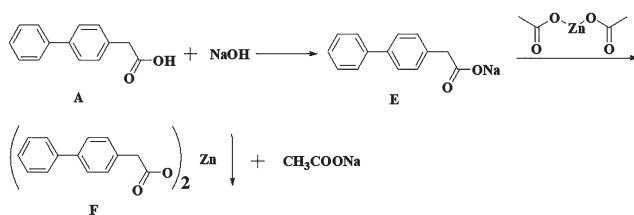


图1 联苯乙酸锌的合成路线

Fig 1 Synthesis route of zinc biphenylacetate

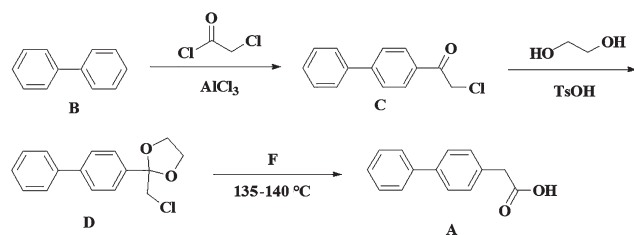


图2 联苯乙酸的合成路线

Fig 2 Synthesis route of 4-biphenylacetic acid

2.2 联苯乙酸锌的制备

将联苯乙酸(21.22 g, 0.1 mol, 自制)加入10%氢氧化钠溶液(50 mL)中, 搅拌溶解, 室温滴加20%醋酸锌溶液(100 mL), 0.5~1 h滴加完毕; 油浴加热至100 ℃, 恒温反应2 h后冷却至室温; 滤过, 在60~65 ℃真空干燥3 h, 得白色结晶性固体, 即联苯乙酸锌(26.83 g, 收率为95.8%)。

2.3 2'-氯代联苯乙酮的制备

将联苯(16 g, 0.103 8 mol)、无水三氯化铝(18 g, 0.135 0 mol)、石油醚(48 mL)加入连有尾气吸收装置的四口瓶中, 保持在10~15 ℃条件下滴加含有氯乙酰氯(13 g, 0.115 1 mol)的石油醚溶液(32 mL), 1~2 h滴加完毕, 继续保温反应2 h; 采用薄层色谱法(TLC)[GF254硅胶板, 展开剂: 乙酸乙酯-石油醚(1:6)]监控至原料反应完毕后, 将反应混合物滴加至冰水混合物(100 g)中, 搅拌20 min冰解; 分取有机层, 用水洗涤, 减压浓缩至干, 得淡黄色固体, 即2'-氯代联苯乙酮(23.5 g, 收率为98.1%)。熔点(mp): 124.5~125.5 ℃(文献mp: 124~126 ℃^[14]); 采用核磁共振氢谱(¹H-NMR)测定, 化学位移值 δ (二甲基亚砜)分别为4.55(s, 2H, CH₂), 7.32~7.62(m, 9H, C₆H₅, C₆H₄); 采用质谱(MS)测定, 质荷比(m/z)为231[M+H]⁺。

2.4 联苯乙酸的制备

2.4.1 粗品制备 将2'-氯代联苯乙酮(23.5 g, 0.101 9 mol)、乙二醇(6.51 g, 0.105 0 mol)、对甲苯磺酸(2.11 g, 0.012 28 mol)、二甲苯(70.5 mL)加入至连有分水器的四口瓶中, 加热至140 ℃, 保持回流4 h进行缩酮反应, 至基本没有水分蒸出时, 向反应液中加入水(50 mL), 搅拌15 min。分取有机层(含缩酮反应产物D)继续加热回流至二甲苯蒸出, 同时保持带水回流2 h, 滴加含有联苯乙酸锌(0.85 g, 0.003 1 mol)的二甲苯溶液(20 mL), 滴加时间为0.5 h; 继续回流进行重排反应, 控制反应温度为135~140 ℃、反应时间为1~1.5 h; 采用TLC法[GF254硅胶板, 展开剂: 乙酸乙酯-石油醚(1:5)]监控至原料反应完毕后, 降温至60 ℃; 减压浓缩至原体积的1/5, 搅拌冷却至室温, 抽滤, 得红棕色固体, 即联苯乙酸粗品(19.6 g, 收率为90.5%)。

2.4.2 粗品精制 将联苯乙酸粗品(19.6 g, 0.092 mol)、异丙醇(200 mL)、水(10 mL)加入500 mL四口瓶中, 加热至82 ℃溶解后稍冷, 加入活性炭1.96 g, 继续加热至82 ℃回流脱色0.5 h, 趁热滤过; 滤液缓慢冷却析晶, 滤过, 得白色结晶性粉末, 在60~65 ℃条件下真空干燥3 h, 即得联苯乙酸精制品(16.8 g, 收率为85.5%, 总收率为75.9%)。采用高效液相色谱(HPLC)峰面积归一化法[色谱柱: Intersil ODS-3, 流动相: 甲醇-乙腈-1%冰醋酸溶

液(68:15:17), 流速: 2 mL/min, 柱温: 30 ℃, 检测波长: 251 nm]测得产品纯度为99.9%, 单一杂质含量<0.1%; mp: 162.5~163.4 ℃(文献mp: 162~164 ℃^[15]); 采用红外光谱法(IR)测定, ν (KBr)分别为3 089, 3 027 cm⁻¹(苯环C-H ν_{C-H}), 2 742, 2 650 cm⁻¹(羧酸O-H ν_{O-H}), 1 686 cm⁻¹(羧酸C=O $\nu_{C=O}$), 1 566, 1 489 cm⁻¹(苯环 $\nu_{C=C}$), 1 450 cm⁻¹(CH₂ δ_{C-H}), 1 412 cm⁻¹(羧酸O-H δ_{O-H}), 1 257 cm⁻¹(羧酸COOH ν_{C-O}), 926 cm⁻¹(羧酸O-H δ_{O-H}), 818, 764, 741, 698, 671 cm⁻¹(苯环C-H δ_{C-H}); 采用¹H-NMR测定, δ (二甲基亚砜)分别为3.54(s, 2H, CH₂), 7.36~7.65(m, 9H, C₆H₅, C₆H₄), 12.40(s, 1H, -COOH); 采用MS测定, m/z 为211[M-H]⁻。

2.5 工艺条件筛选

2.5.1 傅克反应溶剂的筛选 采用“2.3”项下方法, 其他条件不变, 考察不同溶剂(石油醚及其替换溶剂二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷, 用量相同)对中间体C(2'-氯代联苯乙酮)制备的影响, 结果见表1(表中, 20180101~20180111为实验日期, 以下各表类似)。表1数据显示, 采用石油醚为傅克反应溶剂时, 所制得的中间体C纯度在97%以上, 收率在96%以上; 采用二氯甲烷或1, 2-二氯乙烷为傅克反应溶剂时, 所制得的中间体C纯度均在90%以下, 收率约为95%。这表明, 石油醚作为傅克反应溶剂, 比二氯甲烷和1, 2-二氯乙烷更具优势。

表1 傅克反应溶剂种类对C纯度和收率的影响(%)
Tab 1 Effects of solvent types on the purity and yield of C in Friedel-Crafts reaction (%)

傅克反应溶剂	20180101		20180103		20180105		20180107		20180109		20180111	
	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率
石油醚	97.6	96.5	98.3	97.3	98.2	98.5	98.5	98.3	98.7	99.1	99.0	98.9
二氯甲烷	87.8	94.3	86.5	93.9	89.5	94.7	89.3	95.3	87.5	96.1	84.6	95.9
1,2-二氯乙烷	86.2	94.5	84.6	95.1	83.2	95.2	86.2	95.1	86.3	95.5	86.9	95.7

为进一步验证傅克反应溶剂对后续反应的影响, 选取同一天(20180111)采用上述3种溶剂(石油醚、二氯甲烷、1, 2-二氯乙烷)制备的中间体C(分别编号为20180111-1、20180111-2、20180111-3)同步进行后续反应, 考察其对联苯乙酸粗品制备的影响, 结果见表2。表2数据显示, 采用20180111-1批中间体C所制得的联苯乙酸粗品纯度在98%以上, 收率在88%以上; 采用20180111-2、20180111-3批中间体C所制得的联苯乙酸粗品纯度均在90%以下, 收率均在75%以下。这进一步证明, 采用石油醚为傅克反应溶剂, 所制得的中间体C及后续制得的联苯乙酸粗品都具有更高的纯度和收率, 因此选择石油醚作为傅克反应溶剂。

2.5.2 缩酮反应醇的筛选 采用“2.4.1”项下方法, 其他条件不变, 考察不同缩酮反应醇(乙二醇及其替换醇1, 3-丙二醇、新戊二醇、季戊四醇, 摩尔量相同)对中间体D

表2 傅克反应溶剂种类对联苯乙酸粗品纯度和收率的影响(%)

Tab 2 Effects of solvent types on the purity and yield of 4-biphenylacetic acid crude product in Friedel-Crafts reaction (%)

不同溶剂所得中间体C	20180115		20180117		20180119		20180121		20180123		20180125	
	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率
20180111-1	99.0	88.6	99.1	89.1	98.9	88.5	98.8	89.2	99.1	89.5	99.0	89.6
20180111-2	84.8	70.1	85.1	71.2	86.3	73.1	84.9	72.5	85.6	73.1	85.7	71.3
20180111-3	86.2	72.3	86.7	72.5	85.8	73.3	86.4	73.2	87.5	74.3	88.0	71.4

制备的影响[为了方便考察中间体D的纯度和收率,笔者将“2.4.1”项下缩酮反应后所得有机层(含缩酮反应产物D)真空干燥至恒质量后进行考察],结果见表3。表3数据显示,以乙二醇和新戊二醇制得的中间体D纯度在93%以上,收率在94%以上;以1,3-丙二醇制得的中间体D纯度在92%以下,收率在93%以下;以季戊四醇制得的中间体D纯度在87%以下,收率在90%以下。这表明,乙二醇和新戊二醇用作缩酮反应醇更具优势。同时,笔者调研乙二醇和新戊二醇的价格后发现,乙二醇市场价为7 780元/吨,新戊二醇为20 000元/吨,出于节约生产成本的考虑,最终选择乙二醇作为缩酮反应醇。

表3 缩酮反应醇种类对D纯度和收率的影响(%)

Tab 3 Effects of the type of ketal reaction ethanol on the purity and yield of D (%)

缩酮反应醇	20180201		20180202		20180203		20180204		20180205		20180206	
	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率
乙二醇	95.2	96.5	95.4	95.8	95.5	96.8	94.3	96.3	96.2	97.1	98.2	95.3
1,3-丙二醇	90.3	92.5	89.3	91.8	91.2	90.5	86.5	91.5	89.3	86.9	88.5	92.3
新戊二醇	95.8	95.6	94.5	96.1	96.3	95.7	95.8	94.9	94.2	96.8	97.8	94.5
季戊四醇	84.6	87.0	85.7	86.8	86.5	87.2	84.9	87.1	85.8	89.5	85.4	86.6

2.5.3 重排反应催化剂的筛选 采用“2.4.1”项下方法,其他条件不变,考察不同重排反应催化剂(联苯乙酸锌及其替换催化剂氧化锌、辛酸锌、醋酸锌,分子量相同)对联苯乙酸粗品制备的影响,结果见表4。由于后三者在催化过程中为非均相体系,且只能将中间体D催化生成联苯乙酸酯,因此笔者采用TLC法[GF254硅胶板,展开剂:石油醚-乙酸乙酯-冰醋酸(40:20:1)]监控至重排反应完全后,再在碱性条件下水解联苯乙酸酯,然后酸化得到联苯乙酸粗品(具体步骤:向反应液中加入氢氧化钠水溶液和甲醇,回流3 h;降至室温后,采用2 mol/L盐酸调节反应液pH<2,抽滤,滤饼水洗至中性,得联苯乙酸粗品)。表4数据显示,以联苯乙酸锌催化制得的联苯乙酸粗品的纯度在98%以上,收率在88%以上;以氧化锌、辛酸锌、醋酸锌催化制得的联苯乙酸粗品的纯度均在94%以下,收率均在87%以下。这表明,以联苯乙酸锌催化制备联苯乙酸粗品更具优势,因此选择联苯乙酸锌作为重排反应催化剂。

表4 重排反应催化剂种类对联苯乙酸粗品纯度和收率的影响(%)

Tab 4 Effects of catalyst type on the purity and yield of diphenylacetic acid crude product in rearrangement reaction (%)

重排反应催化剂	20180301		20180302		20180303		20180304		20180305		20180306	
	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率
联苯乙酸锌	99.1	89.3	98.5	90.5	98.7	91.2	99.3	88.6	98.9	89.5	98.9	90.7
氧化锌	93.1	85.6	92.5	86.7	93.6	82.5	91.8	82.1	93.5	78.6	91.6	80.8
辛酸锌	86.5	72.1	84.6	69.5	83.7	65.4	86.4	70.3	85.3	70.8	85.6	73.5
醋酸锌	89.8	63.5	90.4	64.7	91.2	68.2	88.5	60.9	87.9	66.5	90.8	59.8

2.5.4 联苯乙酸粗品精制溶剂的筛选 采用“2.4.2”项下方法,其他条件不变,考察不同精制溶剂(95%异丙醇、异丙醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯)对联苯乙酸精制的影响,结果见表5。表5数据显示,以95%异丙醇为精制溶剂制得的联苯乙酸精制品纯度在99.5%以上,收率在85%以上;以异丙醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯为精制溶剂制得的联苯乙酸精制品纯度为99.5%左右,收率在74%以下。这表明,95%异丙醇精制联苯乙酸更具优势,因此选择95%异丙醇作为联苯乙酸粗品的精制溶剂。

表5 精制溶剂种类对联苯乙酸精制品纯度和收率的影响(%)

Tab 5 Effects of refined solvent type on the purity and yield of 4-biphenylacetic acid refined product (%)

精制溶剂	20180310		20180311		20180312		20180313		20180314		20180315	
	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率	纯度	收率
95%异丙醇	99.6	85.3	99.8	86.2	99.8	86.5	99.9	87.1	99.9	87.3	99.9	87.1
异丙醇	99.6	73.1	99.5	72.5	99.6	73.2	99.5	71.9	99.5	72.6	99.4	73.7
乙醇	99.4	72.3	99.5	71.0	99.4	72.1	99.5	73.4	99.5	73.2	99.5	73.5
丙酮	99.6	61.5	99.7	60.0	99.8	62.3	99.7	64.2	99.6	63.1	99.7	61.5
乙酸乙酯	99.2	62.3	99.3	64.5	99.4	65.3	99.5	65.7	99.4	63.8	99.2	64.0

3 讨论

在联苯乙酸的合成工艺中,中间体2'-氯代联苯乙酮(C)的纯度对最终产品的质量影响较大,其带入的杂质难以去除。文献[13]以二氯甲烷为傅克反应溶剂,其中烷基化副反应产生的副产物会生成焦油,从而影响中间体C的收率。优化后的合成工艺采用石油醚(60~90℃)作为傅克反应溶剂,可以有效避免烷基化平行副产物的产生,使中间体C的纯度和收率大幅提高;同时,石油醚易于回收,能够降低溶剂生产成本。

在缩酮反应步骤中,文献[13]采用新戊二醇作为反应醇,其价格较高。在本研究中,笔者对比了乙二醇、1,3-丙二醇、新戊二醇、季戊四醇对缩酮反应的影响,结果显示,乙二醇所制得的产物纯度、收率与新戊二醇所制得的产物差别不大。在对后续反应没有明显影响的情况下,选择乙二醇作为缩酮反应醇能有效降低生产成本。

在重排反应步骤中,文献[13-16]采用氧化锌或醋酸

锌等为催化剂,属于固相催化液相,存在反应不均匀、温度难控制、副反应多等缺点;文献[16]采用辛酸锌等有机酸锌为催化剂,产物中会包裹辛酸等杂质,精制时难以除去。笔者改用联苯乙酸锌催化重排反应,实现了工艺的重大突破。由于联苯乙酸锌能够溶解于二甲苯,可以实现均相催化,条件温和,温度易于控制,同时能够将缩酮直接转化为联苯乙酸。笔者推测,该反应经历了缩酮重排成联苯乙酸酯,然后联苯乙酸酯裂解为联苯乙酸的过程。此外,反应完成后,将反应滤液采用氢氧化钠水溶液碱化,分取水层以盐酸酸化,可以实现联苯乙酸锌的回收利用。

在联苯乙酸粗品精制时,采用乙酸乙酯、丙酮、乙醇等溶剂的精制效果均不理想、收率较低。而采用95%异丙醇将联苯乙酸粗品加热溶解后,以活性炭脱色、趁热滤过、滤液缓慢冷却析晶的方式进行精制,精制效果好,最终成品质量符合欧洲药典^[17]和日本药典^[18]的要求。

此外,本研究优化的合成工艺革除了既往文献方法中使用的氰化钠、氰化钾、浓硫酸、浓硝酸等^[10-12]有毒或危险性试剂的使用,提高了制备过程的安全性。

综上所述,本研究优化改进的联苯乙酸合成工艺操作简单,反应条件温和易控,成本低,“三废”少,更具环保优势,适于工业化生产;所制备的最终产品总收率在70%以上,纯度可达99.9%,各项质量指标均符合欧洲药典、日本药典标准。本研究有望为满足联苯乙酸原料药的市场需求提供工艺技术支持,具有很好的技术推广价值。

参考文献

[1] 晁建平,焦玉海,石峰.一种联苯乙酸的简易合成法[C]//2006第六届中国药学会学术年会论文集,广州,2006:5296-5298.

[2] 孙晋瑞,刘宜辉,张治法,等.一步法合成4-联苯乙酸[J].食品与药品,2013,15(2):115-117.

[3] 袁玉梅,徐文方,王厚全.非甾体抗炎新药联苯乙酸的合成工艺研究[J].山东医药工业,1990,9(1):9-10.

[4] 谢文娜,肖道安,郭孟萍.非甾体抗炎药联苯乙酸的合成综述[J].宜春学院学报,2014,36(9):11-16.

[5] 汪平,张军兵,武惠斌,等.HPLC法测定联苯乙酸凝胶含

量和有关物质[J].中国药房,2012,23(33):3142-3143.

[6] 曹翠,卢洁,阎军,等.气相色谱法测定联苯乙酸原料药中5种有机溶剂残留量[J].中国药房,2013,24(41):3923-3924.

[7] 田来进,孙玉希,郑晓亮,等.有机锡联苯乙酸酯的合成、结构表征和体外抗癌活性[J].无机化学学报,2006,22(11):2031-2036.

[8] POUPAERT JH, DUARTE S, COLACINO E, et al. Willgerodt-kindler's microwave-enhanced synthesis of thioamide derivatives[J]. *Phosphor Sulfur Silicon*, 2004, 179(10):1959-1973.

[9] LI WJ, LV GH, CHENG X, et al. Palladium(II)-Schiff base complex immobilized covalently on h-BN: an efficient and recyclable catalyst for aqueous organic transformations[J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(52):8557-8564.

[10] 陈勇,刘振中,刘宏民,等.非甾体抗炎新药联苯乙酸的合成[J].郑州大学学报(自然科学版),1999,31(3):76-78.

[11] 李光华,胡绍渝.非甾体抗炎新药联苯乙酸的合成[J].中国医药工业杂志,1991,22(6):250-251.

[12] 张田林,孙丽丽,林总夫.4-联苯乙酸的新法合成[J].中国医药工业杂志,2003,34(7):318-319.

[13] 褚长虎,赵谦.利用重排反应制备4-联苯乙酸的方法:中国,102503805[P].2011-11-26.

[14] SACHAN N, THAREJA S, AGARWAL R, et al. Substituted biphenyl ethanones as antidiabetic agents: synthesis and in-vivo screening[J]. *Int J PharmTech Res*, 2009, 1(4):1625-1631.

[15] KUULOJA N, KYLMÄLÄ T, XU Y, et al. Synthesis of xenbucin using Suzuki reaction catalyzed by Pd/C in water [J]. *Cent Eur J Chem*, 2008, 6(3):390-392.

[16] JERRY AW, SANJAY IA. *Preparing haloalkyl arylalkanoate esters and arylalkanoic*: GB, 2123416[P].1982-07-09.

[17] 欧洲药典委员会.欧洲药典[S].9.0版.欧洲药品质量管理局,2016:2451.

[18] 日本药局方编辑委员会.日本药局方[S].17版.日本厚生省出版社,2016:923.

(收稿日期:2018-03-26 修回日期:2018-08-21)

(编辑:段思怡)